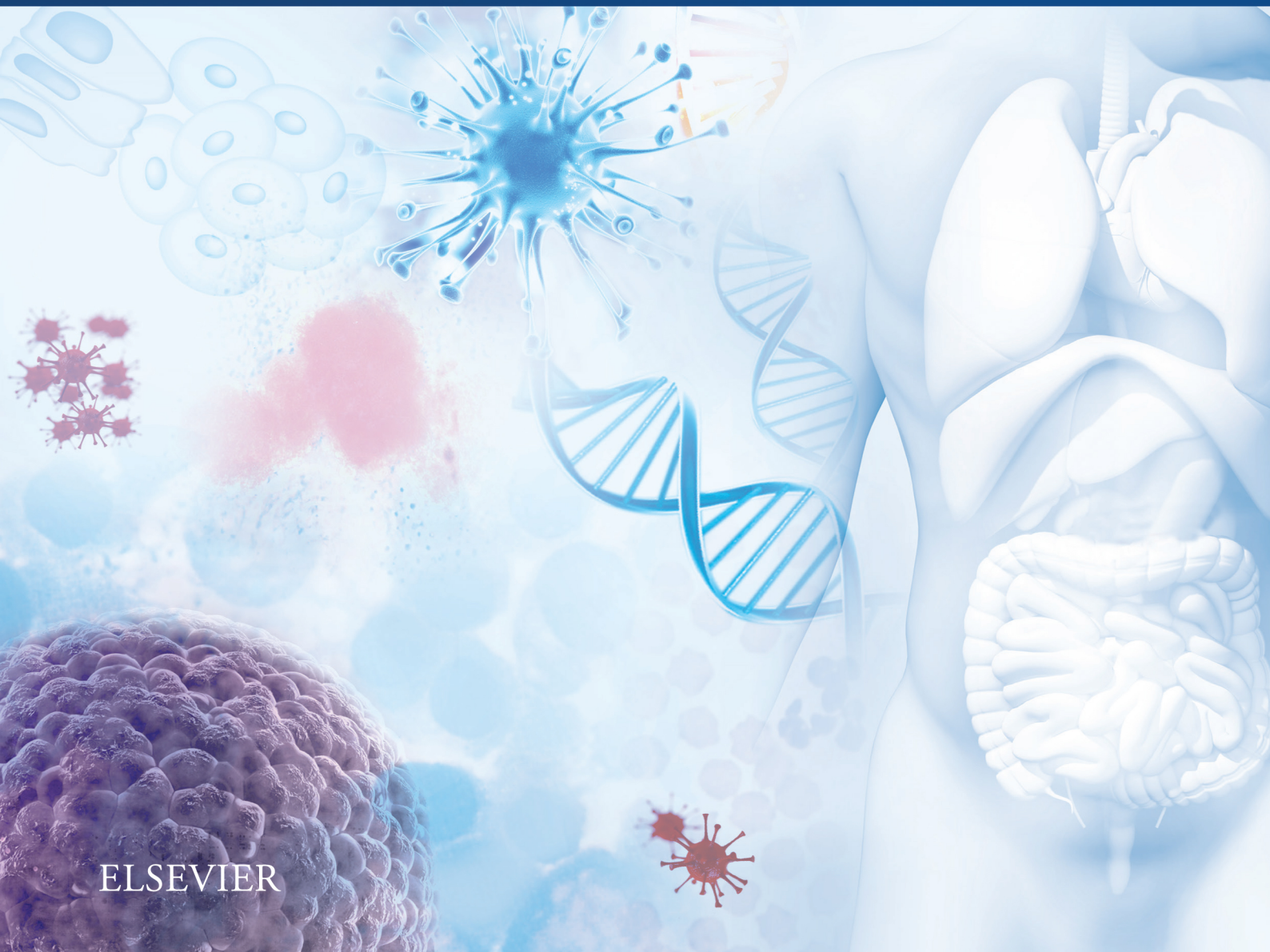


Fisiopatología

La ciencia del porqué
y el cómo

Raul A. Uribe Olivares



ELSEVIER

Fisiopatología

La ciencia del porqué y el cómo

Página deliberadamente en blanco

Fisiopatología

La ciencia del porqué y el cómo

Raul A. Uribe Olivares

Médico especialista en Medicina Interna y Reumatología
Servicio de Urgencias
Hospital Civil Juan I. Menchaca
Jefe de academia
Departamento de Morfofuncionales
Facultad de Medicina
Universidad Lamar
Guadalajara (Jalisco), México

ELSEVIER

Avda. Josep Tarradellas, 20-30, 1.º, 08029, Barcelona, España

Fisiopatología. La ciencia del porqué y el cómo, de Raul A. Uribe Olivares

©2018 Elsevier España, S.L.U.

ISBN: 978-84-9022-934-7

eISBN: 978-84-9113-061-1

Todos los derechos reservados.

El editor de esta obra y sus colaboradores certifican que han hecho todo lo posible para respetar los derechos de propiedad intelectual de todo el material reproducido en esta obra. Se lamenta cualquier error u omisión y, en el caso de que así fuera, se corregirá el error en próximas ediciones.

Reserva de derechos de libros

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra (www.conlicencia.com; 91 702 19 70 / 93 272 04 45).

Advertencia

La medicina es un área en constante evolución. Aunque deben seguirse unas precauciones de seguridad estándar, a medida que aumenten nuestros conocimientos gracias a la investigación básica y clínica habrá que introducir cambios en los tratamientos y en los fármacos. En consecuencia, se recomienda a los lectores que analicen los últimos datos aportados por los fabricantes sobre cada fármaco para comprobar la dosis recomendada, la vía y duración de la administración y las contraindicaciones. Es responsabilidad ineludible del médico determinar la dosis y el tratamiento más indicado para cada paciente en función de su experiencia y del conocimiento de cada caso concreto. Ni los editores ni los directores asumen responsabilidad alguna por los daños que pudieran generarse a personas o propiedades como consecuencia del contenido de esta obra.

Servicios editoriales: GEA Consultoría Editorial, S.L.

Depósito legal: B. 6.195-2018

Impreso en Italia

DEDICATORIA

In memoriam de Don Luis y Doña Rosalina, mi vida y aliento

A Lory, Rosy y Luis, mi confianza

A Omar, Edoardo y Saúl, mi legado

A Giovanna, Karla y Alex, mi ilusión

A mis maestros, su ejemplo y mi formación

A mis alumnos, mi inspiración

Página deliberadamente en blanco

Rebeca Albarrán Anthony

Médica especialista en Medicina Interna
 Servicio de Medicina Interna
 Hospital General de Zona # 26
 Instituto Mexicano del Seguro Social
 Tala (Jalisco), México
 Docente
 Departamento de Clínicas Médicas y Quirúrgicas
 Facultad de Medicina, Universidad Lamar
 Guadalajara (Jalisco), México
 Coordinación de Educación e Investigación en Salud
 Hospital General de Zona # 26
 Instituto Mexicano del Seguro Social
 Jalisco, México

Luis Eduardo Becerra Solano

Investigador asociado
 Unidad de Investigación Médica
 Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital
 de Pediatría
 Centro Médico Nacional de Occidente
 Instituto Mexicano del Seguro Social
 Guadalajara (Jalisco), México

Andrés Bedoya Ossa

Endocrinólogo
 Consulta externa
 Clinisanitas
 Profesor
 Departamento de Ciencias Fisiológicas
 Facultad de Medicina
 Pontificia Universidad Javeriana
 Bogotá, D. C., Colombia
 Miembro de número de la Asociación Colombiana
 de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo

Sergio Enrique Cifuentes Gordillo

Jefe del Servicio de Urgencias
 Hospital Star Médica San Luis Potosí
 Profesor titular
 Departamento de Fisiología y Fisiopatología
 Facultad de Medicina
 Universidad Cuauhtémoc
 San Luis Potosí (SLP), México
 Miembro de la Sociedad Mexicana de Medicina
 de Emergencias

Mario Dvorkin

Médico Especialista en Cirugía Cardiovascular
 y Cirugía de la Mano
 Servicio de Cirugía de Mano y Reconstructiva
 de Miembro Superior
 Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento
 Docente Adscrito al Departamento de Fisiología y Biofísica
 Facultad de Ciencias Médicas
 Universidad de Buenos Aires
 Buenos Aires, Argentina

Verónica Isabel Enríquez Romo

Médica general, Maestría en Educación
 Profesora de Fisiología y Fisiopatología
 Departamento de Morfofuncionales
 Facultad de Medicina
 Universidad Lamar
 Guadalajara (Jalisco), México

Sergio V. Esparza Gutiérrez

Médico residente de cuarto año de la Especialidad
 de Neurocirugía
 Servicio de Neurocirugía
 Hospital Civil Juan I. Menchaca
 Guadalajara (Jalisco), México

Liliana Gadola

Médica especialista en Nefrología
 Servicio de Fisiopatología
 Hospital Universitario de Clínicas
 Profesora agregada
 Departamento de Fisiopatología y Nefrología
 Facultad de Medicina
 Universidad de la República
 Montevideo, Uruguay

Armando González Gutiérrez

Otorrinolaringólogo
 Servicio de Otorrinolaringología
 Hospital Civil de Guadalajara
 Profesor de asignatura
 Centro Universitario de Ciencias de la Salud
 Facultad de Medicina
 Universidad de Guadalajara
 Guadalajara (Jalisco), México
 Miembro de la Sociedad Mexicana de Otorrinolaringología

Colaboradores

Armando González Romero

Otorrinolaringólogo
Servicio de Otorrinolaringología
Hospital Civil de Guadalajara
Profesor investigador titular C
Centro Universitario de Ciencias de la Salud
Facultad de Medicina
Universidad de Guadalajara
Guadalajara (Jalisco), México
Expresidente de la Sociedad Mexicana de Otorrinolaringología

Francisco Javier Hurtado Bredda

Director de la Unidad de Medicina Intensiva
Hospital Español
Profesor
Departamento de Fisiopatología
Facultad de Medicina
Universidad de la República
Montevideo, Uruguay

Eugenia Margarita Jaimes Tenorio

Médica especialista
Servicio de Imagenología
Unidad de Medicina Familiar # 53
Instituto Mexicano del Seguro Social
Zapopan (Jalisco), México
Docente
Departamento de Clínicas Médicas y Quirúrgicas
Facultad de Medicina
Universidad Lamar
Guadalajara (Jalisco), México

Luis Enrique Ledón Pérez

Práctica privada
Profesor titular
Departamento de Fisiología
Facultad de Medicina
Universidad de Guadalajara
Guadalajara (Jalisco), México

Leonella Luzardo

Médica especialista en Nefrología
Servicio de Fisiopatología
Hospital Universitario de Clínicas
Profesora adjunta
Departamento de Fisiopatología y Nefrología
Facultad de Medicina
Universidad de la República
Montevideo, Uruguay

Ileana Guadalupe Mercado Roldán

Anestesióloga
Práctica privada
Docente
Departamento de Morfofuncionales
Facultad de Medicina
Universidad Lamar
Guadalajara (Jalisco), México

José Antonio Monroy Rodríguez

Especialista en Medicina crítica
Unidad de Cuidados Intensivos
Hospital Civil Juan I. Menchaca
Profesor de asignatura
Departamento de Fisiopatología
Facultad de Medicina
Centro Universitario de Ciencias de la Salud
Guadalajara (Jalisco), México

Santiago Núñez Velasco

Alumno de posgrado de alta especialidad
Servicio de Terapia Endovascular Neurológica
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
Manuel Velasco Suárez
Alumno de posgrado de alta especialidad
Departamento de Neurocirugía/Terapia Endovascular
Neurológica
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México
Ciudad de México, México
Socio adjunto de la Sociedad Mexicana de Cirugía
Neurológica

Ana Beatriz Palomar Llamas

Anatomopatóloga
Servicio de Anatomía Patológica
Instituto Mexicano del Seguro Social
Docente
Departamento de Morfofuncionales
Facultad de Medicina
Universidad Lamar
Guadalajara (Jalisco), México

Marcelo Heron Petri

Health advisor
Stockholm Läns Landsting
Fittja vårdcentral
Investigator
Department of Medicine, Karolinska Institutet
Translational Cardiology Group
Center for Molecular Medicine
Stockholm, Sweden

Juan José Ramírez Andrade

Alumno de posgrado de alta especialidad
Servicio de Terapia Endovascular Neurológica
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
Manuel Velasco Suárez
Alumno de posgrado de alta especialidad
Departamento de Neurocirugía/Terapia Endovascular
Neurológica
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México
Ciudad de México, México
Socio adjunto de la Sociedad Mexicana de Cirugía
Neurológica

Gladis Razo Jiménez

Anatomopatóloga
Médico residente de la subespecialidad en Patología
Pediátrica
Servicio de Anatomía Patológica
Hospital General Dr. Gaudencio González Garza,
Centro Médico Nacional La Raza
Alumno de la subespecialidad en Patología Pediátrica
Departamento de Anatomía Patológica
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México
Ciudad de México, México
Socia adjunta de la Asociación Mexicana de Patología

Alejandro Rea Rosas

Médico adscrito
Servicio de Neurología Pediátrica
Hospital Civil Juan I. Menchaca
Profesor de asignatura
Departamento de Clínicas Médicas
Facultad de Medicina
Universidad de Guadalajara
Guadalajara (Jalisco), México
Miembro de la Sociedad Mexicana de Neurología
Pediátrica

Marisol Rivas González

Médico especialista en Medicina Interna
Servicio de Medicina Interna
Hospital General Regional # 180
Instituto Mexicano del Seguro Social
Tlajomulco de Zúñiga (Jalisco), México
Docente
Departamento de Clínicas Médicas y Quirúrgicas
Facultad de Medicina
Universidad Lamar
Guadalajara (Jalisco), México

Juan Manuel Rodríguez Rojo

Médico adscrito
Servicio de Urgencias
Servicios Médicos Municipales
San Pedro Tlaquepaque (Jalisco), México
Docente
Departamento de Morfofuncionales
Facultad de Medicina
Universidad Lamar
Guadalajara (Jalisco), México

Ulises Jesús Roldán Trejo

Asesor médico científico
Servicio de Investigación y Desarrollo
GENINMUN S.A. de C.V.
Catedrático
Departamento de Ciencias Básicas Disciplinarias
y Preclínicas
Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía
Instituto Politécnico Nacional
Ciudad de México, México

Carlos Silvestre Ron Guerrero

Médico especialista en Medicina Interna
y Hematología
Servicio de Hematología
Centro Estatal de Cancerología
Hospital General Aquiles Calles Ramírez, ISSSTE
Profesor adjunto del Posgrado de Medicina Interna
Servicio de Medicina Interna
Facultad de Medicina
Universidad Autónoma de Nayarit
Tepic (Nayarit), México
Socio titular de la Agrupación Mexicana
para el Estudio de la Hematología

Yadira Guadalupe Sánchez Toscano

Doctor en Farmacología
Práctica privada
Profesor investigador
Departamento de Morfofuncionales
Facultad de Medicina
Universidad Lamar
Guadalajara (Jalisco), México

Esther C. Schapira de Kaplan

Magister en Salud Pública, médico consultora
de gestión
Ministerio de Salud de la Nación
Proyecto Piloto de Enfermedades Crónicas
no Transmisibles
Exprofesora adjunta de la Cátedra de Salud Pública
Departamento de Salud Pública
Facultad de Medicina
Universidad Nacional de Tucumán
San Miguel de Tucumán (Tucumán), Argentina
Exvocal de la Comisión Directiva, socia vitalicia
de la Sociedad Argentina de Pediatría

Jorge Fernando Topete Reyes

Nefrólogo adscrito
Servicio de Nefrología
Hospital General Regional # 46
Instituto Mexicano del Seguro Social
Profesor asociado
Departamento de Nefrología
Facultad de Medicina
Universidad de Guadalajara
Guadalajara (Jalisco), México

Laura S. Uribe Olivares

Práctica privada
Odontología
Profesor de asignatura
Sistema de Educación Media Superior
Universidad de Guadalajara
Guadalajara (Jalisco), México

Colaboradores

Raul A. Uribe Olivares

Médico especialista en Medicina Interna
y Reumatología
Servicio de Urgencias
Hospital Civil Juan I. Menchaca
Jefe de academia
Departamento de Morfofuncionales
Facultad de Medicina
Universidad Lamar
Guadalajara (Jalisco), México

Eduardo Vargas

Psicólogo
Centro Regional de Investigación y Atención
Toxicológica
Servicios Médicos Municipales
Consultor privado en «*burnout*»
Profesor de asignatura
Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores
Profesor de asignatura
Universidad del Valle de Atemajac
Guadalajara (Jalisco), México

Las actuales teorías de la administración y la planificación estratégica moderna subrayan la importancia de tener en mente al cliente al diseñar cualquier producto o servicio, teniendo especialmente en consideración las necesidades del consumidor o usuario final. Lamentablemente, esto no siempre se cumple en el caso de los libros de texto dirigidos a estudiantes de Ciencias de la Salud, aun cuando estos desempeñan un papel muy importante en la formación de estudiantes, residentes, médicos en ejercicio y profesionales relacionados. Así, la mayoría de los libros de texto médicos no toman en consideración las necesidades del lector: el estudiante.

Muchos de los libros de texto de fisiopatología disponibles en la actualidad han sucumbido a la tentación de orientarse más a la clínica que a la docencia, ya sea porque es más sencillo para el profesor de fisiopatología, que generalmente es un médico en ejercicio, ya sea porque el estudiante desea sentirse parte del maravilloso mundo de la práctica médica cuanto antes. En cualquier caso, vemos con tristeza cómo estos libros de texto se alejan de las ciencias básicas para adentrarse más en la clínica e incluso en la terapéutica, olvidando la importancia de entender primero los mecanismos adaptativos del enfermo ante los diferentes peligros que atentan contra su salud, y dejando pasar por alto los cuestionamientos básicos de la ciencia y la investigación: **¿por qué** suceden?, **¿cómo** suceden? Todo ello repercute, indiscutiblemente, en la falta de juicio y análisis, y deja grandes lagunas en el conocimiento de la fisiopatología que el estudiante y el maestro lamentarán en ciclos más avanzados de sus carreras.

La ausencia de libros de texto dirigidos específicamente a estudiantes de segundo año de la carrera de Medicina obliga al docente a invertir infinidad de horas en prepa-

rar y producir muchos apuntes para las clases. Esta ha sido la principal motivación de la presente obra, en la cual hemos tomado especialmente en cuenta las necesidades del alumno. Por ello, hemos invitado a participar a estudiantes de diversas universidades de México y Sudamérica, cuya colaboración nos ha permitido una mejor comprensión y adecuación del contenido desde la perspectiva del estudiante. Paralelamente, hemos recurrido a la más actualizada bibliografía científica para enriquecer el texto y facilitar al lector la mejor comprensión de los temas tratados.

Fisiopatología. La ciencia del porqué y el cómo es un proyecto conjunto de estudiantes y profesores de México, Sudamérica y Europa, y representa una novedad en la preparación de un texto de fisiopatología. Los estudiantes, como potenciales consumidores, mostraron su descontento y desesperación con los libros de fisiopatología disponibles y expusieron claramente sus necesidades, y quedó patente la necesidad de incluir un breve recordatorio de fisiología para entender mejor los cambios fisiopatológicos. Por ello, en la obra se ha privilegiado el conocimiento de cómo se defiende el organismo ante el agente patógeno y cómo estos mecanismos adaptativos expresan cambios subjetivos (síntomas) y objetivos (signos), en lugar de realizar un análisis del conjunto de signos y síntomas para establecer el diagnóstico.

El conocimiento generado por la creciente investigación científica básica y clínica hace imposible concretar en un solo volumen la información completa para comprender todos los estados comprobados o hipotéticos que determinan la fisiopatología médica; sin embargo, esta obra, que no pretende ser enciclopédica ni incluirlo todo, es un recurso completo y práctico para nuestros estudiantes.

Página deliberadamente en blanco

Deseo hacer patente mi agradecimiento a los alumnos mexicanos y sudamericanos que han colaborado con esfuerzo, dedicación y entusiasmo en auxiliarme en la preparación de esta obra. Todos ellos ya habían cursado la materia de Fisiopatología en diferentes ciclos escolares de sus respectivas escuelas; por lo tanto, tenían la amarga experiencia de sufrir para conseguir las fuentes que les permitieran cubrir sus necesidades de aprendizaje y cumplir con las unidades de competencia requeridas por su institución. Fueron prolijos al aportar ideas y críticas, en evidenciar carencias en textos actuales, y en ofrecer, en fin, una miríada de aportaciones que enriquecieron el contenido y rumbo de la presente obra. Gracias por enseñarme cómo enseñarles.

¿Por qué? Porque este esfuerzo es de ustedes y para ustedes: Erika Nayeli Alatorre Olvera, Juan Luis Alcalá Zermeno, Estela Lilia Álvarez Morán, Fernando Avelar Ocampo, Gabriela Bonilla Sánchez, Daniela Bravo Brambila, Carlos Buenrostro Daniel, Olga Camacho Coronel, César Ricardo Cerda Salas, Viviana Cervantes Ontiveros, Eva Luz Ceseña Lujano, Jéssica Chávez Torres, Ilse Estefanía

Contreras Aceves, Laura Olivia de Alba Guillén, Andrea Domínguez Estrada, Perla Gabriela Fajardo Nava, Gustavo Flores Acosta, Mario Adrián Garza Cruz, Brenda Magdalena Gobillo Robles, Valeria Judith Iñiguez Venegas, Jessica Lisbeth Lomelí Arriaga, Lizbeth Patricia Maravilla Rojas, Areli Márquez Muñoz, Brenda Elizabeth Martínez Bernabé, Jorge Eduardo Méndez Chávez, Ana Laura Méndez Chávez, Alonso Morales Medina, César Alejandro Moreno Zamora, Claudia Irene Nájera Cervantes, Alejandra Navarro, Claudia Ibeth Navarro Peña, Jazmin Rocío Parra Peña, Jocelyn Nataly Quintero Meléndez, Ana Isabel Quirarte Vázquez, Jessica Ramírez de la Torre, Francisco Javier Ramírez, Jesús Alejandro Rico Sánchez, Miguel Ángel Rivas Román, Alba Cassandra Rubio Gómez, Irma Niria Sánchez Góngora, Juan Paulo Valdovinos Maravilla, Mario Arturo Valencia Velazco, Juan Sebastián Vargas Hernández y Luis Eduardo Verdín Magdaleno.

No puedo omitir en este agradecimiento a Elsevier España, tanto a su departamento editorial, por confiar y creer en este proyecto, como a su equipo de producción, por su paciencia, orientación y apoyo permanente.

Página deliberadamente en blanco

PARTE 1 • Introducción

CAPÍTULO 1	Introducción	3
	Raul A. Uribe Olivares	
CAPÍTULO 2	Concepto de fisiopatología	11
	Raul A. Uribe Olivares	
CAPÍTULO 3	Conceptos de salud, enfermedad, patogénesis y etiología.....	17
	Esther C. Schapira de Kaplan	
CAPÍTULO 4	Conceptos de síntoma, signo, síndrome y otros. Medicina basada en la evidencia	27
	Raul A. Uribe Olivares e Ileana Guadalupe Mercado Roldán	
CAPÍTULO 5	Agentes lesivos y mecanismos de lesión.....	33
	Gladis Razo Jiménez	
CAPÍTULO 6	Mecanismos celulares de adaptación	45
	Ana Beatriz Palomar Llamas	

PARTE 2 • Fisiopatología de los síntomas y los signos

SECCIÓN I • Fisiopatología de los síntomas

CAPÍTULO 7	Dolor	55
	Marcelo Heron Petri	
CAPÍTULO 8	Disnea.....	71
	Laura S. Uribe Olivares y Raul A. Uribe Olivares	
CAPÍTULO 9	Vértigo	89
	Armando González Romero y Armando González Gutiérrez	

SECCIÓN II • Fisiopatología de los signos

CAPÍTULO 10	Edema.....	103
	Raul A. Uribe Olivares	
CAPÍTULO 11	Fiebre	111
	Raul A. Uribe Olivares	
CAPÍTULO 12	Hipotermia.....	117
	Raul A. Uribe Olivares	
CAPÍTULO 13	Tos	125
	Raul A. Uribe Olivares	
CAPÍTULO 14	Cianosis	131
	Raul A. Uribe Olivares	
CAPÍTULO 15	Hemoptisis	139
	Raul A. Uribe Olivares	
CAPÍTULO 16	Vómito.....	151
	Raul A. Uribe Olivares	

CAPÍTULO 17	Diarrea	159
	Raul A. Uribe Olivares	
CAPÍTULO 18	Síncope	173
	Raul A. Uribe Olivares	
SECCIÓN III • Inmunidad y respuesta inmunitaria		
CAPÍTULO 19	Inflamación y reparación de tejidos	183
	Raul A. Uribe Olivares y Verónica Isabel Enríquez Romo	
CAPÍTULO 20	Proceso inmunitario	193
	Marcelo Heron Petri	
CAPÍTULO 21	Autoinmunidad y antígenos leucocitarios humanos.....	207
	Raul A. Uribe Olivares	
CAPÍTULO 22	Respuesta del huésped a la infección	215
	Raul A. Uribe Olivares	
PARTE 3 • Fisiopatología de los síndromes más comunes		
SECCIÓN I • Trastornos generales		
CAPÍTULO 23	Trastornos de los líquidos	229
	José Antonio Monroy Rodríguez	
CAPÍTULO 24	Trastornos del equilibrio ácido-base	241
	José Antonio Monroy Rodríguez	
CAPÍTULO 25	Síndrome febril.....	255
	Raul A. Uribe Olivares y Yadira Guadalupe Sánchez Toscano	
CAPÍTULO 26	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica	263
	Marcelo Heron Petri	
CAPÍTULO 27	Estado de choque e insuficiencia orgánica múltiple.....	277
	Francisco Javier Hurtado Bredda	
SECCIÓN II • Trastornos del aparato digestivo		
CAPÍTULO 28	Síndrome diarreico	293
	Raul A. Uribe Olivares	
CAPÍTULO 29	Síndrome de malabsorción.....	305
	Raul A. Uribe Olivares	
CAPÍTULO 30	Síndrome doloroso abdominal	315
	Sergio Enrique Cifuentes Gordillo	
CAPÍTULO 31	Síndrome icterico	327
	Raul A. Uribe Olivares y Yadira Guadalupe Sánchez Toscano	
CAPÍTULO 32	Cirrosis hepática e insuficiencia hepática	337
	Yadira Guadalupe Sánchez Toscano	
CAPÍTULO 33	Hemorragia del tubo digestivo	349
	Raul A. Uribe Olivares	
CAPÍTULO 34	Síndromes colónicos	357
	Raul A. Uribe Olivares	
SECCIÓN III • Trastornos del aparato respiratorio		
CAPÍTULO 35	Síndrome de condensación pulmonar.....	373
	Luis Enrique Ledón Pérez	

CAPÍTULO 36	Síndrome de insuficiencia respiratoria.....	383
	Raul A. Uribe Olivares	
CAPÍTULO 37	Síndrome de derrame pleural	395
	Raul A. Uribe Olivares	
CAPÍTULO 38	Neumopatía obstructiva crónica.....	405
	Raul A. Uribe Olivares	
SECCIÓN IV • Trastornos del sistema cardiovascular		
CAPÍTULO 39	Arritmias.....	417
	José Antonio Monroy Rodríguez	
CAPÍTULO 40	Síndrome de insuficiencia cardíaca	435
	Raul A. Uribe Olivares	
CAPÍTULO 41	Hipertensión arterial sistémica	445
	Raul A. Uribe Olivares	
CAPÍTULO 42	Síndrome isquémico coronario agudo.....	461
	José Antonio Monroy Rodríguez	
CAPÍTULO 43	Trastornos de la circulación.....	477
	Mario Dvorkin	
SECCIÓN V • Trastornos del sistema renal		
CAPÍTULO 44	Síndrome nefrótico	495
	Jorge Fernando Topete Reyes	
CAPÍTULO 45	Síndrome nefrítico	505
	Jorge Fernando Topete Reyes	
CAPÍTULO 46	Insuficiencia renal	515
	Leonella Luzardo y Liliana Gadola	
CAPÍTULO 47	Trastornos urogenitales masculinos.....	533
	Luis Eduardo Becerra Solano	
CAPÍTULO 48	Trastornos urogenitales femeninos	547
	Luis Eduardo Becerra Solano	
SECCIÓN VI • Trastornos del sistema nervioso		
CAPÍTULO 49	Cefalea.....	557
	Alejandro Rea Rosas	
CAPÍTULO 50	Síndrome de hiperexcitación neuronal.....	575
	Sergio V. Esparza Gutiérrez	
CAPÍTULO 51	Síndromes de neurona motora	585
	Santiago Núñez Velasco y Juan José Ramírez Andrade	
CAPÍTULO 52	Alteraciones del estado de alerta	591
	Juan José Ramírez Andrade y Santiago Núñez Velasco	
CAPÍTULO 53	Síndrome meníngeo.....	601
	Raul A. Uribe Olivares	
CAPÍTULO 54	Cráneo hipertensivo	611
	Sergio Enrique Cifuentes Gordillo	
CAPÍTULO 55	Evento vascular cerebral	621
	Raul A. Uribe Olivares y Juan Manuel Rodríguez Rojo	

CAPÍTULO 56	Síndrome de <i>burnout</i>	633
	Eduardo Vargas	
SECCIÓN VII • Trastornos del sistema hemático		
CAPÍTULO 57	Síndrome anémico.....	643
	Raul A. Uribe Olivares	
CAPÍTULO 58	Trastornos de los leucocitos.....	655
	Carlos Silvestre Ron Guerrero	
CAPÍTULO 59	Alteraciones de la hemostasia.....	665
	Ulises Jesús Roldán Trejo	
SECCIÓN VIII • Trastornos endocrinos, del metabolismo y de la nutrición		
CAPÍTULO 60	Obesidad y sobrepeso	675
	Andrés Bedoya Ossa	
CAPÍTULO 61	Síndrome metabólico	683
	Raul A. Uribe Olivares	
CAPÍTULO 62	Diabetes mellitus	695
	Sergio Enrique Cifuentes Gordillo	
CAPÍTULO 63	Trastornos de la hipófisis: acromegalia, gigantismo e hiperprolactinemia.....	709
	Marisol Rivas González	
CAPÍTULO 64	Trastornos de la tiroides	719
	Rebeca Albarrán Anthony	
CAPÍTULO 65	Trastornos de las glándulas paratiroides	733
	Raul A. Uribe Olivares	
CAPÍTULO 66	Trastornos de las glándulas suprarrenales	743
	Sergio Enrique Cifuentes Gordillo	
SECCIÓN IX • Trastornos del sistema musculoesquelético		
CAPÍTULO 67	Enfermedades reumáticas autoinmunes.....	757
	Raul A. Uribe Olivares	
CAPÍTULO 68	Enfermedad articular degenerativa	767
	Raul A. Uribe Olivares	
CAPÍTULO 69	Artropatías por cristales.....	777
	Raul A. Uribe Olivares	
APÉNDICE	Pruebas de imagen.....	789
	Eugenia Margarita Jaimes Tenorio	
ÍNDICE ALFABÉTICO		797

PARTE

1

Introducción

Página deliberadamente en blanco

Introducción

Raul A. Uribe Olivares

Existen muy pocas ciencias que se apliquen tan cerca del objeto de estudio como las que estudian el funcionamiento del cuerpo humano en la salud y la enfermedad. Es asombrosa la capacidad de coordinación del esqueleto, los músculos y las articulaciones para mantener el cuerpo erguido, caminar y correr. Es admirable la fiabilidad del corazón, y se medita con los grandes filósofos sobre los entrañables y antiguos secretos de la mente y las emociones.¹ Queremos saber cómo funciona el cuerpo y cuándo funciona mal; también deseamos saber **por qué** sucede y **cómo** sucede, para así entender sus mecanismos adaptativos, y qué se puede hacer para curarlo.

Cualquier ciencia se entiende y se disfruta más cuando se tiene en cuenta no solo el estado actual del conocimiento, sino la comprensión y el conocimiento que se tenía en el pasado y cómo ha evolucionado. La ciencia médica ha progresado más en los últimos 75 años que en los 2.000 años previos. Se ha construido a partir de siglos de razonamiento y controversia. Es difícil entender en su totalidad el estado actual de cualquier ciencia sin revisar y comprender su historia.

Antes de realizar una breve reseña de la historia de la medicina, conviene intentar su definición. Los médicos de antaño resaltan que la medicina es un arte y que el médico es un artista, pero también se habla de la medicina científica y del médico como un hombre de ciencia. El Dr. León recoge estas definiciones: «la ciencia que tiene por objeto la conservación y el restablecimiento de la salud», «el arte de prevenir, cuidar y asistir en la curación de la enfermedad», y, finalmente, «la ciencia de curar y precaver las enfermedades».²

Para intentar resolver el dilema de si la medicina es ciencia o es arte se pueden comparar sus métodos de trabajo, los objetivos y las metas de médicos, científicos y artistas. Al respecto, los tres se enfrentan a sus respectivas problemáticas (el paciente, la pregunta científica y la belleza artística, respectivamente) y, con base en sus experiencias previas, imaginan o intuyen la solución (el diagnóstico correcto, la hipótesis adecuada o la obra de arte); por lo tanto, los tres requieren creatividad, es decir, la capacidad para concebir y plantear soluciones novedosas partiendo

de un profundo conocimiento de los elementos de estudio. Otra característica que comparten en su quehacer es su destreza, su experiencia para manipular los fenómenos de la naturaleza de manera exacta, precisa, elegante y hasta bella. Esto es fácilmente entendible cuando, al adiestrar médicos en reanimación cardiopulmonar, se sigue el ritmo de la canción de los setenta *Staying alive* de The Bee Gees para realizar correctamente las compresiones torácicas (ciencia, ritmo y arte). Sin embargo, los objetivos son distintos: el médico intenta curar a su paciente o preservar su salud, el científico trata de dar una explicación aceptable de un fenómeno de la naturaleza y el artista intenta generar nuevas experiencias a los sentidos. También las metas son diferentes: la medicina persigue la salud; la ciencia, el conocimiento, y el arte, el placer y la emoción sensorial. Por lo tanto, la medicina es ciencia y es arte, pero también es algo más. Es ciencia desde que esta disciplina, tal como se conoce actualmente, se inició en el siglo XVI con la publicación de dos libros: *De Humanis Corporis Fabrica* (Sobre la estructura del cuerpo humano) de Andrés Vesalio y *De Revolutionibus* (Sobre las revoluciones) de Nicolás Copérnico. También es arte, como el del artesano, cuyo oficio requiere el dominio de conocimientos teóricos y de habilidades técnicas que se adquieren con la práctica, como al brindar resucitación cardiopulmonar. Pero también es algo más que la separa y la identifica como una actividad humana singular: el arte de saber escuchar al enfermo, de ganar su confianza y poder brindarle consuelo y esperanza. La medicina es la única profesión dedicada a lograr que hombres mujeres y niños vivan con el mejor estado de salud y mueran lo más tarde posible, y, cuando todo lo anterior no es posible, ayudar a que tengan la mejor calidad de vida y acompañar al desahuciado en sus últimos momentos. Para ello, los médicos se ocupan de cuatro ámbitos: 1) conservar la salud; 2) curar las enfermedades; 3) evitar muertes prematuras, y 4) brindar consuelo. Estas metas no son dicotómicas o excluyentes, sino complementarias, aplicables tanto a lo individual como a lo colectivo.^{1,3}

Una forma de entender los orígenes de la medicina es estudiando las ideas sobre la enfermedad y las prácticas terapéuticas de los pueblos primitivos.³ La enfermedad es

tan antigua como la vida misma, ya que no es más que la manifestación de la propia vida. Podríamos definir la enfermedad como la respuesta que tiene un organismo frente a un estímulo (**mecanismos adaptativos**). ¿Cómo reaccionaban los primeros seres humanos ante el dolor y la enfermedad? La medicina prehistórica característicamente es intuitiva, mágica y religiosa.^{3,4}

Existen muchos estudios realizados en diferentes épocas y en numerosos grupos antiguos de distintas partes del mundo que muestran una serie de características comunes:³

- Las enfermedades son castigos divinos, casi siempre por la violación de alguna ley religiosa o un tabú, o bien son causadas por brujos, hechiceros o chamanes. En todo caso se trata de fenómenos sobrenaturales.
- Por lo tanto, el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades así concebidas requieren remedios y ritos igualmente mágicos y/o religiosos.
- Los encargados del manejo de las personas enfermas son sacerdotes, brujos o chamanes, que con frecuencia funcionaban como las tres cosas, muchas veces de forma simultánea.
- Incluso las lesiones ocasionadas por traumatismos, así como las complicaciones del embarazo o del parto, cuyas causas son bastante aparentes, para el hombre primitivo están llenas de elementos mágicos o sobrenaturales.

4 ¿Qué fue lo que propició que surgiese dentro de las primeras civilizaciones la figura de un curandero, brujo o chamán? La serie de fenómenos naturales que causaban especial pavor entre los hombres primitivos: las tormentas, los rayos y truenos, las erupciones volcánicas, el fuego, etc. ¿Qué explicación podían dar a estos fenómenos? Ninguna. Dado que el hombre no entendía estos fenómenos y, por lo tanto, no podía controlarlos, supuso que debían existir fuerzas superiores desconocidas (como los dioses), y así, poco a poco, fue surgiendo el pensamiento mágico. Todas estas supersticiones fueron el caldo de cultivo ideal para que aparecieran las figuras del sanador, el brujo o el chamán, ante su necesidad de buscar a alguien que pidiera a los dioses benevolencia para los hombres.⁴

Hacia los años 4000-3500 a. de C. se asentaron los primeros pobladores en la cuenca del Nilo, en pequeños poblados llamados «nomos», que eran regidos por monarcas independientes. Alrededor del cuarto milenio a. de C., uno de ellos, el rey Menes, unificó todos los nomos bajo su persona, iniciando, hacia el año 3100 a. de C., la primera de las 30 dinastías que perduraron durante alrededor de 4.000 años.³⁻⁵

Inicialmente, tanto en Mesopotamia como en Egipto, el conocimiento científico fue esencialmente de naturaleza práctica. Poco a poco, los sabios del Antiguo Egipto fueron adquiriendo enorme prestigio y alcanzaron un elevado nivel de conocimientos. Esculapio, dios griego de la medicina, tenía dos hijas: Higía y Panacea. Higía era

la diosa de la conservación de la salud (de ahí la palabra «higiene»), y Panacea era la diosa de la curación de las enfermedades (de ahí la palabra «panacea»). La mayor parte de los conocimientos de la medicina egipcia se han obtenido a través de antiguos papiros cuyo contenido es casi exclusivamente médico y cuya antigüedad data entre los años 1900 y 1200 a. de C. Mediante el estudio de estos papiros sabemos que los médicos egipcios clasificaron a las enfermedades en tres grandes grupos: las atribuidas a espíritus malignos, las provocadas por traumatismos y las de causas desconocidas, que eran atribuidas a los dioses. Uno de los hechos más sobresalientes de la medicina egipcia es que separaron los elementos mágicos de los religiosos y de los empíricos. Los egipcios utilizaban para referirse a los médicos el vocablo *sumu*, que significa «el hombre de los que sufren o están enfermos», y se representaba con un símbolo en forma de flecha, que ha sido interpretado como una lanceta quirúrgica. El que desease ser un *sumu* tenía que acudir a lugares que se encontraban junto a los templos y que recibían el nombre de «casa de la vida», donde se aseguraba la formación de los médicos. Las más conocidas eran las de los templos de Sais, Tebas y Heliópolis. En realidad no eran verdaderas escuelas médicas, más bien se trataba de centros de documentación, ya que en estos lugares se copiaban y archivaban textos. Por ejemplo, para los antiguos egipcios, el corazón era el centro de un complicado sistema de canales, en número de 36, que recibían el nombre de «*met*», a través de los cuales circulaban fluidos y aire.^{2,4}

La cultura hebrea antigua se puede dividir en dos grandes períodos, uno que abarca la época del Antiguo Testamento (siglos XII-II a. de C.) y otro posterior, que recibe el nombre de «talmúdico» (siglos II a. de C.-VI d. de C.). Los aspectos médicos de la civilización hebrea estuvieron enormemente influenciados, en sus inicios, por la medicina mesopotámica. Entre sus grandes aportaciones está la introducción de medidas higiénicas, como la prevención de la transmisión de enfermedades. La religión judía es monoteísta y considera al único dios, Yahvé, responsable de todo lo creado, de todos los males que envía para expiar las culpas de los impuros y, al mismo tiempo, de la función sanadora. En el Talmud se menciona la existencia de dos tipos de médicos: *rophe* y *rophe umman*, que equivaldrían a los médicos no quirúrgicos y los cirujanos, respectivamente.^{4,5}

Cerca del tercer milenio a. de C. aparecen las civilizaciones de Harappa en el río Ravi, y de Mohenjo-Daro en el Indo. Los dos períodos más importantes fueron el védico (siglos XV-VIII a. de C.) y el brahmánico (siglos VIII a. de C.-X d. de C.). Durante el período brahmánico se formó un complejo sistema médico y, en el siglo V a. de C., se fundaron las universidades de Taxila y Benarés. El concepto de salud consistía en el perfecto equilibrio de los tres elementos corporales: aire (*prana*), flema (*kapha*) y bilis (*pitta*). Para llegar al diagnóstico, los médicos hindúes realizaban una minuciosa exploración que incluía inspección, palpación y auscultación. Además,

empleaban el sentido del olfato (olores corporales y aliento) y del gusto (probaban la orina del paciente). Donde sobresalió notablemente la medicina hindú fue en el campo de la cirugía. Antes del acto quirúrgico, los médicos hipnotizaban a los enfermos con fines anestésicos. Practicaban la cesárea en los casos en que la madre fallecía durante el parto. La operación por excelencia de la cirugía hindú fue la rinoplastia. El cirujano hindú más prestigiado fue Sushruta, que vivió en el siglo VII a. de C. y ha sido considerado el padre de la cirugía plástica.³⁻⁵

La medicina china se pierde entre leyendas y su fundamento se atribuye a tres emperadores: Fu-Hsi (2900 a. de C.), Shen Hung (2700 a. de C.) y Huang-Ti (2500 a. de C.). En el reinado de Fu-Hsi se sentaron las bases de la filosofía china, cuyos principios son la dualidad del *yin* (sombra) y el *yang* (sol). Además, la filosofía china gira en torno al simbólico número cinco: hay cinco planetas, cinco cielos, cinco tonos, cinco colores, cinco sabores y cinco elementos componentes del universo (tierra, madera, fuego, metal y agua). El *Nei Jing* distingue cinco tipos de tratamientos: la acupuntura, la dieta, los fármacos, la moxibustión y los que curan el alma. Lo primero para ellos era la cura del espíritu. En segundo lugar, se ocupaban de alimentar al cuerpo mediante una dieta equilibrada. En el siglo II a. de C., durante la época del emperador Shen Ning, aparecieron los *Pent-Ts'ao*, grandes tratados farmacológicos (más de 40 volúmenes) en los que se recogían 365 medicamentos vegetales, animales y minerales. Los más representativos eran la efedra (cola de caballo) y el *ginseng*. Pero fue la acupuntura la que, sin duda, puede considerarse como la aportación más importante de la medicina china. En cuanto a la moxibustión, es un remedio asociado a la acupuntura, ya que multiplica sus efectos por medio del calor. El cirujano más destacado de esa época fue, sin duda, Hua-T'o (136-208), al cual se le atribuye la introducción de métodos anestésicos previos a la cirugía, que solían ser mezclas de hachís y vino.⁴

La medicina de las civilizaciones antiguas se caracterizó por fundamentarse en aspectos sobrenaturales y otorgar un papel muy importante a los dioses en la aparición y curación de las enfermedades. Con el paso del tiempo, y en el seno de la cultura griega, fue surgiendo una medicina, a la que denominaremos «prehipocrática», es decir, anterior a Hipócrates, en la cual coexistían prácticas empíricas con prácticas sobrenaturales, y durante mucho tiempo convivirán lo mitológico con lo científico.⁵

El geógrafo e historiador Estrabón (63 a. de C.-19 d. de C.) narra el nacimiento del dios Asclepio (Esculapio para los romanos): Corónide, una virgen bella pero mortal, acostumbraba a bañarse a orillas del lago Beobes, donde Apolo, hijo de Zeus, se enamoró de ella y la conquistó, pero, cuando ya estaba embarazada, su padre le exigió que cumpliera su palabra de matrimonio con su primo Isquis. Corónide no imaginaba que el dios había encargado a un cuervo de bello plumaje blanco que la vigilara. Este animal voló hasta Delfos, donde se encon-

traba Apolo, para informarle de lo sucedido. Enfurecido, Apolo primero maldijo al cuervo, que desde entonces es negro, y con ayuda de su hermana Artemisa mató a Corónide. Cuando esta se encontraba en la pira funeraria acertó a pasar por allí Hermes, el dios del comercio, cuyo símbolo era el caduceo, una vara sobre la que se enroscan dos serpientes enfrentadas que se apiadó de la criatura que llevaba en sus entrañas y, con la ayuda de una daga, abrió su vientre y extrajo con vida a un niño. Se trata de la primera cesárea *post mortem* de la que se tiene noticia. Al niño le pusieron por nombre Asclepio, y fue entregado al centauro Quirón, quien era sabio en las artes de la magia antigua, de la música y de la medicina, y lo cuidó como si de un hijo se tratara, enseñándole el noble arte de la medicina. Asclepio aprendió todo lo que Quirón sabía y mucho más, y se fue a ejercer sus artes a las ciudades griegas con mucho éxito. Con el tiempo, Apolo abdicó su papel como dios de la medicina a favor de su hijo Asclepio. Cierta día, la diosa Atenea le entregó a Asclepio dos redomas llenas de sangre de las Gorgonas: una de ellas estaba envenenada y la otra tenía la propiedad de devolver la vida a los muertos. Esto lo aprovechó Asclepio para resucitar a los mortales que fallecían, hasta el punto de que llegó un momento en que ningún humano fallecía, lo que violaba las leyes del universo. Hades, dios del inframundo, acusó a Zeus de que estaba despoblando su reino, por lo que el rey del Olimpo destruyó a Asclepio con un rayo.³⁻⁵

La veneración de Asclepio se extendió por toda Grecia, incluso llegó a Roma, donde su nombre fue latinizado a Esculapio. Habitualmente se le representa vistiendo un largo manto, con parte del tórax descubierto, y con un largo báculo de madera con una serpiente enrollada. Este báculo es el verdadero símbolo de la medicina, y no el caduceo con dos serpientes de Hermes, que era el dios del comercio, con el que muchas veces se confunde, quizá por ser el dios salvador de Asclepio y realizar la primera cesárea (fig. 1-1).

Se puede apreciar el paso de una medicina empírica con algunos elementos de tipo mágico, a una medicina basada en la idea de «*physis*» y el conocimiento científico de esta. Hacia el año 500 a. de C., Alcmeón de Crotona escribió el texto con el que se inicia formalmente la historia universal de la patología científica.⁵

Diversos pensadores que vivieron entre la primera mitad del siglo VI y los primeros decenios del siglo IV a. de C. desarrollaron el concepto de «*physis*» lo que permitió la tecnificación y racionalización de la medicina en Grecia. Entre ellos son trascendentales las figuras del ya mencionado Alcmeón de Crotona, Tales de Mileto, Pitágoras, Anaximandro, Heráclito de Éfeso, Anaxágoras y Diógenes de Apolonia, por mencionar solo a algunos. Hubo dos aspiraciones entre los presocráticos. Por un lado, el intento de buscar una explicación para los fenómenos y realidades naturales que se encontrara en la misma naturaleza y no en la intervención de fuerzas exteriores e inexplicables. Por otro lado, la idea de que estas expli-

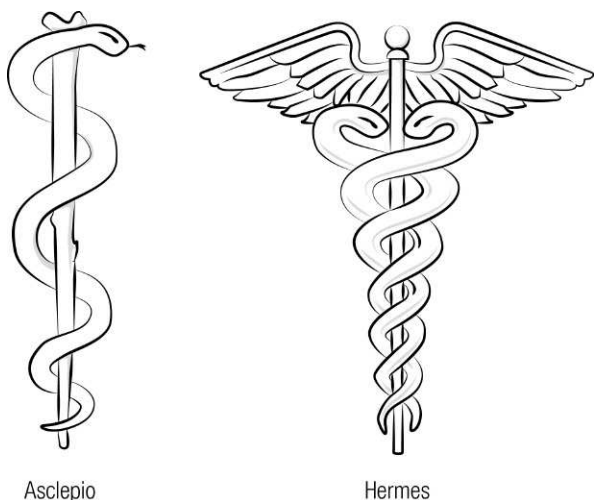


FIGURA 1-1

El caduceo (*derecha*) es el emblema del dios griego Hermes (Mercurio para los romanos). Las dos serpientes representan el poder de la diplomacia y el comercio, a la vez que el veneno, y las alas simbolizan la rapidez con la que este dios se desplazaba por todo el mundo. Aunque esta imagen no representa las artes de la curación, se ha empleado como símbolo de los servicios médicos durante mucho tiempo debido a una mala interpretación, ya que el verdadero símbolo de la medicina es el báculo de Asclepio (Esculapio para los romanos), el dios griego de la medicina, que consiste en una vara (sin alas) por la que sube una sola serpiente (*izquierda*). La serpiente simboliza la regeneración, y la vara, la profesión médica.

6

caciones debían ser lógicas y racionales, por tanto, no míticas (el *logos* sobre el *mithos*, la explicación racional sobre la tradición popular temerosa y fantástica).^{4,5}

Por el año 500 a. de C., diversas escuelas médicas (entre ellas destacan las de Crotona, Cnido y Cos) comenzaron a construir una medicina fundada en la *physiologia* o ciencia natural de los presocráticos. En Cos destacó Hipócrates, al que se ha ido glorificando a través de los siglos. Hipócrates fue un médico que vivió en el siglo v a. de C., casi contemporáneo de Platón, y llegó a alcanzar en su época mucha fama. Fue alabado tanto por Platón como por Aristóteles. Sin embargo, en etapas posteriores, Hipócrates ya era considerado como una figura legendaria, como «el padre» de la medicina. Esa imagen perdura hasta la actualidad. Tradicionalmente se le atribuye la autoría del llamado «juramento hipocrático», de un popular libro sobre *Aforismos*, de cientos de textos que forman el *Corpus Hipocraticum*, así como del hecho de insistir en la **observación** como la base de la práctica médica, es decir, el método hipocrático.³⁻⁶

En los escritos que integran el *Corpus Hipocraticum* hay diversidad, pero también unidad, en el sentido de que sus trabajos eran el producto final de la búsqueda de la comprensión de los fenómenos que causaban enfermedad e, impulsados por su gran curiosidad, se dedicaban a la «filosofía natural». Podríamos verlos como el producto de filósofos que se interesan en los fenómenos relacionados con la salud y la enfermedad, o de médicos que se

inspiraban en la tradición filosófica. Existía un denominador común: había que proceder de una manera docta.⁴ Como ya se ha señalado anteriormente, los aspectos mágicos y sobrenaturales están ausentes o casi ausentes. Los dioses existían, desde luego, incluso la Naturaleza podía considerarse como divina, pero su intervención en las causas de la enfermedad, en la curación o en el funcionamiento del cuerpo humano quedaba excluida.⁵

En el mundo antiguo no hay una separación entre forma y función, entre anatomía y fisiología. Para un griego de la época ambas cosas eran dos momentos especialmente interconectados de la adecuada realización visible de la *physis* humana.⁴⁻⁶

Las funciones del cuerpo se interpretan en ese momento partiendo de la idea de que la *physis* de cada ser vivo en particular es una manifestación de la naturaleza en su conjunto. Había distintas doctrinas que explicaban los elementos constitutivos de esa naturaleza y de los principios vitales que los ponen en movimiento.⁵

En los principales escritos aparece el concepto de «humor» como elemento secundario del organismo. Los humores eran considerados como mezclas, en proporciones variables, de los cuatro elementos de Empédocles. Pólibo, yerno de Hipócrates, incluyó un esquema que relaciona los cuatro humores elementales con cuatro pares de cualidades opuestas.⁴

No es menester señalar la importancia de la obra de Galeno, ya que constituye la culminación del saber médico de la Antigüedad clásica, y es la que permaneció vigente de forma casi absoluta a lo largo de 15 siglos. Galeno admiró la obra hipocrática, pero mantuvo una independencia crítica. La utiliza y la corrige, considerando casi siempre sus opiniones como las definitivas. Galeno se consideró a sí mismo como el auténtico heredero de Hipócrates. Respecto al método, utilizó la lógica aristotélica, de la que decía que era necesaria para dotar de rigor científico a la medicina. Mediante esta, penetraba en la naturaleza y la estructura de los cuerpos, mediante el análisis y la síntesis. Según su opinión, también eran necesarias la física y la ética. Asumió la anatomía aristotélica y la distinción entre las partes similares y disimilares. Hizo suya la doctrina hipocrática que asociaba los cuatro elementos de Empédocles, los cuatro humores cardinales y los cuatro pares de cualidades opuestas. De los alejandrinos tomó la idea de estructuras parenquimatosas y fibrosas. También se sumó a la embriología epigenética, aunque con ciertas peculiaridades.⁴⁻⁶

La Edad Media transcurre entre la invasión del Imperio romano de Occidente por los pueblos germánicos (476) y la toma de Constantinopla por los turcos (1453). A lo largo de ese milenio, se dan en torno al Mediterráneo tres culturas distintas entre sí:⁴

1. La bizantina.
2. La islámica.
3. La europea de Occidente.

La medicina de ese período fue el resultado de acomodar la ciencia médica griega, especialmente la galénica, al triple monoteísmo: cristianismo bizantino oriental, islamismo y cristianismo romano occidental.

La relación inicial entre el cristianismo y la medicina tuvo tres expresiones:⁷

1. La cura milagrosa y el deber de atender al que padece la enfermedad.
2. La asistencia al enfermo solo por amor. También se habla del nacimiento de los hospitales (que no tenían nada que ver con lo que hoy conocemos como hospital).
3. Autores que, apoyándose en los griegos y en Galeno, comenzaron a construir una teoría antropológica del pecado y penitencia, con la idea de la enfermedad no como castigo divino ni como azar o necesidad del cosmos, sino como prueba.

El período de esplendor de la medicina bizantina coincidió con el máximo poder político y militar de Bizancio, en la época de Justiniano (siglo vi). Alejandro de Tralles (525-605) fue el máximo representante en el campo de la medicina. Utilizó la literatura médica anterior a él, particularmente la de Galeno. Fue un brillante observador clínico interesado en aprovechar su experiencia personal. Hizo alguna concesión a prácticas terapéuticas mágico-religiosas.^{4,5}

La medicina anterior a Mahoma era de tipo empírico-creencial, pretécnica, pero pronto entró en contacto con el pensamiento científico y la medicina técnica. Monoteísmo mahometano y helenismo coincidieron geográficamente. Los árabes no tardaron en asimilar y recrear la ciencia, y surgieron importantes figuras, como Rhazes, Alí-Abbas, Avicena, Avenzoar y Averroes, entre otros.^{5,7-11}

De este período cabe destacar a Rhazes (854-925) y a Avicena (980-1037). El primero fue un agudo observador de los fenómenos que aparecen en las enfermedades, y escribió, entre otras, una obra sobre la viruela y el sarampión que muchos consideran la mejor monografía médica de toda la Edad Media.⁸

Avicena dejó más de 200 obras de temas diversos (medicina, filosofía, teología, ciencia, etc.). Entre ellas el *Canon*, cima de la medicina medieval. Consta de cinco libros, y cada uno de ellos está dividido en disciplinas, tratados, secciones y capítulos. Muy cercano a la obra de Galeno, la expone de manera personal, incluyendo novedades importantes. Fue el tratado médico de mayor autoridad en el mundo árabe y, a través de su traducción al latín, también en Europa.^{8,10}

En el siglo XIII, en la parte oriental destacaron Ibn Abi Usaibia y el sirio-egipcio Ibn an-Nafis. En su repertorio biobibliográfico figuran fuentes de información sobre las clases de médicos, Usaibia proporciona noticias de 399 médicos y naturalistas. Se le considera uno de los iniciadores de la historia de la medicina.^{9,11}

En lo referente al concepto de enfermedad, predomina el galénico. Las seis «cosas no naturales» son causas externas de enfermedad cuando en ellas se producen alteraciones cuantitativas o cualitativas capaces de quebrantar el estado de salud. Junto con estas, los médicos árabes también distinguieron las causas dispositivas o antecedentes y las causas internas o conjuntas. Tuvieron muy en cuenta los signos de enfermedad, imprescindibles para el diagnóstico y para el pronóstico. Clasificaron las enfermedades con arreglo a dos criterios: uno fisiopatológico y otro clínico que, a veces, no coincidían. Según el primero, había enfermedades de los humores y de las cualidades elementales, de las partes similares, de los órganos y del cuerpo en su conjunto. Por otro lado, también describieron gran número de enfermedades desde el punto de vista clínico y nosológico; entonces la ordenación era de la cabeza a los pies. Rhazes fue superior en lo que a nosografía del Islam se refiere. Avicena, en cambio, fue mejor clínico.^{5,7-11}

El movimiento cultural y artístico de los siglos XV y XVI se denomina «Renacimiento». El hombre se situó en el centro del universo, se habla de una cultura antropocéntrica. El movimiento surgido en Italia (siglo XV) se propagó por toda Europa en el siglo XVI. Sus principales características fueron el Humanismo, la imprenta y el surgimiento de una nueva ciencia. El Humanismo en medicina se relaciona con el movimiento que intentó recuperar los saberes médicos de la Antigüedad clásica, conectando de forma directa con sus textos originales, mediante ediciones con el léxico depurado y traducciones desde el griego, libres de las incorrecciones que contenían las versiones bajomedievales. Se tradujeron otra vez los textos originales, algunos desconocidos en la Edad Media, y se trató de comprenderlos «auténticamente». La imprenta posibilitó su difusión. Siguió después la comparación entre los mismos y el hallazgo de contradicciones internas. También se trató de relacionar sus contenidos con los fenómenos que podían ser observados directamente con los órganos de los sentidos (el cuerpo humano sano, el enfermo y el ambiente), comprobando que los errores y las lagunas todavía eran mayores. Todo ello condujo a la «crisis de autoridad» o, mejor dicho, a la crisis del criterio de autoridad de los autores clásicos.^{4,5,7}

Vesalio introdujo un estilo anatómico, con idea estática, arquitectural, que concebía el cuerpo humano como un edificio, tal como indica el título del tratado: *De humanis Corporis Fabrica*. Se ocupó solo de las formas en vez de estudiarlas conjuntamente con las funciones. La obra de Vesalio pudo favorecer el desarrollo de la fisiología, al separar la forma de la función.⁴

El término «fisiología» se empleaba como sinónimo de «ciencia de la naturaleza». Durante el Renacimiento algunos autores comenzaron a utilizarlo de forma más restringida, pero no para referirse de forma exclusiva al estudio de las funciones corporales. La novedad más importante relativa a la fisiología en el Renacimiento fue el estudio de la circulación menor de la sangre. El médico árabe Ibn an-Nafis la describió por razonamiento.⁹

Galileo Galilei (1564-1642) no solo hizo una serie de observaciones astronómicas que arrojaron duda sobre el universo aristotélico, sino que, a partir de sus estudios de la mecánica, introdujo el concepto de la matematización de la ciencia.^{4,5}

El siglo XVI trajo consigo la crisis del galenismo, que coincide con los orígenes de la patología y la clínica modernas. El proceso se prolongó hasta finales del siglo XVIII, período en el que surgieron una serie de novedades clínicas que Laín agrupa en dos grandes epígrafes:⁴

1. Descripción de nuevas enfermedades.
2. Desarrollo de nuevos hábitos de trabajo, como la práctica de autopsias anatomopatológicas, la conversión de la historia clínica en *observatio* y la enseñanza junto a la cama del enfermo (clínica).

La única ruptura total con el sistema galénico que se formuló en el Renacimiento fue el paracelsismo, que se puede considerar como un movimiento intermedio entre la medicina académica y la subcultura alquímica. Paracelso criticó el galenismo desde los supuestos de la alquimia. Desplazó a un segundo plano la teoría de los cuatro elementos y de los cuatro humores, y convirtió las tres sustancias alquímicas en el centro de su visión del organismo humano y sus enfermedades. Señaló que todos los seres, vivos e inanimados, se integran por la combinación en proporciones variables de mercurio, azufre y sal. Eran estos, al mismo tiempo, elementos y modos de comportarse la materia. Cuando se quema un cuerpo, el mercurio sería lo volátil, que se escapa en forma de humo; el azufre, lo combustible, lo que produce la llama, y la sal, lo que resiste al fuego, lo que queda en las cenizas.⁵

En el siglo XVIII se produjo un extraordinario desarrollo científico, especialmente de las ciencias físico-matemáticas y después de la química. Surgió el movimiento denominado «Ilustración», que es en realidad un proceso de difusión y divulgación de los principios filosóficos y científicos establecidos desde la época del Barroco. Los ilustrados no atacaron de forma abierta la estructura social y política del Antiguo Régimen; más bien fue una crítica impregnada de ironía. Propagaron ideas que fueron bien acogidas entre la burguesía, la aristocracia y el clero. Las ideas se extendieron por salones y cafés, en forma de libros y también a través del periodismo.^{4,5,7}

A riesgo de ser simplistas, las ideas más básicas de la Ilustración fueron:

1. Naturaleza, cuyos secretos van conociéndose gracias a la ciencia. Se llegó a pensar que la sociedad había corrompido al hombre.
2. Progreso.
3. Razón. El hombre, mediante el uso de la razón, es capaz de lograr metas inimaginables.
4. Felicidad. Se tiene la idea de que el hombre tiene derecho a ser feliz y, por tanto, la política sería el arte de hacer felices a los hombres.

A pesar de la imprenta, persistieron los patrones propios del saber tradicional y la información médica permaneció estática durante mucho tiempo, sujeta a la autoridad de los clásicos o lo que se conocía como «autoridades». Durante esta etapa también destaca la importancia de la correspondencia científica y, sobre todo, de la aparición de un instrumento ágil de divulgación: la revista científica. Surgieron estas en torno a los grupos que crearon instituciones que estaban al servicio de la «ciencia nueva». En un principio, las revistas médicas eran de carácter informativo; ofrecían, por ejemplo, información sobre los nuevos libros aparecidos, resúmenes de los mismos, noticias recibidas a través de la correspondencia, etc. Poco a poco dieron cabida a trabajos que no se publicaban en forma de libro y a las memorias de las actividades que se realizaban en las academias. Esto desembocará en el siglo XIX en la aparición del artículo científico como instrumento de comunicación fundamental. Durante este período se completó el programa vesaliano y se desarrolló la ilustración anatómica realista.^{4,5}

Durante el siglo XVII se ideó un nuevo instrumento que amplió de forma extraordinaria la capacidad de observación: el microscopio. En ese momento había en toda Europa artesanos que se dedicaban a fabricar lentes. Varios tuvieron la idea de combinarlas. La primera figura que hizo observaciones biológicas con este instrumento fue Galileo. En 1652 apareció el primer trabajo que recogía observaciones microscópicas. Una de las líneas que se desarrolló fue el estudio de seres diminutos. Otra fue la investigación de la materia viva, los elementos que la componen y su disposición. El fundador de esta investigación de texturas fue Marcelo Malpighi (1628-1694). Debemos mencionar en este campo a Antony van Leeuwenhoek, comerciante sin formación científica, pero que fue uno de los mejores fabricantes de microscopios. Algunos le permitieron ver objetos amplificadas 300 veces. Observó personalmente elementos procedentes de los tres reinos. Respecto al cuerpo humano, describió la forma y tamaño de los hematíes, la estructura de la pared vascular de los vasos del corazón, la de los dientes, la de la médula espinal y la de la sustancia blanca.^{4,5,7}

Mientras Giovanni Battista Morgagni (1682-1772), con su libro *De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis* (Sobre las localizaciones y las causas de las enfermedades, investigadas desde el punto de vista anatómico), dejó la enfermedad firmemente establecida en los órganos, en lugar de la presencia difusa en todo el cuerpo o en los humores galénicos, y estableció la importancia de la correlación anatomoclínica, Marie François Bichat (1771-1802) sentó las bases conceptuales de una nueva ciencia, la histología (¡sin usar microscopio!), y logró que la patología avanzara de los órganos a los tejidos.^{3-5,7}

En el primer tercio del siglo XVIII podemos situar el punto de partida del estudio de las funciones orgánicas tomando como base hechos recogidos por observación y experimentación, y lo hacemos tomando como referencia el

descubrimiento de la circulación mayor de la sangre por William Harvey (1578-1657).⁴

Fue en el siglo XVIII cuando la fisiología se separó por completo de la anatomía; la primera había desarrollado ya nuevos métodos de trabajo. Una de las primeras exposiciones sistemáticas de la nueva fisiología es *Elementa physiologiae corporis humani* (Elementos de fisiología del cuerpo humano), que publicó Albrecht von Haller en ocho volúmenes entre 1757 y 1766. Este gran tratado tuvo enorme influencia en toda Europa. El libro comienza señalando que la fibra es para el médico lo que la línea para el geómetra, de donde proceden todas las figuras geométricas. Criticó, no obstante, la iatromecánica, y consideró que la física, la química y el resto de ciencias son solo recursos para investigar los procesos funcionales de los seres vivos.^{3-5,7}

Thomas Sydenham (1624-1689) era un insatisfecho con la medicina de su tiempo, una mezcla de galenismo residual, iatromecánica y iatroquímica. Decía que los cultivadores de esa medicina se alejaban de la experiencia clínica y asignaban a las enfermedades «fenómenos que jamás han acontecido, como no sea en su propio cerebro». Quería, como Descartes, *notitia clara ac distinta* de la realidad, y, como Bacon, un saber exclusivamente basado en la experiencia. Por ello postuló el retorno al hipocratismo, al contacto ingenuo, inmediato y constante con la realidad del enfermo, tal como esta se ofrece a los sentidos. Reunió su amplia experiencia clínica en el libro *Observationes medicae* (Observaciones médicas) de 1676, en cuyo prólogo expuso un programa para construir una nueva patología basado en la descripción de todas las enfermedades «tan gráfica y natural como sea posible», ordenando los casos de la experiencia clínica en especies igual que hacían los botánicos. Basándose en la regularidad de los fenómenos naturales, incluso cuando se trata de alteraciones, Sydenham afirmó así la necesidad de describir de forma inductiva las «especies morbosas» o las «entidades nosológicas» con los planteamientos metodológicos de Francis Bacon y de John Locke, la noción de especie botánica del fitógrafo John Ray y la postura antisistemática del químico Robert Boyle.^{3-5,7}

A mediados del siglo XVIII se inició en Inglaterra lo que conocemos como «Revolución industrial». Muchos países europeos se incorporaron al proceso a lo largo del siglo XIX. La medicina de este período supuso la culminación del enfrentamiento dialéctico que los distintos movimientos renovadores habían mantenido con el galenismo. Las doctrinas tradicionales acabaron convertidas en objeto de indagación histórica. Los «sistemas», que habían intentado integrar las corrientes modernas, dejaron de estar a merced de los enfoques peculiares de escuelas o de autores, para basarse en fundamentos conceptuales y metodológicos.⁵

La mentalidad anatomopatológica se desarrolló durante la primera mitad del siglo XIX. Se caracterizó por la vigencia del método anatomoclínico; consiste este en

relacionar de modo preciso y sistemático los fenómenos que la observación clínica permite recoger en los enfermos y las lesiones anatómicas que la autopsia descubre después de la muerte. Erwin H. Ackerknecht llamó a este período «medicina hospitalaria». Después se desarrolló la etapa fisiopatológica y, por último, la etiológica, a partir de mediados del siglo XIX. Ambas constituyen lo que Ackerknecht llamó «medicina de laboratorio», aunque, de alguna manera, también incluye el desarrollo de la anatomía patológica. Su objetivo fue conseguir, además de lo dicho para la anterior etapa, una explicación científica de las enfermedades fundamentada sobre los saberes físicos, químicos y biológicos.^{3-5,7}

El desarrollo de la fisiopatología tuvo también su escenario en Alemania a partir de los años centrales del siglo XIX. Se superó así la visión estática de la enfermedad propia de los anatomoclínicos, introduciendo un punto de vista dinámico mediante el estudio de las disfunciones orgánicas con los recursos de las ciencias experimentales. Para comprender científicamente los trastornos funcionales del organismo, los entendieron como procesos energéticos o materiales. En el primer caso, las disfunciones podían analizarse con los recursos de la física y, en el segundo, con los de la química. La fiebre fue la primera alteración funcional que se estudió científicamente como un proceso energético. Carl R. August Wunderlich (1815-1877) quiso descubrir por vía experimental que las modificaciones de la temperatura en las enfermedades se hallan fundadas sobre una ley. Así, Wunderlich, profesor de Leipzig, publicó en 1868 la obra *Das Verhalten der Eigenwärme in Krankheiten* (El comportamiento de la temperatura corporal en las enfermedades). Aparte de exponer los principios físicos de la fiebre, recoge las curvas febriles objetivadas con el termómetro de las distintas enfermedades. Así, el termómetro se convirtió en la herramienta que proporcionaba la temperatura, el primer signo objetivo de un trastorno funcional.^{3-5,7}

Igual que sucedió en la patología anatomoclínica, la semiología fisiopatológica se enriqueció con una amplia serie de signos disfuncionales de tipo físico o químico. Por ejemplo, se redujeron determinadas disfunciones a trazados gráficos directamente relacionados por un aparato registrador. Uno de los aparatos fue el esfigmógrafo, que recogía las alteraciones del pulso arterial. Fue inventado por Karl Vierordt (1854). Otro hito importante fue la introducción de la electrocardiografía por el holandés Wilhelm Einthoven (1901) y de la electroencefalografía por el alemán Hans Berger (1929).³⁻⁵

Como «medicina de laboratorio», los fisiopatólogos lograron reunir multitud de resultados a través de los exámenes clínicos diseñados con rigor y que proporcionaron datos sobre el estado funcional del organismo o de sus partes. Entre las primera «pruebas funcionales» está la «prueba de la glucosuria alimenticia», ideada para comprobar la capacidad funcional de los diabéticos ante el consumo de azúcar (Eduard Kuelz, 1875). Vinieron después las pruebas funcionales hepáticas, renales,

cardíacas, etc.³ La mentalidad fisiopatológica significó asimismo un nuevo criterio nosográfico. Este criterio es evidente en el caso de las enfermedades metabólicas o de la nutrición, endocrinas, etc.⁴

Entre 1730 y 1770 surgen las clasificaciones de enfermedades de François Boissier de Sauvages (1706-1767) en su obra titulada *Nouvelles clases de maladies* (Nuevas causas de enfermedades) (1734) y en su obra magna *Nosologia methodica sistens morborum clases juxta Sydenhami mentem et botanicorum ordinem* (Nosología metódica de las clases de enfermedades de la mente y el orden botánico de Sydenham) (1768). Carl von Linneo (1707-1778) publicó en 1768 su obra *Genera morborum* (Categorías de enfermedades).^{3,4,7}

Lo que se conoce como medicina moderna tiene raíces muy antiguas en la historia, que se han intentado resumir en las páginas anteriores. Pero es a partir de la segunda mitad del siglo XIX cuando la medicina científica se establece de forma definitiva como la corriente principal del conocimiento y la práctica médica. Varias de las figuras de la medicina de la segunda mitad del siglo XIX trabajaban y enseñaban en Alemania, como Virchow, Koch, Helmholtz, Liebig, von Behring, Röntgen, Ehrlich y muchos más. Varias de las teorías más fecundas para el progreso de la medicina científica se formularon y se hicieron en esa época, muchas de ellas en Alemania. Sin embargo, después de la Primera Guerra Mundial, pero especialmente de la Segunda Guerra Mundial, Europa quedó tan devastada que el conocimiento científico se mudó a los países aliados, en especial a EE. UU.³⁻⁵

En este contexto surge la teoría general de la enfermedad de Rudolf Virchow (1821-1902), en 1858, que constituye una de las generalizaciones más importantes y fecundas de la historia de la medicina. El concepto de patología celular incorporó la biología más avanzada de su época al servicio del estudio de la enfermedad.

De todos los conceptos de enfermedad postulados a lo largo de la historia, seguramente el más fantástico es el que la concibe como resultado de la acción nociva de agentes biológicos, en su mayoría invisibles. Un partidario de esta teoría fue Jacob Henle (1809-1885), que tuvo como estudiante a Robert Koch. Publicó su libro *Pathologische Untersuchungen* (Investigaciones patológicas) por la segunda pandemia de cólera. Entre otras cosas señala que, para señalar a un agente biológico como causante de una enfermedad, debe demostrarse su identificación, aislamiento y patogenicidad, a lo que se conoce como postulados de Koch-Henle, y que han servido de guía a la investigación de las enfermedades infecciosas.^{3-5,12-14}

A partir de entonces surgen una miríada de descubrimientos y acontecimientos que mejoraron nuestro entendimiento de la salud y la enfermedad más de lo que había sucedido en los milenios previos: El descubrimiento de los rayos X por Wilhelm Conrad Röntgen,

que dio inicio a la imagenología; el invento del electrocardiograma por Willem Einthoven; la introducción del término «secreción interna» por Claude Bernard; las descripciones que realizaron Harvey Cushing, Victor Sandström, James B. Collip, Thomas Addison, etc., sobre las glándulas endocrinas y sus respectivas hormonas, o las de William Farr y Karl Pearson en el campo de la epidemiología. En menos de 50 años la profesión médica se transformó, de un arte empírico y con escasos recursos, en una profesión científica con técnicas cada vez más refinadas y exactas. Qué decir del estudio del genoma humano y de todas las disciplinas que se desarrollaron a su alrededor.^{3-5,7}

Actualmente hay una gran disputa entre anatomistas y fisiólogos para adjudicarse para sí «la ciencia básica clave» en la enseñanza de la medicina, lo que menciona Horacio Argente: «La anatomía sin función —es decir, sin la fisiología— solo estudia cadáveres; y la función sin anatomía solo describe fantasmas». ¹⁵ Esto en relación con el estudio del ser humano sano; en cuanto al estudio del ser humano enfermo, la **fisiopatología** es la clave. Más recientemente, la fisiología evolutiva se ha convertido en una especialidad distinta.

Bibliografía

1. Saladin KS, Anatomía, Fisiología. La Unidad entre la Forma y Función. México, D. F.: McGraw-Hill Interamericana; 2013.
2. León-Barúa R. Filosofía de la Medicina. Definición de la medicina. *Diagnostico* 2002;41(2). Disponible en: <http://www.fihu diagnostico.org.pe/revista/numeros/2002/marabr02/80-82.html> [consultado el 01 de octubre de 2016].
3. Pérez Tamayo R. De la magia primitiva a la medicina moderna. México, D. F.: Fondo de Cultura Económica; 2012.
4. Gargantilla P. Breve Historia de la Medicina. México, D. F.: Tombooktu; 2012.
5. Fresquet JL. Historia de la Medicina. Universitat de Valencia. Disponible en: <http://historiadelamedicina.org/Fundamentos/index.html> [consultado el 10 de julio de 2017].
6. Hipócrates. Tratados. Madrid: Gredos; 2007.
7. Laín Entralgo P. Historia de la Medicina. Barcelona: Salvat; 1978.
8. Shamsi M, Haghverdi F, Changizi Ashtiyani S. A brief review of Rhazes, Avicenna, and Jojani's views on diagnosis of diseases through urine examination. *IJKD* 2014;8(4):278-85.
9. Masic I. On occasion of 800th anniversary of birth of Ibn al-Nafis – discoverer of cardiac and pulmonary circulation. *Med Arh* 2010;64(5):309-13.
10. Mahdizadeh S, Khaleghi Ghadiri M, Gorji A. Avicenna's Canon of Medicine: a review of analgesics and anti-inflammatory substances. *Avicenna J Phytomed* 2015;5(3):182-202.
11. Aciduman A, Arda B, Özaktürk FG, Telatar ÜF. What does Al-Qanun Fi Al-Tibb (The Canon of Medicine) say on head injuries? *Neurosurg Rev* 2009;32:255-63.
12. Drancourt M. Plague in the genomic area. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:224-30.
13. Lotfy WM. Plague in Egypt: Disease biology, history and contemporary analysis: A minireview. *JARE* 2015;6:549-54.
14. Raoult D, Mouffok N, Bitam I, Piarroux, Drancourt M, Plague: History and contemporary analysis. *J Infection* 2013;66:13-26.
15. Argente HA, Prólogo. En: Gutiérrez I. La fisiopatología como base fundamental del Diagnóstico Clínico. México, D. F.: Editorial Médica Panamericana; 2011.

Concepto de fisiopatología

Raul A. Uribe Olivares

INTRODUCCIÓN

El término «fisiopatología» se compone de la unión de otros dos términos, «fisiología» y «patología», lo que lo hace muy complejo. Analicemos cada uno de ellos. Aristóteles llamaba «fisiólogos» a los científicos de la escuela de Mileto, que consideraban que la naturaleza (*physis*) era inteligible a la razón. Como ya vimos en el capítulo 1, el término «fisiología», en su acepción actual, se ha utilizado desde el siglo XVI y trata de explicar la lógica funcional de los organismos vivos. Es una ciencia de encrucijada con múltiples perfiles.

La patología es el estudio (*logos*) de la enfermedad (*pat-hos*). De forma más específica, esta disciplina se encarga del estudio de los cambios estructurales, bioquímicos y funcionales que subyacen a la enfermedad en las células, los tejidos y los órganos.¹ También se utiliza como sinónimo el término «anatomía patológica»,² predominantemente para los cambios que provocan las enfermedades en los diferentes sistemas, órganos y tejidos, a nivel tanto macroscópico como microscópico.

CONCEPTO

Para poder conceptualizar la fisiopatología debemos primero analizar qué es conceptualizar. «Conceptualización» es un neologismo formado a partir de «conceptual», que proviene de «concepto», y este del latín *conceptum*, participio del verbo *concipio*, cuyo significado es «recibir, tomar, capturar, agarrar». Este verbo, a su vez, está formado por la preposición *cum*, que significa «con», y por el verbo *capio*, que significa «coger, tomar, capturar». Luego se le yuxtapone el sufijo *-alis*, que señala relación, pertenencia. A la raíz *conceptual-* se le agrega el sufijo *-ción*, derivado del latino *-tio(n)*, que indica acción y efecto. Por lo tanto, el significado de «conceptualización» es la acción y el efecto de lo relativo a tomar o capturar algo.

La conceptualización es una perspectiva abstracta y simplificada del conocimiento que tenemos del «mundo» y que, por cualquier razón, queremos representar. Esta representación es nuestro conocimiento del «mundo», en el cual cada concepto se expresa en términos

de relaciones verbales con otros conceptos y con sus ejemplos «del mundo real» (relaciones de atributo, etc., no necesariamente jerárquicas), y también con relaciones jerárquicas (la categorización o asignación del objeto a una o más categorías) múltiples (el objeto pertenece a diversas jerarquías contemporáneamente, lo que quita totalmente el aspecto exclusivamente jerárquico a la conceptualización). Conceptualizar, por lo tanto, puede considerarse como «el desarrollo o construcción de ideas abstractas a partir de la experiencia: nuestra comprensión consciente (no necesariamente verdadera) del mundo». Por eso se puede considerar como una representación abstracta y simplificada de lo que cada persona conoce de un tema o del mundo en general, y que, por alguna cuestión, desea representar. En realidad, esa representación que se realiza es lo que la persona conoce, y en ella se hallan expresados conceptos desde el punto de vista de relaciones verbales con otros conceptos y con sus respectivos ejemplos; con relaciones jerárquicas que implica el establecimiento de un objeto a una o más categorías; y también múltiples, en el sentido de que un objeto pertenece en lo contemporáneo a diferentes jerarquías.³

Agreguemos mayor complejidad al asunto. La fisiología, como rama de la biología, tiene como objeto de estudio los seres vivos (incluido el hombre), por lo que han surgido ciertas especializaciones, como la fisiología humana, cuyo objeto de estudio es exclusivamente el ser humano; entonces, la fisiología humana es el estudio de los mecanismos biológicos que permiten al ser humano sano adaptarse a su medio, sobrevivir en él y multiplicarse.⁴ En el caso de la fisiopatología, es el estudio de los mecanismos de adaptación de los seres vivos no saludables, cómo estos mecanismos conducen a la expresión de características tanto observables (signos) como no observables (síntomas), que constituyen la semiología que conduce a su interpretación para elaborar el diagnóstico y, con ello, tener la posibilidad de corregir sus causas, disminuir sus efectos o limitar los daños.

Pocas veces reflexionamos sobre el lugar que ocupa una determinada disciplina en todos los contextos posibles. En el caso de la fisiopatología, podemos afirmar que su

11

lugar es central y clave en la medicina. Decimos central y clave por dos razones: la primera y más importante es que es la materia que impartimos, y la segunda, porque estructura el modelo de estudio y pensamiento médico-científico.

El sistema de enseñanza en las escuelas de medicina de las universidades de la mayor parte del mundo ha evolucionado de un modelo conductista a un modelo constructivista donde lo primordial es el desarrollo de competencias en la formación del futuro médico. Este tema ocuparía no solo la totalidad de esta obra, sino muchas más, y de él solo tomaremos algunos puntos, como el desarrollo de competencias.

Es indudable que el desarrollo de las ciencias desde la prehistoria hasta la fecha (y en el futuro) se debe a lo que en metodología se ha llamado «la pregunta científica», consecuencia de una competencia inherente al ser humano de manera innata desde que adquiere la capacidad de comunicación y reflexión, ¿por qué? y ¿cómo?, que corresponde a una de las más maravillosas capacidades del ser humano, la capacidad de admiración, de maravillarse con la perfección de la naturaleza; como los niños en edad preescolar, que empiezan a descubrir el mundo que les rodea y continuamente se hacen esas mismas preguntas (¿por qué? y ¿cómo?), y gracias a ellas nos hemos interesado por resolverlas utilizando el método científico.

12

Rutherford solía decir que solo existen dos tipos de ciencia: la física y la filatelia. Desde un punto de vista estricto, la fisiología, y por ende la fisiopatología, es una disciplina que se apoya en tres grandes ramas de la ciencia «dura»: la biofísica, la bioquímica y la estadística.

Al observar un fenómeno, nuestra primera impresión es holística, general, no lógica (intuitiva, gracias al hemisferio cerebral no dominante, que generalmente es el derecho), que nos permite decidir si algo está bien o mal, si nos gusta o no, a pesar de no poder dar una explicación lógica; bajo la actuación del hemisferio cerebral dominante, se realiza un análisis secuencial de la información y se establecen las pautas propias del análisis lógico. Al estar ambos hemisferios conectados, uno aprovecha al máximo el rendimiento de los dos y hace una aproximación del problema, y luego analiza lógicamente la información. Este análisis lógico nos permite tratar de predecir los acontecimientos naturales creando modelos que puedan explicar el funcionamiento de las cosas y, por lo tanto, predecir resultados que nos permitan anticipar sucesos. Así, comenzamos a ver la realidad como si fuera un sistema y a analizarla como tal.⁴

Los sistemas se clasifican en dos grupos: regulados y no regulados. Los sistemas no regulados o abiertos poseen una señal de entrada, una función de transferencia o procesamiento que caracteriza la respuesta, y una señal de salida, que no modifica la señal de entrada (fig. 2-1). Los sistemas regulados son también conocidos como *feedback* o retroalimentación. Poseen las mismas carac-



FIGURA 2-1

Sistemas no regulados. Hay una señal de entrada, una función de procesamiento y una señal de salida, la cual no modifica el sistema.

terísticas que los sistemas no regulados, con la única diferencia de que la señal de salida puede modificar la señal de entrada para modificar la señal de salida.⁵⁻¹²

En los sistemas de retroalimentación, la señal de salida permite regular la señal de entrada, aumentándola o disminuyéndola. Para ello necesita un comparador que posea el valor estándar, o *set point*, con el cual se coteja la señal de salida. Si hay diferencia entre ambas (señal de error), se varía la entrada hasta estabilizar el sistema.

En los sistemas de retroalimentación negativa (fig. 2-2), la señal de salida permite regular la señal de entrada, disminuyéndola. Se evalúa el *set point* con el cual se coteja la salida; si es diferente (señal de error), se cambia la señal de entrada hasta lograr el *set point*. El ejemplo clásico es el funcionamiento del refrigerador: el termostato fija la temperatura que se desea (*set point*); si la temperatura es mayor, detiene el motor, y si es menor, lo hace funcionar. El control de la temperatura corporal es un sistema de retroalimentación negativa (v. capítulo 12). En los sistemas de retroalimentación positiva (fig. 2-3), la señal de salida estimula más la señal de entrada (la amplifica), lo que determina una respuesta explosiva en el sistema, a menos que exista un factor externo al sistema que la detenga, por ejemplo, en la cascada de coagulación.

Los sistemas dinámicos se clasifican en deterministas y estocásticos. En los sistemas deterministas se puede predecir la respuesta de salida del sistema mediante el conocimiento del estado inicial y el grupo de leyes o reglas de cambio. En los sistemas estocásticos, la salida

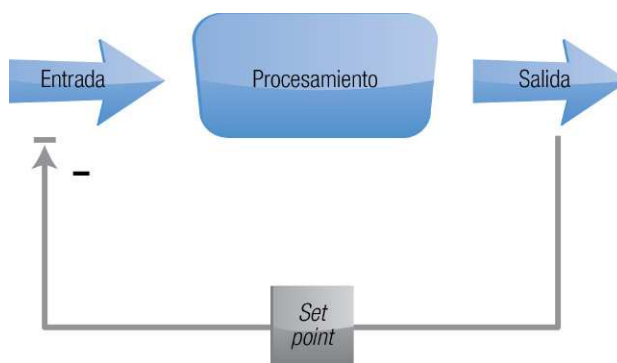
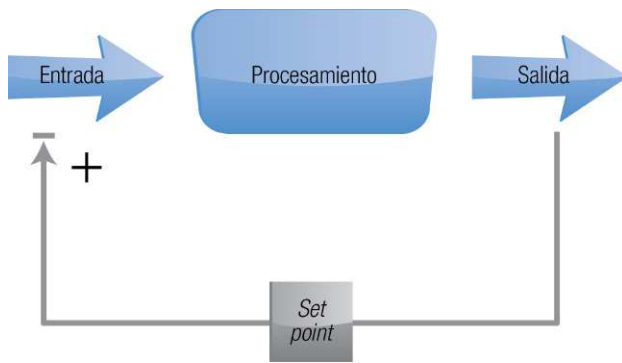


FIGURA 2-2

Sistema regulado de retroalimentación negativa. Hay una señal de entrada, una función de procesamiento y una señal de salida, la cual se compara con el valor de referencia, o *set point*; si es igual, inhibe la señal de entrada.

**FIGURA 2-3**

Sistema regulado de retroalimentación positiva. Hay una señal de entrada, una función de procesamiento y una señal de salida, la cual se compara con el valor de referencia, o *set point*; si es igual, incrementa la señal de entrada.

está determinada por el azar, es decir, son impredecibles. Los sistemas deterministas se clasifican a su vez en lineales y no lineales. En los sistemas lineales, las reglas de cambio son proporcionales a las variables de entrada (principio de proporcionalidad) y presentan lo que se denomina «superposición», que implica que el estudio separado de sus componentes puede hacerse de forma aislada y así predecir el resultado del todo el sistema, pues la suma de sus partes es igual al total. En el caso de los sistemas no lineales no existe proporcionalidad ni superposición, por lo que la respuesta total es más que la suma de sus partes.¹³ En los seres vivos, la mayoría de los sistemas son no lineales. Esto nos permite entender que no existen enfermedades, sino enfermos, pues cada persona reaccionará de manera diferente ante un mismo estímulo nocivo, o noxa.^{5,6}

Se menciona en uno de los corolarios de la ley de Murphy: «En condiciones normales de presión y temperatura, los organismos tienden a comportarse como les da la gana». Como ya se mencionó, en un sistema intervienen señales de entrada y de salida; la primera es la variable de control, y la segunda, la variable controlada, dependiente de la entrada y de la función de procesamiento del sistema, y, por lo tanto, de las leyes biofísicas que la rigen. El conocimiento de dichas leyes se basa en modelos predictivos que surgen de las preguntas ¿por qué? y ¿cómo? para establecer hipótesis fundadas en la observación del sistema y sus variables (capacidad de contemplación y admiración).

Algunos sistemas no lineales presentan un comportamiento irregular denominado «caótico». En este sentido, caos no significa desorden, ya que se trata de sistemas determinísticos (que no son al azar), en los que la característica de la señal de salida es que pequeñas variaciones en el estado inicial o en la señal de entrada producen grandes diferencias en la señal de salida.⁸⁻¹² De esta manera, los sistemas biológicos en el ser humano se encuentran en constante cambio, comportamiento caótico,^{8,9} de tal forma que cada instante las señales de

salida están cambiando continua y permanentemente, a lo que llamamos «homeostasis», término acuñado por William Cannon y que ha sido el paradigma que mejor refleja las funciones fisiológicas: el mantenimiento de un estado estacionario que garantice las funciones celulares. Se dice estacionario y no equilibrado (de ahí que sea *homeo* [«parecido»] y no *homo* [«igual»]), ya que el término «equilibrio» puede reflejar erróneamente un estado estático, cuando es todo lo contrario, un estado muy dinámico y en constante cambio, es decir, un estado adaptativo a las condiciones cambiantes del medio. Por lo tanto, la terminación «-estasis» suena demasiado estática, por lo que se utilizaron términos como «homeocinesis» u «homeodinamia», hasta que finalmente McEwen utilizó el término «alostasis» (estabilidad a través del cambio).¹⁴

Un término frecuentemente empleado en clínica, «compensación», es igualmente inductor de error, pues, como ya hemos visto, los sistemas biológicos están en continuo cambio, en alostasis, para mantener las condiciones óptimas de las funciones celulares, es decir, son respuestas adaptativas y no de compensación, pues nunca existe un estado estable que tenga que compensarse. Por eso en esta obra nos referiremos a estos cambios continuos (alostasis) como **mecanismos adaptativos** y no de compensación.

Como menciona Mario Dvorkin: «Los mecanismos fisiológicos que nos mantienen sanos son los mismos mecanismos fisiopatológicos que nos enferman, todo se trata de desajuste entre la respuesta y el contexto».⁴

Los sistemas fisiológicos en estado de salud varían continuamente; como ya dijimos, son caóticos, en tanto que dicha variabilidad se ve disminuida durante los procesos patológicos, por lo que disminuye la capacidad adaptativa hasta, incluso, llegar a perderse (fig. 2-4). Esto traerá como consecuencia manifestaciones observables (signos) y/o subjetivas (síntomas), que muchas veces se constituyen en síndromes, que conducen al diagnóstico correcto; por eso la trascendental importancia de entender estos mecanismos adaptativos que se traducen en signos y síntomas, para estar en condiciones de adentrarnos bien preparados a otras disciplinas, como la semiología y la clínica, lo que permitirá al futuro médico realizar un correcto diagnóstico y, así, estar en condiciones de realizar la adecuada prescripción para combatir la enfermedad, limitarla o reducir sus consecuencias.

Por eso, la mayoría de las universidades colocan dentro del currículo de la carrera de medicina a la fisiopatología después de haber cursado fisiología, y antes de esta, anatomía, histología y bioquímica. Una vez que dominen la fisiopatología podrán acceder a la semiología, al diagnóstico físico y a la clínica.

En esta etapa inicial y fundacional de la formación de un médico se pretende, además, que al recorrer este enorme e inabarcable campo del saber el alumno sea estimulado a desarrollar el pensamiento crítico y la conciencia de

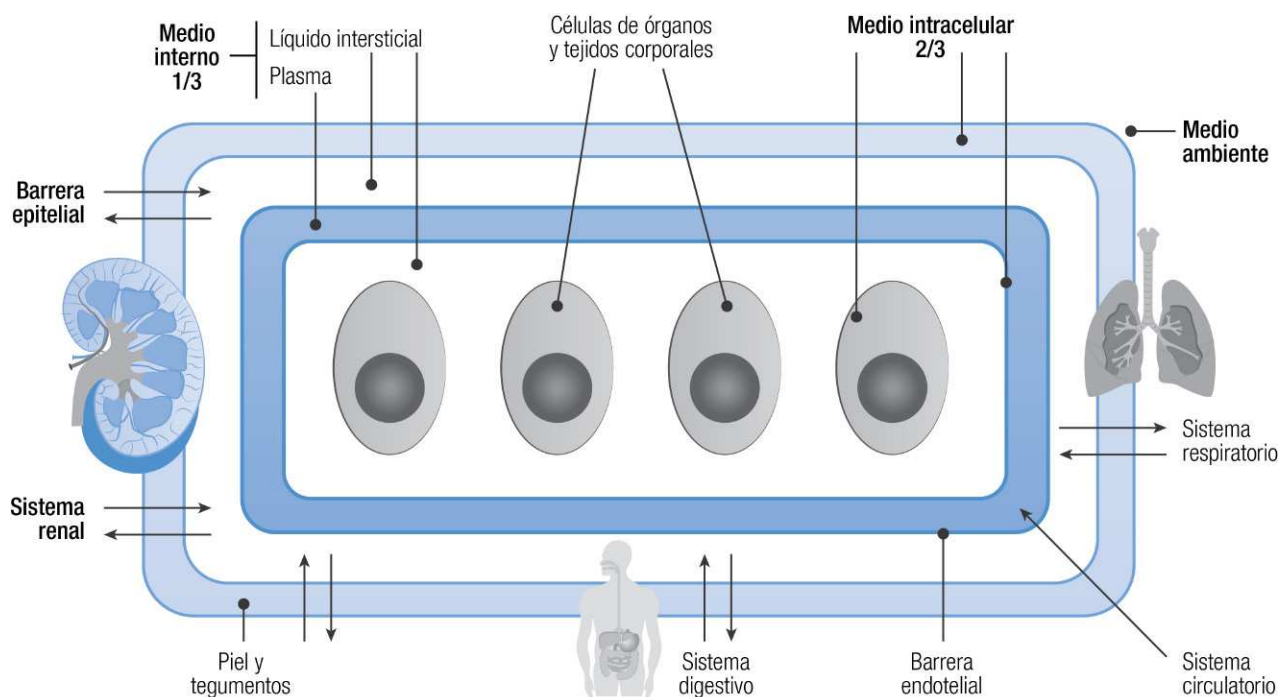


FIGURA 2-4

Esquema en el que se muestran los sistemas corporales que mantienen el medio interno en estrecho margen de variabilidad para que las células puedan realizar adecuadamente sus funciones, y los sistemas orgánicos que están en contacto con el medio ambiente, del que toman los elementos necesarios para la realización de las funciones corporales, y que eliminan al medio ambiente los desechos, producto de las funciones celulares. Obsérvese la semejanza entre la relación del organismo con el medio ambiente y la relación celular con el medio interno.

que existen muchas áreas inexploradas aún. Ello supone la guía de docentes que pongan a los estudiantes en la frontera del conocimiento y los estimulen a pensar y a resolver problemas, más que a memorizar. Hace ya 30 años, dos grandes profesores de fisiología escribieron: «En un sistema tradicional de educación profesional, se supone que el alumno acumula conocimientos para luego aplicarlos. Los notables progresos recientes en el campo biomédico hacen que tal tarea informativa resulte gigantesca y por ende absurda, si se tiene en cuenta que estos conocimientos están en continua revisión. Más racional sería adiestrar a los alumnos en la solución de problemas, partiendo de la observación para llegar a lo conceptual». ¹⁵ Por muchos años, ellos aplicaron con éxito este principio. Si esta declaración mostró ser válida en 1977, ¡con cuánta mayor razón lo será en la actualidad!

No se pretende transformar a todos los alumnos en investigadores. Hay que reconocer que la curiosidad, la capacidad de asombro y el formular preguntas relevantes son cualidades que la mayoría de los estudiantes deben poseer en alto grado. Sin embargo, tienen que ser estimuladas en todos los alumnos con la incorporación a proyectos de investigación, tanto bibliográfica como experimental. Solo en el contacto y en la discusión diaria se reconoce a los que podrían desarrollar una carrera científica productiva. Estimular esta vocación en los estudiantes es responsabilidad de todo el cuerpo docente de

una escuela de medicina. Requiere comprensión y flexibilidad, cualidades que suelen escasear en una carrera tan estructurada y rígida como la nuestra. A medida que aumenta el conocimiento básico, se hace cada vez más imperioso ayudar al alumno a distinguir lo fundamental de lo accesorio y a integrar morfología y función a todo nivel, desde los receptores de membrana y sus mecanismos de regulación hasta la armoniosa y coordinada actividad de órganos y sistemas. Este esfuerzo docente de integración y de síntesis es facilitado y enriquecido si el contacto con las ciencias básicas se realiza desde una perspectiva centrada en el organismo humano (v. fig. 2-4). Sin duda que resulta más atractivo y acorde con la vocación de nuestros estudiantes ilustrar los conocimientos que se pretenden transmitir mediante problemas tomados de la actividad escrutinadora (curiosidad) o de la historia de algunos descubrimientos cruciales de la medicina. ¹⁶

Pero, además, hacen falta obras de consulta y guía adecuadas a los alineamientos antes mencionados. Es frecuente que las obras de fisiopatología estén más influenciadas por la clínica que por la propia fisiopatología, ocasionado tanto por la premura y el deseo que siente el estudiante a este nivel de sentirse ya «médico» como por los docentes, que desean darle un plus a su materia, generándose así obras con subtítulos como «Introducción a la clínica», «Enfoque clínico», «Introducción a

la medicina», etc., que se parecen más a minitratados de medicina interna que se olvidan de la esencia de la materia: la fisiopatología, el estudio de los mecanismos de adaptación ante la enfermedad; el precio: pobre formación fisiopatológica, que repercutirá en su futuro desempeño.

Muchas son las competencias que debe lograr desarrollar el futuro médico en la materia de fisiopatología. En nuestra universidad se han definido las siguientes competencias que debe lograr el alumno:

- Comprensión del funcionamiento del cuerpo humano en estado anormal, con pérdida de la homeostasis o en estado de enfermedad, atendiendo al estudio de los mecanismos de daño, adaptación, consecuencias y expresión clínica de tales alteraciones, de manera que le permita establecer las bases científicas necesarias para la realización del diagnóstico, el pronóstico y el manejo en futuras unidades de aprendizaje.
- Desarrollo de habilidades intelectuales: 1) motivación; 2) integridad profesional, y 3) toma de decisiones y resolución de problemas.
- Desarrollo de habilidades participativas: 1) comunicación; 2) trabajo en equipo, y 3) negociación.

Para el logro de estas competencias se requieren ciertas condiciones:

- Analizar el funcionamiento de cada una de las partes del cuerpo humano en sus diferentes niveles de organización: molecular, celular, tisular, orgánico, y por aparatos y sistemas.
- Comprender las diversas relaciones funcionales que guardan los diferentes órganos, aparatos y sistemas cuando alguno de ellos se encuentra funcionando mal o ha perdido la capacidad de mantener la homeostasis.
- Localizar, obtener, discriminar y organizar la información bibliohemerográfica disponible, verificando la actualidad, la validez y la confiabilidad.
- Evaluar de forma crítica la bibliografía y la evidencia científica disponible.
- Desarrollar aptitudes y actitudes en la autogestión del conocimiento.
- Desarrollar la aptitud y actitud para el trabajo en equipo y para el respeto a la diversidad de opiniones de sus compañeros, maestros y, sobre todo, al paciente.

Cuando vimos las características de los sistemas regulados por retroalimentación negativa, están diseñados

para mantener la menor variabilidad posible. Sin embargo, algunos sistemas que son útiles para restablecer los parámetros dentro de la normalidad en el corto plazo pueden convertirse a su vez en una fuente de desajustes si se prolonga el tiempo de estimulación, como, por ejemplo, el estrés, y conducir a la aparición del síndrome de *burnout*.

Termino este capítulo parafraseando a Hipócrates:¹⁷ «Unos acertaron en un punto, otros en otro; pero en el conjunto todavía no lo hizo ninguno de mis predecesores».

Bibliografía

1. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC, eds. Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional. 8.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2010.
2. Rubin R, Strayer D, Rubin E. Rubin Patología. Fundamentos clínicopatológicos en medicina. 6.ª ed. Barcelona: Wolters Kluwer; Lippincott Williams & Williams; 2012.
3. Hernández Forte V. Mapas conceptuales. La gestión del conocimiento en la didáctica. 2.ª ed. Madrid: Alfaomega Grupo Editor; 2007.
4. Dvorkin MA, Cardinali DP, Iermoli RH. Best y Taylor. Bases fisiológicas de la práctica médica. 14.ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2010.
5. Goldemberger AL. Complex systems. Proc Am Thorac Soc 2006;3:467-72.
6. Toweill D, Goldstein B. Linear and nonlinear dynamics and pathophysiology of shock. New Horizons 1998;6(2):155-68.
7. Godin P, Buchman T. Uncoupling of biological oscillators. Critical Care Medicine 1996;7:24-7.
8. Baranger M. Chaos, complexity, and entropy. A physics talk for non physicist. Cambridge: New England Complex Systems Institute; 2000.
9. Chávez Grimaldi OM, Chávez Grimaldi RJ. La Enfermedad: una visión desde la teoría del caos y de los fractales. Medcrit 2006;3(3):78-84.
10. Arpag EA, Erzan A. An ensemble approach to the evolution of complex systems. J Biosci 2014;39:259-80.
11. Serra R. Complex Systems models in biology and medicine: Generic properties and applications. Computational and Mathematical Methods in Medicine 2014;2014:580509.
12. Cohen AA. Complex systems dynamics in aging: new evidence, continuing questions. Biogerontology 2016;17(1):205-20.
13. Kane EA, Higham TE. Complex systems are more than the sum of their parts: Using integration to understand performance, biomechanics, and diversity. Integrative and Comparative Biology 2015;55(1):146-65.
14. Ramsay DS, Woods S. Clarifying the roles of homeostasis and allostasis in physiological regulation. Psychol Rev 2014;121(2):225-47.
15. Zapata P, Álvarez J. Diseño de un curso de fisiología en función de la formación médica. Educ Med Salud 1979;13(2):134-48.
16. Valdivieso Dávila V. La enseñanza de la medicina en el siglo 21. fundamentos y desafíos. Ars Medica 2007;36(2):4-17.
17. Hipócrates. Tratados. Madrid: Gredos; 2007.

Página deliberadamente en blanco

Conceptos de salud, enfermedad, patogénesis y etiología

Esther C. Schapira de Kaplan

CONCEPTO DE SALUD

La **salud** se considera en todas las sociedades uno de los grandes valores individuales y colectivos, un bien que debe ser conservado, al igual que la justicia, la libertad o la educación, y al que las personas tienen derecho.

El concepto de salud se puede comprender como una construcción histórica, social, cultural y subjetiva, que ha variado a lo largo del tiempo, tiene un carácter multi-determinado, y a la vez adquiere diferentes connotaciones y significados según distintos contextos y grupos sociales.¹⁻⁵

Evolución histórica

A lo largo de la historia se han producido cambios en las formas de entender el concepto de **salud-enfermedad**. Si bien en cada sociedad y grupo social existen diferentes concepciones de salud, en los distintos momentos históricos en todas las sociedades existieron concepciones hegemónicas o dominantes de salud. Estos cambios se vinculan con las condiciones sociales de vida, las estructuras socioeconómicas y de producción, los avances científicos y tecnológicos, y las formas de ver y entender al hombre en cada momento.

En la **Prehistoria**, la concepción del mundo era mágico-religiosa, lo anormal se atribuía a causas sobrenaturales. La enfermedad se consideraba un castigo divino dado por hechizos nocivos, espíritus malignos, infracción a un tabú o penetración mágica de un objeto en el cuerpo. Se realizaban ritos y cultos a los dioses para lograr la curación con amuletos protectores.²

Las culturas del **Antiguo Egipto** y **Mesopotamia** tuvieron una percepción muy similar de la enfermedad y, por tanto, el tratamiento era muy similar. La enfermedad se describía en los antiguos escritos como un complejo

sistema de síntomas que estaban relacionados con ciertas partes del cuerpo.²

El **Charaka-samhita de la India** concibe «la salud como la más alta fuente de riqueza, alegría y redención», en tanto que las enfermedades destruyen la salud, una buena vida y la propia vida. La salud, pero también la enfermedad, «vive» en la mente y el cuerpo humanos.²

La **medicina ayurvédica** es un sistema de diagnóstico y método de curaciones de largo alcance y abarcador de todo, y está insertada en una comprensión profundamente holística de la vida y la filosofía. El cuerpo puede tratarse con métodos somáticos, pero también con métodos espirituales, y las enfermedades mentales, con actividades religiosas y filosóficas, fortaleciendo el alma y aprendiendo a concentrarse. La salud y la longevidad fueron altos objetivos en la filosofía hindú y el arte de vivir.²

La **medicina china** y la **india** son muy similares. La salud y la enfermedad son parte de la filosofía del **tao**, la base filosófica y religiosa de la sociedad china. Los principios básicos del **tao** y el **yang** y sus interacciones se expresan en todos los otros principios de la vida, como macho y hembra, positivo y negativo, blanco y negro, etc. La salud y la enfermedad son expresiones del microcosmos humano, con todos sus paralelos en el macrocosmos. La salud y la longevidad pueden alcanzarse llevando una vida acorde con las reglas del **tao**.²

En la **comprensión china de la medicina**, los cinco círculos del cuerpo están vinculados a los cinco elementos: agua, fuego, tierra, metal y madera. La enfermedad se desarrolla cuando esos círculos no están equilibrados. La medicina china también considera las circunstancias individuales de la vida, la filosofía general y la actitud de una persona hacia la vida y la salud o la enfermedad, en relación directa con la salud y la enfermedad.²

17

En la **Edad Antigua, Grecia y Roma**, la salud era un bien preciado. Sin salud no existía belleza. Para los griegos, la salud era también uno de los objetivos más deseables en la vida. La enfermedad se consideraba un desequilibrio, la desviación de la norma, y la cura era el retorno a la naturaleza. El escritor griego Teognis habla de la salud como «el objetivo más deseable en la vida de alguien». El proverbio latino *orandum est ut sit mens sana in corpore sano* («tu oración debe ser por una mente sana en un cuerpo sano») resalta la comprensión romana de la salud y la enfermedad, y ha sido una consigna para los eruditos durante más de 1.000 años.²

La idea clásica es que la salud es una expresión real de simetría y belleza, que simboliza la belleza espiritual y, por tanto, la salud espiritual. La cultura griega está considerada la primera en la que los conceptos de salud y enfermedad difieren fundamentalmente de los primeros conceptos bárbaros, debido a que los griegos fueron los primeros en clasificar las enfermedades de forma metodológica y en tratar a los pacientes en correspondencia.

El **mito de Esculapio** dice que fue el primer médico, célebre por su manejo del cuchillo y de las hierbas medicinales. Del **mito de Higía**, divinidad protectora de la salud y el bienestar, posteriormente conocida como **Salus** por los romanos, surge la higiene personal y pública, que tuvo un importante papel en la antigua sociedad griega.

18

Hipócrates (460-377 a. de C.) es reconocido como el fundador de la medicina occidental y base de la ética médica occidental. (Los médicos del hemisferio occidental aún hacen el juramento hipocrático.) Consideraba que las enfermedades eran manifestaciones de cambios en el organismo como consecuencia de su interacción con el medio ambiente. Todas las enfermedades del cuerpo se basaban en las actitudes humanas y estaban influenciadas por factores como el frío, el viento y el sol. Las enfermedades epidémicas las causaba la contaminación (miasmática) a través del aire al ser inhalada por la gente en las regiones contaminadas. Existía una conexión con los dioses, pues la «miasma» la causaban las actividades del sol, símbolo del dios Apolo. Hipócrates y sus seguidores nombraron y clasificaron enfermedades como la tuberculosis, la neumonía, la pleuritis y las «enfermedades sagradas», como la epilepsia. Los síntomas de un paciente estaban relacionados con caracteres aún usados, sanguíneos, flemáticos, coléricos y melancólicos. Se podía mantener la salud adoptando un estilo de vida moderado, de ahí el principio «moderación en todas las cosas». Los epicúreos creían en la moderación y la importancia del placer para una vida feliz. Otra escuela filosófica fue la estoica, que creía en la ley divina y la aceptación de la voluntad divina. La salud, la belleza y la felicidad eran los objetivos más importantes en la vida para los griegos antiguos. Solo podían alcanzarse y mantenerse si la persona era capaz de organizar su propia vida de una forma adecuada, usando su propia fuerza según sus capacidades. Se concebía la medicina como un saber técnico y científico, con intervenciones preventivas en salud.²

En la **Edad Media** surge el **oscurantismo religioso**. La corriente teológica filosófica dominante en el Medievo es la escolástica. Hay influencias religiosas con clara sumisión de la razón a la fe. Dios es el principio y fin de todas las cosas, y la enfermedad viene de él y es expresión de la cólera divina. La salvación del alma es el objetivo principal. En la mayoría de las culturas, el sufrimiento en general y el sufrimiento, en particular, durante una enfermedad, se consideran un resultado de la desobediencia de las reglas de la cultura o de los dioses respectivos.²

En relación con la **Edad Moderna**, en los siglos xviii y xix, autores como Ramazzini, Chadwick, Virchow o Snow comienzan a apreciar la importancia de determinados factores, como la pobreza, las condiciones de trabajo o el hábitat, como causas de enfermedad. Surge el estudio de las enfermedades ocupacionales según las condiciones de trabajo, el ambiente y su impacto en la salud. Se desarrolla en Europa el concepto de «medicina de Estado». El Estado debe ser fuerte para controlar la vida ciudadana. Se inicia la idea de salud pública y de condiciones sociales productoras de enfermedad. Se habla de medidas preventivas a nivel social: higiénicas, de agua, de excrementos, etc.²

En los siglos xix y xx se desarrolla el **Positivismo**, que es un **modelo biomédico centrado en la enfermedad**. Se producen avances científicos, y es el modelo hegemónico en el campo de la salud. Se desarrolla la tecnología médica, que permite determinar con mayor exactitud los mecanismos de las enfermedades y la posibilidad de prevenirlas.²

En el **modelo biomédico** basado en hallazgos clínicos, con datos de experiencias de laboratorio y el predominio de la anatomía patológica, el modelo de enfermedad que subyace es el de las enfermedades infecciosas, el descubrimiento de las enfermedades bacterianas y su cura por medio de medicamentos. Se requiere la identificación de un agente causal específico y sobre el cual es posible intervenir rompiendo la cadena de transmisión de la enfermedad. Hay un predominio de la unicausalidad: la enfermedad la produce una causa específica.²

En el **siglo xx** entra en crisis el **modelo del estado de bienestar**. Se produce un empequeñecimiento del Estado, un ajuste, y hay una dificultad para garantizar la atención de la salud a toda la población. La salud y la enfermedad se consideran sistemas de creencia cultural, con los que, en mayor o menor grado, se identifica la gente de las respectivas culturas. Aparecen las enfermedades crónicas y mentales. Se revisa el modelo biomédico hegemónico. El proceso salud-enfermedad se considera multideterminado y complejo. Hay determinantes de la salud (pobreza, cultura, educación, atención médica). Se produce un enfoque en la promoción de la salud, la medicina social, e intervenciones intersectoriales e interdisciplinarias. Se buscan las causas de la salud y no solo las causas de la enfermedad. En las postrimerías del siglo xx se da un mayor énfasis y reconocimiento a la vinculación entre la salud y el desarrollo.²

Concepto actual de salud

La Real Academia Española define la **salud** como «el estado en el que un ser orgánico ejerce normalmente sus funciones». El término «salud» se contrapone al de enfermedad, y es objeto de especial atención por parte de la medicina. Una primera acepción hace referencia a la salud como ausencia de enfermedad manifiesta, es decir, como una condición opuesta a enfermedad.³⁻⁷

La **Organización Mundial de la Salud (OMS)**, en su constitución aprobada en 1948, considera el **concepto de salud** como «un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de enfermedad». Aportó elementos innovadores, dado que se definió en términos positivos y no negativos; se incluyeron las áreas mental y social como componentes de la salud, y se originó un amplio debate conceptual en todos los países. Por otro lado, ha logrado que se mencione de forma reiterada y sea reconocida como idea puesta en común sobre salud. También ha generado críticas esta definición, pues equipara bienestar a salud, lo que no siempre es cierto. Es una definición estática y utópica, más un deseo que una realidad. No considera aspectos objetivos y resulta poco operativa.

La salud (del latín *salus*) es un estado de bienestar o de equilibrio que puede ser visto, según Milton Terris, a **nivel subjetivo o de bienestar** (un ser humano asume como aceptable el estado general en el que se encuentra) o a **nivel objetivo**, identificado con la capacidad de funcionamiento (se constata la ausencia de enfermedades o de factores dañinos en el sujeto en cuestión).⁸

Terris amplía y reformula este concepto de la siguiente manera: «La salud es un estado de bienestar físico, mental y social, con capacidad de funcionamiento, y no solo la ausencia de afecciones o enfermedades». Este autor presentó también el dinamismo del concepto de salud, destacando que la salud y la enfermedad pueden presentar diferentes grados o niveles, lo cual fue punto de partida para el desarrollo del «continuo salud-enfermedad». Siguiendo esta línea, es importante pensar que la salud y la enfermedad no son puntos extremos de una recta; uno no está totalmente sano o totalmente enfermo.^{4,9}

En la salud, como en la enfermedad, existen diversos grados de afectación y no debería tratarse como una variable dicotómica. La salud y la enfermedad podrían considerarse diferentes grados de adaptación y transformación del hombre a su medio social, modos y estilos de vida. En este constante cambio y dinamismo, se habla de proceso salud-enfermedad, pues no hay un límite exacto entre ambos conceptos.

Mildred Blaxter expone que la salud puede ser definida desde distintos puntos de vista: no enfermedad, ausencia de enfermedad, comportamientos o estilos de vida, bienestar físico, energía o vitalidad, relación social, función y bienestar psicosocial. También plantea que la salud se concibe de distintas formas a lo largo de la vida y que

existen importantes diferencias entre los sexos más allá de lo anatómico.³

La salud puede ser estudiada y definida desde diferentes enfoques, sanitario, sociológico o económico, profundamente interrelacionados entre sí.^{2,6,8,10-13}

También puede definirse como el nivel de eficacia funcional o metabólica de un organismo tanto a nivel «micro» (celular) como a nivel «macro» (social).¹²

Según afirma Floreal Ferrara (sanitarista argentino) en su libro *Teoría social y salud*, de 1985: «La salud tiene que ver con el continuo accionar de la sociedad y sus componentes para modificar, transformar aquello que deba ser cambiado y que permita crear las condiciones donde a su vez se cree el ámbito preciso para el óptimo vital de esa sociedad. El dinamismo del proceso salud-enfermedad se trata de un proceso incesante, hace la idea de acción frente al conflicto, de transformación ante la realidad [...]. La salud es un proceso incesante, cuya idea esencial reside en su carácter histórico y social».^{9,10}

Si bien la OMS no ha modificado la definición de salud, ha formulado los objetivos de la estrategia Salud para todos en el año 2000, sustituyendo el término de «**completo bienestar**» por el de «**nivel de salud suficiente**» para participar activamente en la comunidad en que viven. A través de los años y de los diferentes desafíos en este campo, la definición ha ido enriqueciéndose e incorporando otras nociones, como «la capacidad de los individuos y grupos para realizar sus aspiraciones y satisfacer sus necesidades, así como para intercambiar con sus entornos». La salud es visualizada como un recurso para la vida (OMS, 1984). En 1992, un investigador amplió la definición de la OMS, agregando «y en armonía con el medio ambiente».¹⁰⁻¹⁵

John M. Last, en su diccionario terminológico, la define como el «estado de equilibrio dinámico en que la capacidad de un individuo o de un grupo para enfrentarse a todas las circunstancias de la vida se encuentra en un nivel óptimo».⁵

Por otra parte, el **concepto multidimensional**, afirma que la salud comprende distintas dimensiones: física, social, psíquica y cultural (representaciones simbólicas). Dichas dimensiones se encuentran íntimamente relacionadas entre sí, interactúan permanentemente y están constantemente en tensión. El concepto de salud-enfermedad aparece así como un concepto multidimensional.⁶

También aparece el concepto de **salud como derecho**, según el cual la salud como valor individual y colectivo constituye, junto con valores como la justicia, la libertad y la educación, uno de los bienes a los que las personas tienen derecho y que debe ser garantizado. Tal como afirma Asa Cristina Laurell, «se puede sostener que la salud es una necesidad humana básica, en sentido estricto. Por ello, todo ser humano debería

tener derecho a la satisfacción de la misma, derecho que solo puede ser garantizado mediante la acción pública, particularmente en las sociedades marcadas por grandes desigualdades». ¹⁵

De acuerdo con Moshé Feldenkrais, «la salud se mide por el impacto que una persona puede recibir sin comprometer su sistema de vida. Así, el sistema de vida se convierte en criterio de salud [...]. Una persona sana es la que puede vivir sus sueños no confesados plenamente». ¹⁶

René Dubos afirma que «la salud es principalmente una medida de la capacidad de cada persona de hacer o de convertirse en lo que quiere ser [...]. La habilidad de un individuo para funcionar de una manera aceptable para el mismo y para el grupo del que forma parte». ⁶

Según John De Saint, «la salud es el equilibrio dinámico de los factores de riesgo entre el medio y dentro de ciertos parámetros». ¹⁵

Alessandro Seppilli (1971) define salud como «una condición de equilibrio funcional, tanto mental como físico, conducente a una integración dinámica del individuo en su ambiente natural y social». ¹⁶

Hoy asumimos que la salud es un proceso en el cual el individuo se desplaza sobre un eje salud-enfermedad y se acerca a uno u otro extremo según se refuerce o rompa el equilibrio. La salud se concibe como la posibilidad que tiene una persona de gozar de una armonía biopsicosocial, en interacción dinámica con el medio en el cual vive.

Una fuerte posición en la cultura occidental, particularmente en los países sajones, es conservarse saludables. Dos objetivos predominantes de la vida caracterizan nuestras sociedades occidentales: en primer lugar, existe la necesidad de la salud, estrechamente relacionada con la belleza externa, y en segundo lugar, la riqueza y la prosperidad están estrechamente relacionadas con la comprensión de la seguridad. Los idealistas y los materialistas coinciden en considerar la importancia de estos objetivos. Un grupo (los materialistas) necesita el dinero para comprar salud y belleza y el tratamiento necesario para obtenerlos. El otro grupo (los idealistas) está proyectando sus esperanzas y deseos hacia otra dimensión, que promete un tiempo más feliz, la salud y la vida eternas.

Las relaciones entre salud, enfermedad y sociedad han sido estudiadas por la **epidemiología histórica**. Según sus criterios, se distinguen tres grandes períodos en la historia de las enfermedades: ¹⁷

1. Época de las grandes epidemias de enfermedades infectocontagiosas agudas: antes del siglo XIX.
2. Época de las enfermedades infectocontagiosas crónicas: siglo XIX, Revolución industrial.
3. Época de las enfermedades sociales no infecciosas: siglo XX, estilos de vida no saludables, problemas medioambientales y demográficos.

CONCEPTO DE ENFERMEDAD

La **enfermedad** se puede definir como la «alteración estructural o funcional que afecta negativamente al estado de bienestar», o bien el «estado de afección de un ser vivo, en el cual se encuentran anomalías físicas o psicológicas, que no pueden ser enfrentadas por los mecanismos normales de regulación del organismo, y que le producen al mismo malestar». El término proviene del latín *infirmitas*, que significa «falta de firmeza», y consiste en un proceso que acaece a un ser vivo y altera su estado normal de salud. Las enfermedades a través de la historia fueron siempre asociadas con términos negativos. ^{2,5,8,9}

Los conceptos de enfermedad, en las diferentes sociedades de nuestra cultura, fueron moldeados también por la existencia de diferentes enfermedades. Las culturas egipcias ya tenían los primeros medios de un diagnóstico, fueron los cimientos de una medicina de diagnóstico, que se desarrolló cada vez más a través de los siglos. Los autores árabes y romanos de su tiempo trabajaron sobre el viejo concepto de las infecciones y las enfermedades infecciosas, sin un concepto claro y abarcador como tal. Las razones de las infecciones eran muchas: podían ser desarrolladas dentro del cuerpo, como resultado del desarrollo de la enfermedad o por otras influencias, como las estrellas. Por eso, por ejemplo, el nombre de la infección del virus es *influenza*, influido por las estrellas. Las grandes epidemias fueron la plaga de 527-565 (del Imperio de Justiniano), y la epidemia de cólera, en Londres (1665) y también en Marsella (1720) como las últimas grandes epidemias en Europa. Durante la Edad Media y el Renacimiento prevalecieron las enfermedades infecciosas, que costaron muchas vidas. La más terrible de todas las epidemias fue la de la lepra durante la Edad Media. Ya en 1495, la sífilis desarrolló un carácter epidémico. La profesión médica se dividió durante la Edad Media: los doctores locales y los médicos estaban organizados de forma diferente. Los médicos estaban en el mismo sindicato que los barberos. Eran responsables de todo el tratamiento externo del cuerpo, como heridas, abscesos, dislocaciones, enfermedades de la piel, tumores, hernias y cataratas, en tanto que los doctores locales eran responsables de las enfermedades internas. ²

El cristianismo postulaba las enfermedades como una forma de castigo por la violación de las reglas dadas por Dios. Además, consideraba las enfermedades y el sufrimiento como una posibilidad para la redención eterna (a través del sufrimiento de una enfermedad, uno castiga y humilla la lujuria de los sentidos). Muchos pensadores, a través de la Historia, se han preocupado por el problema de por qué tantos filósofos, políticos y poetas destacados, así como artistas, despliegan un temperamento melancólico y también sufren enfermedades crónicas. Esto parece ser un problema típico del Occidente cristiano. Los grandes filósofos de Oriente, como Buda, Lao-Tse y Confucio, llevaron una vida normal, y no experimentaron más enfermedades graves que sus congéneres. ^{2,16}

El crecimiento del conocimiento médico indujo a una definición más clara de las enfermedades epidémicas: su carácter infeccioso era siempre el mismo de persona a persona. Este enfoque antológico, de ver la enfermedad como real y darle una existencia independiente, estaba basado principalmente en las ideas de Paracelso (1493-1541). La enfermedad se definía como parásitos causados por factores externos e independientes de las circunstancias personales del individuo. El inglés William Harvey (1578-1657) asumió la vida individual de los tumores y planteó que las enfermedades que eran causadas por infecciones o envenenamiento poseían su propia vitalidad, su propia energía.²

Thomas Sydenham (1624-1689) fue uno de los fundadores de la nosología, la ciencia de clasificar las enfermedades. Creía que la causa de las epidemias eran cambios ocultos e inexplicables en el centro de la Tierra que liberaban vapor, el cual cambiaba la calidad del aire y hacía a los humanos más susceptibles a las epidemias. Otro importante papel de la existencia de las epidemias eran factores ocultos, inexplicables y causantes de ansiedad.^{2,6}

Carl von Linne (1701-1778), Boissier de Sauvages (1706-1767), William Cullen (1710-1790), Philippe Pinell (1745-1826) y Johann Lukas Schönlein (1793-1864) crearon sistemas nosológicos en los cuales las enfermedades eran clasificadas en grupos, especies y géneros sobre la base de sus síntomas clínicos. Este sistema de clasificación es aún la base de nuestra comprensión moderna de la enfermedad y se ha establecido firme e irrevocablemente en nuestro sistema de salud.^{2,6,16}

Las teorías del filósofo francés Descartes fueron muy influyentes durante la Era de la Razón, a través de todo el mundo occidental, y lograron ser particularmente fuertes en el mundo médico. La mente humana se puso en primerísimo lugar, y era, por tanto, muy superior a otras formas de vida. El cuerpo es una máquina perfecta y se transforma, a través de la enfermedad, hacia una máquina imperfecta. La naturaleza real de todas las cosas era la percepción racional de la mente humana, cuya labor era detectar los procesos de interferencia y eliminarlos. Este concepto es aún hoy el cimiento de nuestra creencia consciente y/o inconsciente, y, por tanto, el principio de nuestras acciones. La filosofía cartesiana, el cimiento filosófico de la Era de la Razón, consideraba la razón solo como una propiedad del cuerpo, en tanto que el delito, los pecados y las enfermedades heredadas eran vistos como enfermedades del alma.²

Concepto de enfermedad a la luz de la perspectiva científica

La revolución científica del siglo XVII liderada por Galileo forjó el camino certero gracias a la «invención» del método científico para el entendimiento del enfermar. La ciencia permitió el desarrollo en estos dos últimos siglos de la biología y de la medicina. Personajes como Bernard y Comte tratarían de dar respuesta a la pregunta

¿qué es la enfermedad?, ya provistos de la «perspectiva científica». Claude Bernard, médico francés de mediados del siglo XIX, fue uno de los principales forjadores del viraje científico de la medicina hace dos siglos. De forma similar, Auguste Comte (filósofo positivista del siglo XIX) asumió una actitud naturalista. Todas las enfermedades admitidas «solo son alteraciones de lo normal». Explicaba que todas las enfermedades consisten fundamentalmente «en el exceso o defecto de la excitación de los diversos tejidos por encima y por debajo del grado que constituye el estado normal».^{7,18}

Con el uso del estetoscopio (1819), la profesión médica se hizo más independiente de la percepción personal del paciente. En los nuevos hospitales en desarrollo en las naciones industriales, los pacientes provenían de los abarrotados y empobrecidos barrios bajos y fueron los primeros conejillos de indias de la nueva «objetividad» de la industria médica. También estimuló la recopilación y análisis de la estadística, y fue finalmente posible comparar los síntomas de las enfermedades en una escala mayor. La nosología se extendió y elaboró, y se estableció el enfoque mecanicista de la enfermedad y su tratamiento médico. Las grandes epidemias se «controlaron» con el desarrollo de la vacunación, y el paso siguiente en esta dirección fue el descubrimiento de los antibióticos (al final de la Segunda Guerra Mundial). Ahora la profesión médica era capaz de «controlar» las infecciones bacterianas.²

Modelo tradicional o ecológico de enfermedad

Se originó a finales del siglo XIX, cuando las enfermedades infecciosas eran las causas preponderantes de las enfermedades. El descubrimiento de la causa de una enfermedad resulta ser fundamental a la hora de buscar el mejor y más eficaz tratamiento para combatirla. Entre las principales causas que pueden provocar problemas de salud se cuentan: el medio ambiente, el agente y el huésped.^{2,3}

Estos tres «elementos» por sí solos no «causan» un problema. Es la concurrencia de los tres, en el tiempo y el espacio, lo que da como resultado una enfermedad. Cuando se conoce la causa o causas de una enfermedad, facilita la investigación de un tratamiento específico, o en su defecto un tratamiento para mejorar la calidad de vida del paciente.³

Transición epidemiológica

A lo largo del siglo XX se ha experimentado un cambio en el patrón de las principales causas de muerte llamado «transición epidemiológica», que consiste en sustituir las enfermedades infecciosas por las enfermedades crónicas. El paso más reciente en el progreso del control total es el desarrollo de la ingeniería genética, la mejor posibilidad de reparar una máquina defectuosa, nuestro cuerpo. Pero, hasta el momento, no sabemos nada de los efectos

a largo plazo en la humanidad como resultado de la ingeniería genética.¹³

En el lenguaje cotidiano, la enfermedad se entiende como una idea opuesta al concepto de salud: es lo que origina una alteración o rompe la armonía en un individuo, ya sea a escala molecular, corporal, mental, emocional o espiritual. Existen varios conceptos que pueden ser utilizados como sinónimos: patología, dolencia, padecimiento, anormalidad, trastorno, desequilibrio y alteración, entre otros.^{1,19-22}

Se entiende la enfermedad como:

1. Un proceso y el estatus consecuente de afección de un ser vivo, caracterizado por una alteración de su estado ontológico de salud. El estado y/o proceso de enfermedad puede ser provocado por diversos factores, tanto intrínsecos como extrínsecos al organismo enfermo: estos factores se denominan «noxas» (del griego *nósos*, «enfermedad», «afección de la salud»).
2. Una alteración o desviación del estado fisiológico en una o varias partes del cuerpo, por causas en general conocidas, manifestada por síntomas y signos característicos, y cuya evolución es más o menos previsible.
3. Una alteración de la salud que afecta al funcionamiento de una institución, colectividad, etc.
4. Una alteración del bienestar y equilibrio físico, mental, social y del ambiente de un individuo.

22

Las enfermedades pueden clasificarse según su origen en heredadas, psicológicas, infecciosas, degenerativas, por carencias, neurológicas, etc.²²

Se considera que hay cuatro tipos básicos de factores que influyen en las causas de las enfermedades:

1. **Predisponentes:** edad, sexo, enfermedad previa u otros pueden crear una mayor sensibilidad ante una enfermedad.
2. **Facilitadores:** bajos ingresos, desnutrición, malas condiciones habitacionales, entre otros, pueden favorecer el desarrollo de determinadas enfermedades.

3. **Desencadenantes:** la exposición a un agente patógeno —causante de una enfermedad— puede precipitar su desarrollo.
4. **Potenciadores:** la exposición repetida a un agente patógeno puede agravar una enfermedad ya presente.

CONCEPTO DE PATOGÉNESIS

La **patogénesis** (del griego *páthos*, «sufrimiento», y *génesis*, «origen») describe el origen y evolución de una enfermedad con todos los factores que están involucrados en ella. Lo que con los métodos de las ciencias naturales se describiría como «desarrollo de una enfermedad» se identificará también como **patomecanismo**.²⁰

La **patogénesis**, o **nosogénesis**, es el conjunto de mecanismos biológicos, físicos y/o químicos que llevan a la producción de una enfermedad (fig. 3-1). Se trata de la secuencia de sucesos celulares y tisulares que tienen lugar desde el momento del contacto inicial con un agente etiológico hasta la expresión final de la enfermedad. Estudia el origen y el desarrollo de las enfermedades.²⁰

Hay diferencias entre la patogénesis causal y la patogénesis formal. Mientras que la primera acorta la naturaleza de los individuos al considerar la enfermedad, la patogénesis identifica el proceso de la enfermedad funcional y estructural con el individuo. En una infección gripal, el virus es la etiología, la situación completa del individuo en contacto con el virus la trata la patogénesis causal, mientras que el proceso inflamatorio pertenece a la patogénesis formal.^{20,22}

La medicina psicosomática o personalista pone en primer plano de la consideración de las enfermedades, además de los biológicos, los factores psicosociales. Se entiende como patogénesis en general una **limitación de las competencias individuales por el origen de la enfermedad**. El objetivo de esta aproximación es la adquisición de la comprensión de los procesos reguladores de las funciones biopsíquicas para lograr y fomentar la manera de compensar a cada paciente.²⁰

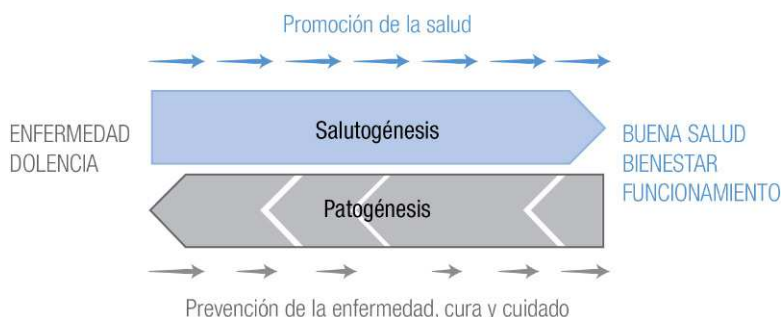


FIGURA 3-1

Relación entre salud y enfermedad. (Reproducido con autorización a partir del Programa de Salud Pública y Comunitaria del Council on International Educational Exchange [CIEE], Buenos Aires: Facultad Latinoamericana de Ciencias Sociales [FLACSO].)

El estudio de la patogénesis de las enfermedades y síndromes esclarece la forma en la que una causa (la etiología del proceso) lleva finalmente a producir una serie de signos y síntomas. Es un término muy similar al de fisiopatología, si bien este último hace referencia al funcionamiento del organismo (fisiología) en las condiciones de enfermedad. En cambio, la causa de una enfermedad se estudia en la etiología.

CONCEPTO DE ETIOLOGÍA

La **etiología** es la ciencia que estudia las causas de las cosas. La palabra se usa en filosofía, biología, física y psicología para referirse a las causas de los fenómenos. La palabra «etiología» se refiere, en términos generales, al estudio sobre las causas de las cosas y de las enfermedades, y por esta razón es un término que se utiliza ampliamente en los contextos médicos y filosóficos. Para la filosofía, la etiología es «la disciplina que destina sus esfuerzos al estudio de las causas que dan origen a las cosas».²⁰

Etiología en medicina

En medicina, la etiología es «la rama que se ocupa exclusivamente de estudiar las causas de las distintas enfermedades que afectan a los seres humanos». El léxico médico identifica las causas posibles, probables o ciertas de una enfermedad con el término «etiología».

Las causas de una enfermedad pueden no ser muy claras en algunas enfermedades, mientras que en otras la relación causa-efecto es prácticamente innegable y evidente. La etiología o causa de una enfermedad no siempre es única, y muchos casos (diabetes, hipertensión arterial, infertilidad, psicosis, colitis ulcerosa, etc.) se entienden como policausales, esto es, en ellos intervienen varios factores patogénicos.^{2,23}

Para una enfermedad, la **etiología** es su causa principal identificada; representa el punto de partida para establecer la enfermedad. Es el factor *sine qua non* para la génesis del proceso patológico. Sin embargo, en muchas enfermedades y procesos sucedáneos, la etiología es incierta o desconocida. Cabe distinguir que los síndromes suelen ser entidades plurietiológicas; mientras que las enfermedades, a lo sumo, tienen una única causa.^{18,20,23}

Existe un modelo que plantea como causas una serie de factores, un espectro que varía desde un extremo con las causas genéticas (endógenas) hasta otro extremo, correspondiente a factores medioambientales (externos). Ocasionalmente, junto con la etiología se suelen describir los factores desencadenantes de la enfermedad. A menudo coexisten determinadas circunstancias que no son causa (al menos directa) de la enfermedad, actúan como hechos que dan inicio al proceso en sí mismo, son los denominados «factores desencadenantes». A veces, para una enfermedad, se describe su «etiopatogénesis», esto es, su etiología y su patogénesis de manera conjunta, como un proceso unificado.²³

TIPOS DE ENFERMEDADES

Según su **etiopatogénesis** (la causa y la fisiopatología consecuente), las enfermedades se pueden clasificar en:^{23,24}

- **Enfermedades endógenas** (atribuibles a alteración del huésped): genéticas, congénitas, nutricionales, metabólicas, degenerativas, autoinmunes, inflamatorias, endocrinas y mentales.
- **Enfermedades exógenas** (atribuibles al efecto de la acción directa del agente sobre el huésped): infecciosas, parasitarias, venéreas, tóxicas, traumáticas, alérgicas y iatrogénicas.
- **Enfermedades ambientales** (atribuibles a los efectos del ambiente y del agente —en conjunto— sobre el huésped): ambientales, profesionales, mecanoposturales y por causa externa.
- **Enfermedades de etiología multifactorial**: neoplasias, del desarrollo, idiopáticas y psicosomáticas.

Según su **duración**, las enfermedades se pueden clasificar en:

- **Agudas**: generalmente las que duran menos de 3 meses.
- **Subagudas**: generalmente las que duran entre 3 y 6 meses.
- **Crónicas**: generalmente las que duran más de 6 meses.

Según su **distribución**, es decir, según la población a la que afectan y su extensión o no a otras áreas geográficas, las enfermedades se pueden clasificar en:

- **Esporádicas**: afectan a muy pocas personas y aparecen de forma ocasional.
- **Endemias**: afectan frecuentemente a una región concreta de forma habitual y mantenida en el tiempo.
- **Epidemias**: es un incremento significativamente elevado en el número de casos de una enfermedad con respecto al número de casos esperados dentro de un área geográfica delimitada.
- **Pandemias**: son epidemias que afectan a zonas geográficas extensas (hasta llegar a la distribución mundial), generalmente durante un tiempo concreto.

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA SALUD

El informe de Marc Lalonde *Una nueva perspectiva de la salud de los canadienses*, realizado en Canadá en 1974, recoge que «se entiende por salud el estado de las personas resultante del proceso de interacción de distintos factores, entre los que se cuentan la biología humana (condiciones biológicas de los individuos), las incidencias del medio ambiente, los diferentes estilos de vida que desarrollan y experimentan las poblaciones, y los servicios de salud que son prestados por el Estado y otros agentes».⁷ De esta manera, la salud es mantenida por la ciencia y la práctica de medicina, pero también por esfuerzo propio. El estilo de vida es el conjunto de comportamientos o aptitudes que desarrollan las personas,

es decir, puede ser saludable o nocivo para la salud, y además podemos encontrar que es la causa de las enfermedades dentro del factor huésped.

Así pues, Lalonde sugiere que existen cuatro determinantes generales que influyen en la salud: biología humana, ambiente, forma de vida y organización del cuidado de la salud.⁷

1. **Biología humana:** es el estudio de la vida del ser humano o la información genética que cada individuo trae en sus genes, puede proteger o favorecer la aparición de enfermedades. Dentro del factor biológico podemos destacar las enfermedades adquiridas por el medio, como el dengue o el mal de Chagas.²³⁻²⁵
2. **Ambiente:** son todos los factores que provienen del exterior y sobre los cuales el ser humano «no tiene control». Un informe publicado el 4 de marzo de 2008 por la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE) afirma que «la contaminación del aire va a tener efectos crecientes sobre la salud a nivel mundial»; y, si no se hace nada para remediarlo —como ha venido sucediendo hasta ahora—, advierte, en 2030 «el número de fallecimientos prematuros relacionados con el ozono troposférico se multiplicará por cuatro».

- a. **Ambiente doméstico:** son todos los factores que provienen del exterior y sobre los cuales el ser humano sí tiene control. Los productos químicos domésticos alteran gravemente el ambiente doméstico y pasan a las personas a través de los alimentos, a los cuales contaminan fácilmente por estar almacenados en los mismos habitáculos durante períodos de tiempo.

3. **Forma de vida saludable:** hay que mantener una buena dieta equilibrada con todo tipo de nutrientes y sobre todo hacer mucho ejercicio, mantener una alimentación equilibrada para no caer en la obesidad y eliminar los hábitos tóxicos, como el tabaquismo y el alcohol.
4. **Organización del cuidado de la salud:** consiste en la cantidad, calidad y arreglo en la provisión de cuidados de la salud.

DETERMINANTES SOCIALES DE LA SALUD

La OMS se refiere a los determinantes sociales (figs. 3-2 y 3-3) de la salud señalando que «son las circunstancias en que las personas nacen, crecen, viven, trabajan y envejecen, incluido el Sistema de Salud».¹²

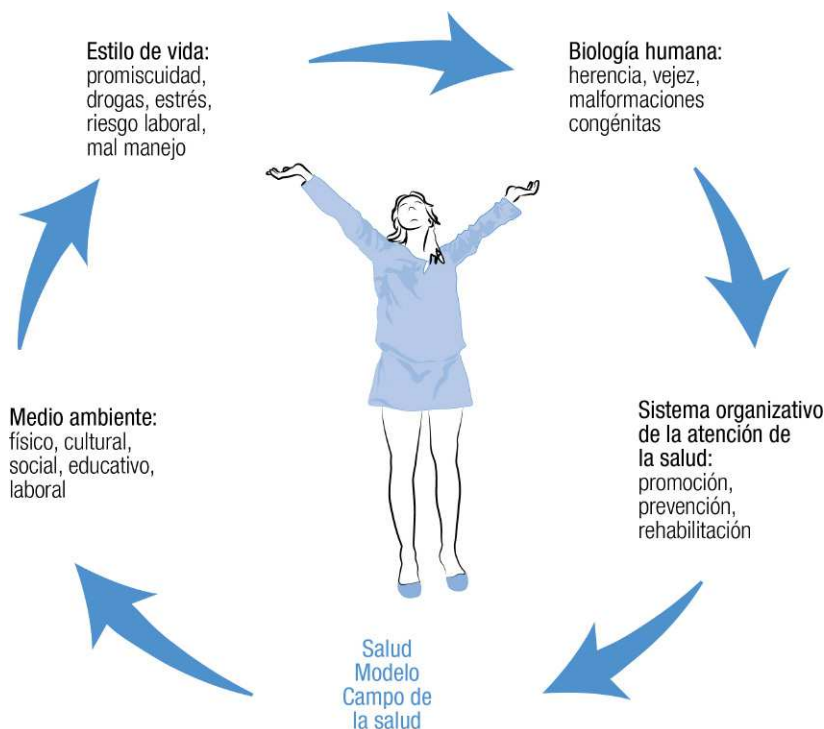
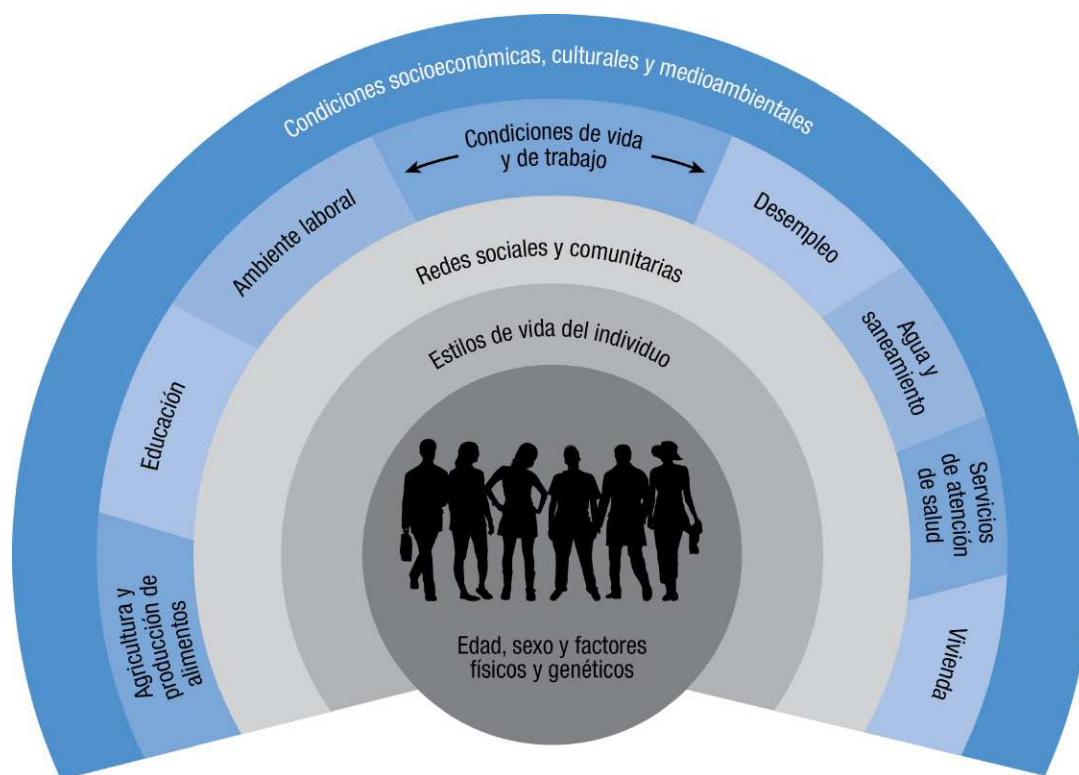


FIGURA 3-2

Determinantes sociales de la salud. (Reproducido con autorización a partir del Programa de Salud Pública y Comunitaria del Council on International Educational Exchange [CIEE], Buenos Aires: Facultad Latinoamericana de Ciencias Sociales [FLACSO].)

**FIGURA 3-3**

Principales determinantes de la salud. Modelo socioeconómico de salud. (Reproducido con autorización a partir del Programa de Salud Pública y Comunitaria del Council on International Educational Exchange [CIEE], Buenos Aires: Facultad Latinoamericana de Ciencias Sociales [FLACSO].)

Esas circunstancias son el resultado de la distribución del dinero, el poder y los recursos a nivel mundial, nacional y local, que depende a su vez de las políticas adoptadas. Los **determinantes sociales de la salud** explican la mayor parte de las inequidades sanitarias, esto es, de «las diferencias injustas y evitables observadas en y entre los países en lo que respecta a la situación sanitaria».

De manera genérica se pueden señalar como tipos de determinantes sociales de la salud la situación económica y productiva de un país, las condiciones sociales y de empleo, las condiciones institucionales y la organización de las políticas públicas, y la situación de la infraestructura básica (acceso al agua, alcantarillado, etc.).

Los determinantes sociales de salud se entienden como las condiciones sociales en las cuales viven y trabajan las personas, es decir, las condiciones en las que se despliega el ciclo de vida de las personas, las condiciones de su producción y reproducción ampliada, las condiciones de acceso a sus derechos y a la protección social en todos las dimensiones humanas y sociales.

Algunos autores señalan que los determinantes sociales pueden ser considerados «las causas de las causas» de las enfermedades, y de las precarias o limitadas condiciones de salud de las poblaciones.^{12,24}

Estas causas de las causas comprenden lo relativo a:

- Pobreza estructural (vivienda y condiciones ambientales).
- Pobreza por ingresos (trabajo).
- Niveles educativos alcanzados.
- Inequidad en la distribución del ingreso y de los recursos sociales disponibles en una sociedad dada.
- Relación entre la oferta de servicios de salud y la demanda de servicios de salud por parte de la población.
- Condiciones de migración.
- Condición étnica.
- Condición de género e identidad de género.
- Condiciones de religiosidad.
- Pertenencia a grupos de minorías sociales o culturales.
- Residencia urbana/rural.
- Exclusión, vulnerabilidad y marginación.

Las tres recomendaciones principales de la OMS a este respecto han sido:

1. Mejorar las condiciones de vida.
2. Luchar contra la distribución desigual del poder, el dinero y los recursos.
3. Medir la magnitud del problema, analizarlo y evaluar los efectos de las intervenciones.

Bibliografía

1. Castellanos PL. Sobre el concepto de salud-enfermedad. Descripción y explicación de la situación de Salud. Bol Epidemiológico OPSm 1990;10:4.
2. Sede FLACSO. Módulo 1 El concepto de Salud. Parte 1 Evolución histórica. Aceptaciones actuales. Disponible en: salud.ciee.flacso.org.ar/files/flacso/pdf/Modulo1.pdf [consultado del 10 de julio de 2017].
3. Blaxter M. What is Health? En: Davey B, Grey A, Seale C, eds. Health and disease. A Reader. 2.ª ed. Londres: Open University Press; 1995.
4. Terris M. La revolución epidemiológica y la medicina social. México, D. F.: Siglo XXI Editores; 1987.
5. Last JM. Diccionario de epidemiología. Barcelona: Salvat; 1989.
6. Dubois R. Mirage of health. En: Davey B, Grey A, Seale C, eds. Health and disease. A Reader. 2.ª ed. Londres: Open University Press; 1995.
7. Hancock T. Lalonde and beyond. A new perspective on the health of Canadians. Health Promot 198;1(1):93-100.
8. Organización Mundial de la Salud (OMS). Promoción de la Salud. Glosario. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1998.
9. Gómez López LI, Rabanaque Hernández MJ. Concepto de salud. En: Colomer Revuelta C, Álvarez-Dardet C, eds. Promoción de la Salud y Cambio Social. Barcelona: Masson; 2001.
10. Rodríguez Artalejo F, Albecía Inchaurregui LC. Determinantes de la salud. En: Colomer Revuelta C, Álvarez-Dardet C, eds. Promoción de la Salud y Cambio Social. Barcelona: Masson; 2001.
11. Organización Mundial de la Salud (OMS). Constitución de la OMS. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1960.
12. Organización Mundial de la Salud (OMS). Determinantes sociales. Disponible en: www.who.int/social_determinants/es/ [consultado el 10 de julio de 2017].
13. Organización Mundial de la Salud (OMS). Ottawa Charter for Health Promotion. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1986.
14. Organización Mundial de la Salud. Informe de la Reunión entre Agencias sobre las Estrategias de Abogacía por la Salud y Desarrollo. Comunicación para el Desarrollo en Acción. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1995.
15. Laurell AC. La salud enfermedad como proceso social. Revista Latinoamericana de Salud 1981;2(1):7-25.
16. McKeown T. Los orígenes de las enfermedades humanas. Barcelona: Editorial Crítica; 1990.
17. Arnal M. Enfermedad. En: Álvarez JL, ed. El almanaque. Disponible en: <http://www.elalmanaque.com/marz/20-3-eti.htm> [consultado el 10 de julio de 2017].
18. Chuaqui B, Duarte I, González S, Rosenberg H. Manual de patología general, conceptos básicos. Santiago de Chile: Universidad Católica de Chile; 1992.
19. VV. AA. Diccionario de Medicina Océano-Mosby. Barcelona: Mosby; 1996.
20. Rozman C, Carcellach F, eds. Farreras y Rozman. Medicina Interna. 18.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2016.
21. Muths C. Zur Philosophie der Krankheit. Treff-Räume 1997;3(3). Disponible en: <http://www.treff-raum-espaciotime.com/de/articles/philosophie.html> [consultado el 10 de julio de 2017].
22. Peña A. Medicina y Filosofía: abordaje filosófico de algunos problemas de la Medicina actual. An Fac Med 2004;65(1):65-72.
23. Peña A, Paco O. El concepto general de enfermedad. Revisión, crítica y propuesta. Primera parte. An Fac Med 2002;63(3):223-32.
24. Peña A, Paco O. El concepto general de enfermedad. Revisión, crítica y propuesta. Segunda parte: carencias y defectos en los intentos de lograr una definición más general de la enfermedad. An Fac Med 2002;63(4):313-21.
25. Peña A, Paco O. El concepto general de enfermedad. Revisión, crítica y propuesta. Tercera parte: un modelo teórico de enfermedad. An Fac Med 2003;64(1):55-62.

Conceptos de síntoma, signo, síndrome y otros. Medicina basada en la evidencia

Raul A. Uribe Olivares e Ileana Guadalupe Mercado Roldán

INTRODUCCIÓN

En los capítulos previos hemos revisado brevemente la historia de la medicina, en particular de la fisiopatología, que nos permite entender cómo los médicos y la medicina científica elaboran los cuestionamientos que los llevan a la interpretación de la realidad, mediante la curiosidad (científica), utilizando las preguntas genéricas ¿por qué? y ¿cómo?, y con ello a entender mejor el funcionamiento del cuerpo humano, la forma en que reacciona ante su medio y ante alteraciones de este, así como a comprender lo que significa conceptualizar y la conceptualización de las principales ideas que fundamentan la fisiopatología, y por qué decimos que es la ciencia del porqué y el cómo.

Para el adecuado estudio de una ciencia, en particular, de la fisiopatología, es necesario primero entender correcta y cabalmente los términos que se utilizan en ella; de lo contrario se corre el riesgo de realizar interpretaciones erróneas y de caer en errores que pueden conducir a un diagnóstico incorrecto que impida que el paciente recupere la salud o, en una situación más grave, le lleve a perder la vida.

DEFINICIONES

Cuando hablamos de palabras, es común que también hablemos de definiciones y significados de las mismas pero, aunque muchas personas creen que la definición y el significado se refieren a lo mismo, es decir, que son sinónimos, lo cierto es que hay diferencias entre uno y otro.

Definir consiste en distinguir y delimitar un término para diferenciarlo de otro. La definición es la declaración formal del sentido de una palabra, frase, idioma, etc., tal como se encuentra en los diccionarios. Las definiciones de los diccionarios pretenden ofrecer una idea

general acerca de un término o concepto. No buscan darle un «significado universal» a las palabras, ya que eso es algo subjetivo que corresponde a cada individuo. La definición de los términos señala los aspectos críticos y analíticos de las palabras.¹

El significado es lo que se puede inferir de una palabra. Es algo que se asigna individualmente a los términos. Un valor mental que le damos a las cosas. Una palabra puede tener una sola definición y, sin embargo, tener centenares de significados, dado que estos últimos dependen de cada uno. En la construcción de los significados, tanto el emisor como el receptor juegan un papel muy importante, ya que una cosa es lo que una persona quiere decir y otra lo que el receptor entiende. Por otra parte, el significado de una palabra en el argot y el uso general puede diferir enormemente de su definición en los diccionarios. Algunas definiciones de términos pueden estar desactualizadas cuando se usan en el contexto actual.¹

Diferencias clave entre definición y significado

- La definición es una delimitación crítica que se hace para diferenciar un término de otro, mientras que el significado es un valor subjetivo que le damos mentalmente a los términos o palabras.
- Una palabra puede tener muchos significados, pero las definiciones de las mismas suelen ser limitadas.
- El significado tiene que ver con lo emocional, mientras que la definición guarda relación con lo analítico y estructural.
- La definición es rígida e inflexible, mientras que el significado se caracteriza por su flexibilidad.

Bajo estas premisas vamos a definir los principales términos que manejaremos en el estudio de la fisiopatología,

entre los que se encuentran: síntoma, signo y síndrome, y otros conceptos como enfermedad, etiología, patogénesis, diagnóstico, clínica y semiología, así como la medicina basada en la evidencia (MBE).

SÍNTOMA

Es un término con origen en el latín *symptōma*, que, a su vez, procede de un vocablo de la lengua griega. El concepto permite nombrar a la **señal** o **indicio** de algo que está sucediendo o que va a suceder en el futuro. Por ejemplo: «La gran cantidad de gente que pide monedas en la calle es un síntoma de lo mal que funciona la economía en este país», «el mal rendimiento escolar de un niño suele ser un síntoma de un problema mayor», «los investigadores afirman que el joven no había dado ningún síntoma que permitiera prever una decisión semejante».²⁻⁹

En el ámbito de la medicina, un síntoma es un fenómeno que revela una enfermedad. El síntoma lo refiere de manera subjetiva el enfermo cuando percibe algo anómalo en su organismo. Las **náuseas**, los **mareos**, la **distermia** y la **somnolencia** son síntomas de distintas afecciones: «Le dije al doctor qué síntomas tenía y me envió a hacerme varios estudios», «el médico me preguntó los síntomas y yo le expliqué que tenía mareos frecuentes».

28

En este sentido, habría que subrayar que los síntomas se convierten en elementos fundamentales a la hora de que cualquier profesional sanitario pueda establecer un diagnóstico a un paciente y su posterior tratamiento de cara a que pueda curarse la enfermedad o patología que tiene.

Se entiende por síntoma la manifestación subjetiva referida por un paciente, es decir, es percibida únicamente por el que lo padece y el observador es incapaz de comprobarlo. Un ejemplo claro de síntoma es el dolor, ya que este únicamente es referido por el paciente y el observador clínico es incapaz de confirmar la presencia o ausencia del dolor.

Así, por ejemplo, en el caso de enfermedades del corazón, como el infarto, los síntomas más frecuentes que experimenta la persona afectada son molestias en la zona del pecho, notable dificultad para poder respirar y cansancio que en principio no tiene ninguna explicación.

Por su parte, quienes sufren ansiedad deben saber que son numerosos los síntomas que pueden padecer y que vendrían a dejar patente que está padeciendo aquella. Tal es la variedad de los mismos que los médicos establecen que se pueden dividir en varios grupos claramente delimitados: respiratorios, genitourinarios, neurológicos, sensoriales, mentales, cardiovasculares, gastrointestinales, neurovegetativos, musculares, psicofísicos, etc. Entre todos ellos, los que experimentan de manera más habitual las personas con problemas

de ansiedad son vértigos, dolores de cabeza, insomnio, debilidad, fatiga, etc.

Es importante distinguir entre el síntoma (comentado por el paciente y no comprobable por el médico) y el **signo clínico**, que es una manifestación objetivable y medible advertida por el médico. Los signos clínicos se hacen evidentes en la fisiopatología del enfermo y reflejan una enfermedad. Los edemas y la fiebre son signos clínicos.

SIGNO

En medicina, se entiende por signo clínico cualquier manifestación objetivable y medible consecuente a una enfermedad o alteración de la salud y que se hace evidente en la fisiopatología del enfermo. Un signo clínico es un elemento clave que el médico puede percibir en un examen físico, en contraposición a los síntomas, que son los elementos subjetivos, percibidos solo por el paciente. Por ejemplo, la fiebre (aunque también puede ser un síntoma), el edema o el enrojecimiento de una zona del cuerpo son signos clínicos. En cambio, el dolor, la astenia o los mareos son síntomas.²⁻⁹

Es importante comprender que las células del organismo, como unidad biológica, están en constante intercambio con el medio que las rodea (medio interno) y continuamente responden a los cambios que se producen en él, por mínimos que sean, para mantener las condiciones adecuadas para su correcto funcionamiento (v. [fig. 2-4](#)). Cuando las condiciones del medio son más desfavorables que su capacidad de respuesta adaptativa o existe una anomalía en su capacidad adaptativa, empiezan a deteriorarse los sistemas metabólicos y/o funcionales, y provocan la pérdida de la homeostasis. Esto lleva como consecuencia alteraciones tanto intracelulares como del medio interno, que se van a expresar como signos y síntomas, así como alteraciones en las diferentes pruebas que se realizan en el laboratorio para determinar esas condiciones tanto intracelulares como extracelulares, de las que se vale el médico para evaluar las condiciones de funcionamiento del cuerpo humano.

Por ejemplo, cuando una persona ingiere cantidades de sal mayores a las requeridas por el organismo, aumenta la concentración de sodio (Na) plasmático, que incrementa la cantidad de agua intravascular y aumenta la volemia. La respuesta adaptativa produce una serie de respuestas consistentes en disminuir la volemia, como la secreción del péptido natriurético auricular (PNA), para inducir una reducción en la resorción tubular renal de Na y un aumento de la eliminación de Na y agua para regresar a las condiciones óptimas de funcionamiento. Pero si la ingesta de Na es persistente, durante años, poco a poco se van superando los mecanismos adaptativos antes mencionados y se genera una lenta y persistente retención de Na y agua, es decir, volemia, y un mayor esfuerzo del corazón para

movilizar dicho aumento de la volemia, lo que provoca un aumento del gasto cardíaco, que inicialmente es amortiguado por la capacidad elástica de las arterias, hasta que esta se supera y se manifiesta un aumento de la presión arterial (PA) (signo), sin ninguna otra molestia, pues existen otros mecanismos adaptativos que entran en acción para evitar mayores consecuencias. Si el estímulo original (ingesta mayor de Na) persiste, también estos mecanismos adaptativos se superan, lo que provoca hipertensión arterial sistémica (HAS), y aparecen más signos y síntomas, como cefalea occipital de predominio matutino de característica pulsátil, hasta que surge la ruptura de los vasos cerebrales (evento vascular cerebral [EVC]), que puede poner en peligro la vida.

Estos signos y síntomas iniciales (aumento de la PA, cefalea) pueden permitir la elaboración de un diagnóstico, en este caso de HAS, iniciar el manejo adecuado (reducir el consumo de sal), controlar la PA, y evitar de esta manera la HAS y, por lo tanto, el EVC.

Con este breve ejemplo queda de manifiesto la importancia de entender la fisiopatología de la HAS para evitar las complicaciones catastróficas que un paciente con HAS puede tener.

El signo puede ser consecuencia de alguna enfermedad o alteración en la salud del individuo que lo manifiesta o puede resultar de manera provocada consecuente a una maniobra exploradora. Entre algunos ejemplos encontramos la fiebre, la cual se considera un síntoma, porque solo la percibe el paciente (se siente «caliente»), o un signo, porque puede ser percibida por el observador mediante el sentido del tacto, y además puede cuantificarse mediante un termómetro.

SÍNDROME

Un síndrome (del griego *syndromé*, «concurso») es un cuadro clínico o conjunto sintomático que presentan algunas enfermedades con cierto significado y que por sus características poseen cierta identidad; es decir, un grupo significativo de síntomas y signos (datos semiológicos), que concurren en tiempo y forma, y con variadas causas o etiologías; por ejemplo, insuficiencia cardíaca, síndrome nefrítico e insuficiencia renal crónica, entre otros. Todo síndrome es una entidad clínica que asigna un significado particular o general a las manifestaciones semiológicas que lo componen. El estudio de los síndromes es «paleontológico», pues es necesario acudir a su origen, estudiar cuáles y cómo son sus cambios en el tiempo, sus relaciones entre ellos y el entorno, y su distribución espacial, ya que tales manifestaciones semiológicas pueden ser producidas por muy diversas causas. Si bien, por definición, síndrome y enfermedad son entidades clínicas con un marco conceptual diferente, hay situaciones «grises» en la patología que dificultan una correcta identificación de ciertos procesos morbosos en una categoría o en otra.²⁻¹⁰

OTROS CONCEPTOS

Semiología

La semiología clínica es la disciplina de la que se vale el médico para indagar, mediante el examen psicofísico del paciente, sobre los diferentes signos que puede presentar. Para su correcto estudio y dominio es necesario primero dominar la fisiopatología. Por eso en la mayoría de los currículos de la carrera de medicina en el mundo primero se estudia la fisiopatología, junto con otras materias, como patología, genética, etc., y luego se aprende la semiología.²⁻⁹

Enfermedad

Se denomina enfermedad al proceso y a la fase que atraviesan los seres vivos cuando padecen una afección que atenta contra su bienestar al modificar su condición ontológica de salud (en el capítulo 3 se revisa el concepto de salud). Esta situación puede desencadenarse por múltiples razones, ya sean de carácter intrínseco o extrínseco al organismo, con evidencias de enfermedad. Estos desencadenantes se conocen bajo el nombre de «noxas» (del griego *nósos*, «enfermedad», «afección de la salud»).

El término «enfermedad» proviene del latín *infirmitas*, que significa «falta de firmeza», y consiste en un proceso que acace a un ser vivo y altera su estado normal de salud.

En el lenguaje cotidiano, la enfermedad se entiende como una idea opuesta al concepto de salud: es lo que origina una alteración o rompe la armonía en un individuo, ya sea a escala molecular, celular, tisular, orgánica, corporal, mental, emocional o espiritual. Ante la dificultad para definir en concreto qué es una enfermedad (dado que cada individuo lo hace de acuerdo con sus propias capacidades adaptativas), existen varios conceptos que pueden utilizarse, de acuerdo con el contexto, como sinónimos: patología, dolencia, padecimiento, anormalidad, trastorno, desorden, desequilibrio y alteración, entre otros.²⁻¹⁰

En definitiva, una enfermedad es una alteración del estado fisiológico en algunas de las partes del cuerpo que se manifiesta a través de síntomas puntuales conocidos cuya previsión es más o menos probable. En caso de que se tengan síntomas, pero se desconozca a qué afección responden, aún no se puede hablar de enfermedad, sino de síndrome.

En cuanto a la definición de enfermo, hay que decir que el término se utiliza para nombrar al ser viviente que ha resultado víctima de una afección o enfermedad, sin importar si es consciente o no de su estado. También se habla del rol de enfermo de acuerdo con la posición que asume cada individuo cuando atraviesa una enfermedad.

Etiología

Es la ciencia cuyo objeto de estudio son las causas u orígenes de las cosas o fenómenos. Es un término muy usado para indagar, en filosofía, sobre las causas de un

problema, como, por ejemplo, el origen del hombre; en psicología, sobre las causas de ciertas conductas, y en medicina, cuando es preciso averiguar las causas con sentido práctico, pues conociendo el origen de los trastornos o patologías puede hacerse un diagnóstico y tratamiento adecuados.²⁻¹⁰

Muchas veces se habla en medicina de etiología como sinónimo de patogénesis, aunque esta última específicamente hace referencia a los mecanismos de desarrollo de las enfermedades.

Pasteur centró sus investigaciones en los microbios como causantes de las enfermedades. A partir del siglo xx, las enfermedades se atribuyen a la interrelación de tres factores:

1. El **medio ambiente**, factor extrínseco que estadísticamente representa el 70% de las causas de enfermedades (p. ej., las alergias causadas por plantas o animales, el sedentarismo y la contaminación ambiental).
2. El **agente**, que puede ser químico, como en el caso de una droga; físico, como en un accidente de circulación, o biológico, por bacterias, parásitos o virus.
3. El **huésped**, con sus propias características y capacidades de adaptarse al medio ambiente y de responder al agente.

Hay enfermedades cuya etiología aún no está definitivamente comprobada, denominadas «idiopáticas», o a las que se asignan múltiples causas, llamadas «multifactoriales», como ocurre en el caso del cáncer, la HAS y la diabetes mellitus.

Patogénesis

Lo primero que vamos a hacer antes de entrar a establecer el significado del término «patogénesis» es determinar su origen etimológico. En este sentido, tenemos que exponer que deriva del griego, pues se encuentra conformado por dos elementos de dicha lengua:

1. El sustantivo *pathos*, que puede traducirse como «enfermedad».
2. El sustantivo *genesis*, que es sinónimo de «origen» o «nacimiento».

De esta manera, partiendo de dicho origen etimológico, nos encontramos con el hecho de que significa «estudio del origen y del desarrollo de una enfermedad».

Patogénesis es una rama de la patología que se dedica a analizar el origen de un estado morbooso. Su finalidad es estudiar los acontecimientos que se desencadenan a partir de la acción de un factor etiológico y que llegan hasta la manifestación de la enfermedad.²⁻¹⁰

Diagnóstico

Es una palabra que tiene su origen etimológico en el verbo griego *diagnoskein*, y más aún en la unión de

tres vocablos de dicha lengua. En concreto, es un término que está formado por el prefijo *dia-* que significa «a través de»; la palabra *gnosis*, que es un sinónimo de «conocimiento», y finalmente el sufijo *-tico* que se define como «relativo a».

Lo que se conoce a través de un diagnóstico es la naturaleza de la problemática que se analiza y, aunque se usa en muchos campos (p. ej., diagnóstico escolar, diagnóstico ambiental o diagnóstico empresarial), su utilización más frecuente y precisa es en el campo médico, ya utilizado en ese ámbito por Hipócrates, el filósofo griego, reconocido como padre de la medicina.²⁻¹⁰

Un diagnóstico es lo que, en medicina, está vinculado a la diagnosis. Este término, a su vez, hace referencia a diagnosticar: recabar datos para analizarlos e interpretarlos, lo que permite evaluar una cierta condición.

A través de un diagnóstico se logra identificar en medicina el estado de salud de un paciente, ya sea óptimo, o el padecimiento o afección que presenta, y pueden usarse como medios de análisis los síntomas, los signos, la palpación, la auscultación, las pruebas de laboratorio, los electrocardiogramas, las radiografías, las ecografías, las tomografías computarizadas, etc.

En medicina, por lo tanto, un diagnóstico busca revelar la manifestación de una enfermedad a partir de observar y analizar sus síntomas.

En este sentido, podemos establecer que existen diversos tipos de diagnósticos, como el de embarazo, el de varias clases de cáncer, el precoz o el genético, que es el que se realiza basándose en un estudio de ADN.

Para desarrollar un diagnóstico clínico, el médico procede a explorar físicamente al paciente. También analizará su historia clínica (desde los antecedentes de su salud hasta la enfermedad actual) y puede ordenar estudios complementarios que le permitan recabar mayor información sobre el estado de su organismo.

Clínica

Tiene su origen en la palabra latina *clinice*, y esta en el término griego *kline*, que significa «cama». Es el ejercicio práctico de la medicina relacionado con la observación directa del paciente y con su tratamiento. También significa «conjunto de las manifestaciones de una enfermedad». Otra acepción es «el establecimiento sanitario, generalmente privado, donde se diagnostica y trata la enfermedad de un paciente, que puede ser ingresado o ser atendido de forma ambulatoria». También se dice que es «el departamento de los hospitales destinado a la enseñanza universitaria de la clínica».²⁻⁹

La mayor importancia en el estudio de la fisiopatología de conocer el significado de clínica se debe a que, con frecuencia, al estudiar las manifestaciones de la enfermedad desde el punto de vista fisiopatológico nos vemos tentados a darle el significado clínico a la sintomatología (que se estudiará más adelante en la carrera

por la semiología), dejando en segundo plano el entendimiento del porqué y el cómo sucedieron, es decir, cuáles fueron los mecanismos adaptativos del paciente ante una noxa que provocaron la aparición de los signos y síntomas.

Es relativamente frecuente que un signo o un síntoma nos parezcan pertenecientes a un sistema orgánico, cuando en realidad los provoca otro sistema. Por ejemplo, el signo tos, sin conocimiento de la fisiopatología de la tos (el porqué y el cómo), nos conduce a pensar en una manifestación patológica del sistema respiratorio y nos enfocamos a descubrir una patología respiratoria, cuando en realidad la patología reside en el sistema digestivo, enfermedad por reflujo gastroesofágico.

MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA

Los orígenes de lo que se conoce actualmente como «MBE» se remontan al siglo XVII, cuando se observó que los pacientes que se sometieron sangrías como parte de su tratamiento del cólera tuvieron una tasa mucho mayor de mortalidad que los que no fueron tratados de la misma manera. Solo recientemente la MBE ha tenido un aumento exponencial en su adopción y, de hecho, el desarrollo de la MBE se ha anunciado como uno de los hitos médicos más grandes de los últimos 160 años. Aunque las definiciones varían, la MBE integra los conocimientos, los valores clínicos y las preferencias de los pacientes, y la mejor evidencia disponible en la literatura médica. En otras palabras, como sugiere Sackett, la MBE es «el uso juicioso, consciente y explícito de la mejor evidencia actual en la toma de las decisiones sobre el cuidado de pacientes individuales».¹¹⁻¹⁶

Además, el creciente y exponencial crecimiento de las revistas y jornadas médicas y la publicación de artículos científicos hacen prácticamente imposible leerlos todos; actualmente hay más de 1.000 revistas médicas fiables, que tienen un cuerpo editorial para evaluar que los artículos cumplan con la metodología científica requerida para su publicación (que sean fiables), con emisiones de 12 números anuales en promedio y cada número con alrededor de 15 artículos, lo que da un total de 180.000 artículos anuales, para un promedio diario de 493, solo

en inglés, que es el idioma utilizado por la mayoría de los científicos de todo el mundo. La información científica médica de mayor relevancia está escrita en inglés. Es evidente que no existe un profesional con la capacidad de leer toda esta información. Para ello se han desarrollado bancos de información y sistemas de búsqueda sistematizados, entre los que destaca el realizado por la National Library de los National Institutes of Health de EE. UU., conocido como PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), que ha desarrollado los alineamientos que permiten mejorar y optimizar los sistemas de búsqueda y recuperación de la información. Por ejemplo, pensemos que vamos a revisar en clase de fisiopatología el tema de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La búsqueda de COPD, por sus siglas en inglés (*chronic obstructive pulmonary disease*), arroja en PubMed 60.791 artículos. Sería poco probable poder revisarlos (¡aunque sea los títulos!) si tenemos que presentarlo en un par de días. ¿Qué podemos hacer? Habrá que utilizar las opciones de búsqueda avanzada, y ahora escribimos COPD y que busque solo en los títulos y *abstracts*, de lo que resultarán 29.164 artículos ¡Aún es demasiado! Habrá artículos de tratamiento, complicaciones, informes de casos, etc. Agregaremos entonces otro término de búsqueda, *pathophysiology*, en el mismo campo de *title/abstract*, y tendremos como resultado 454 artículos. Filtraremos la información en los últimos 5 años (que es nuestro interés, ya que información anterior ya viene en los libros de texto), y esto nos dará 212 artículos. Ahora filtraremos la información en *reviews* (revisiones, que es lo que nos interesa) y aparecerán 100, que ya es una cifra cuyos títulos podremos revisar en un par de horas. Pero ¿qué pasa si el artículo que nos interesa es de pago (lo que suele suceder)? Entonces filtraremos la búsqueda en *full free text* (artículos gratuitos), lo que nos arrojará solo 41 artículos, de los cuales podremos seleccionar los que nos parezcan más significativos y descargarlos en nuestro equipo. ¡Solo invertimos unos cuantos minutos! (tabla 4-1).

Aunque PubMed es uno de los más populares sitios para la búsqueda de información médica fiable, existen muchos otros sitios y buscadores en la red (Scielo, Artemisa, Cochrane, etc.).

31

TABLA 4-1 Resultados de una búsqueda en PubMed de los términos «COPD» y «*pathophysiology*» con algunos filtros*

Tipo/filtro	Término utilizado	Número de artículos
Todos	COPD	60.791
Todos	COPD and Pathophysiology	29.164
Filtro	Title/abstract	454
Filtro por fecha de publicación	5 años	212
Filtro	Review	100
Filtro	Full free text	41

*Búsqueda realizada el 8 de agosto de 2015.

COPD, *chronic obstructive pulmonary disease* (enfermedad pulmonar obstructiva crónica).

Finalmente, la Universidad Oxford ha creado el Center of Evidence-Based Medicine, con una página web que les recomendamos revisar (<http://www.cebm.net/>); comiencen con la sección *Levels of Evidence: Introductory Document* (<http://www.cebm.net/2011-oxford-cebm-levels-evidence-introductory-document/>).^{17,18}

Bibliografía

1. Hernández Forte V. Mapas conceptuales. La gestión del conocimiento en la didáctica. 2.ª ed. Madrid: Alfaomega Grupo Editor; 2007.
2. Real Academia Española, Asociación de Academias de la Lengua, Española. Diccionario de la lengua española. Madrid: Espasa-Calpe; 2005.
3. VV. AA. Diccionario Manual de la Lengua Española Vox. Barcelona: Larousse Editorial; 2007.
4. VV. AA. Diccionario Enciclopédico Vox 1. Barcelona: Larousse Editorial; 2009.
5. Smith GL, Phyllis ED, Steiner SS. Curso rápido de terminología médica. México, D. F.: Limusa; 2010.
6. Real Academia Nacional de Medicina. Diccionario de Términos Médicos. México, D. F.: Editorial Médica Panamericana; 2012.
7. Lesur S, coord. Diccionario básico ilustrado de términos médicos. México, D. F.: Trillas; 2014.
8. Mateos Muñoz A. Compendio de etimologías grecolatinas del español. Madrid: Esfinge; 2006.
9. Herrera Vázquez MA. Etimologías grecolatinas. Competencias y estrategias para su aprendizaje. Madrid: Esfinge; 2011.
10. Herrera Zapien T. Etimología grecolatina del español. 34.ª ed. México, D. F.: Porrúa; 2006.
11. Organización Mundial de la Salud, Unión Internacional de Telecomunicaciones. Cibersalud e innovación en materia de salud de la mujer y el niño: informe de referencia; 2014. Disponible en: www.who.int/publications/list/baseline/es/ [consultado el 06 de agosto de 2015].
12. PubMed Health. Informed Health Online: The basic principles of evidence-based medicine. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0072531/> [actualizado el 27 de octubre de 2013; consultado el 06 de agosto de 2015].
13. Panesar SS, Philippon MJ. Principles of evidence-based medicine. *Orthop Clin N Am* 2010;41:131-8.
14. Guyatt GH, Haynes RB, Jaeschke RZ, et al. Users' guides to the medical literature. XXV. Evidence-based medicine: Principles for applying the users' guides to patient care. *JAMA* 2000;284(10):1290-6.
15. McDermott MM, Livingston EH. Introducing JAMA. clinical evidence synopsis from systematic reviews to clinical practice. *JAMA* 2013;309(1):89.
16. Concato J. Is it time for Medicine-Based Evidence? *JAMA* 2012;307(15):1641-3.
17. Oxford Centre for Evidence-based Medicine. Levels of Evidence; 2009. Disponible en: <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/> [consultado el 08 de agosto de 2015].
18. The 2011 Oxford CEBM Levels of Evidence: Introductory Document. Disponible en: <http://www.cebm.net/2011-oxford-cebm-levels-evidence-introductory-document/> [consultado el 08 de agosto de 2015].

Agentes lesivos y mecanismos de lesión

Gladis Razo Jiménez

INTRODUCCIÓN

La célula se encuentra la mayoría de las ocasiones en *alostasis*, que en términos generales se define como el estado óptimo estructural, y en equilibrio dinámico, gracias a su capacidad de manejar las demandas fisiológicas mediante ajustes bioquímicos o estructurales.

Cuando una célula sufre estrés o se lesiona, tiene múltiples formas de responder (fig. 5-1). Así, sabemos que la adaptación es una de estas formas, estructural y funcional, reversible a estrés fisiológico y a estímulos patológicos, durante la que nuevos estados alterados, pero estables, son alcanzados con el fin último de preservar la función de supervivencia celular. La respuesta de adaptación consiste en un incremento en el tamaño (*hipertrofia*) y la función, un incremento en el número de células (*hiperplasia*) y la función, una disminución en el tamaño y la actividad metabólica de las células (*atrofia*), o un cambio en el fenotipo de las células (*metaplasia*). Cuando el estrés se elimina, la célula puede volver a su estado habitual sin sufrir consecuencias. Sin embargo, cuando el estímulo persiste, la célula sufre lesión, resultado de anomalías funcionales y bioquímicas en uno o más de los componentes celulares esenciales.¹

Un sinnúmero de sustancias y mecanismos son causa de lesión celular. Veremos de manera simple y concreta cuáles son las causas y de qué manera alteran las funciones celulares.

CONCEPTO

Todas las formas de enfermedad empiezan con alteraciones moleculares o estructurales, concepto que fue introducido por Rudolf Virchow (padre de la patología moderna) en el siglo XIX.¹ Por lo tanto, para estudiar las lesiones celulares hablaremos *grosso modo* de las causas, los mecanismos y la correlación morfológica y bioquímica dentro de la célula y la matriz extracelular, puesto que son los responsables de la lesión de tejidos

y órganos que determinan las manifestaciones clínicas de una enfermedad específica.

En el [cuadro 5-1](#) se relacionan las principales causas de lesión celular.

Las causas de lesión celular se pueden agrupar dentro las categorías que se analizan a continuación.

Agentes físicos

Estos agentes son causa de daño, junto con la exposición ambiental y ocupacional, los accidentes automovilísticos y la violencia física.

FUERZA MECÁNICA

El daño o trauma debido a fuerzas mecánicas ocurre como resultado del impacto de un cuerpo contra un objeto. El cuerpo o la masa pueden estar en movimiento o, como ocurre en algunas situaciones, ambos están en movimiento. Este tipo de daño provoca fracturas, daño de vasos sanguíneos y restricción del flujo, principalmente.

La lesión macroscópica o física se clasifica en cuatro grandes grupos:

1. **Contusión:** es una lesión mecánica localizada con hemorragia focal.
2. **Abrasión:** es un defecto cutáneo que deriva de roces o rasguños.
3. **Laceración:** es una abertura o un desgarro de la piel.
4. **Herida:** rupturas mecánicas de la integridad hística.

DISFUNCIÓN DE LA REGULACIÓN TÉRMICA

Se clasifica en:

- **Hipotermia:** disminución de la temperatura por debajo de los 35 °C. Causa lesión sistémica o focal (pie de las trincheras o pie de inmersión). Incluye la inmersión en agua fría y la exposición al aire con temperaturas extremadamente bajas. La que ha sido más estudiada es la inmersión en agua fría, entre 4 y 10 °C, donde se

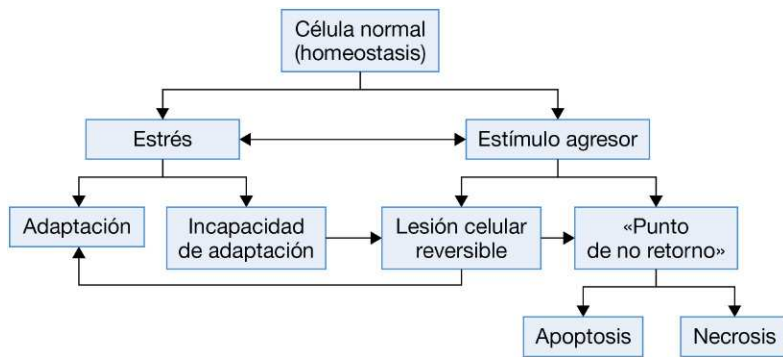


FIGURA 5-1
Respuesta celular a la lesión.

lleva a cabo una reducción de la temperatura corporal central, y el enfriamiento de la sangre que perfunde al cerebro provoca confusión mental. La tetania imposibilita la natación, y la intensificación de la descarga vagal desencadena contracciones ventriculares prematuras, arritmias ventriculares e incluso fibrilación.

- **Hipertermia:** es el aumento de la temperatura corporal en diversos grados centígrados (depende de la etiología sistémica; más allá de los 41 o 42 °C es incompatible con la vida). Prácticamente la lesión celular se debe al daño endotelial, con alteración en la permeabilidad vascular, edema y formación de ampollas, que depende de la intensidad y la elevación de la temperatura, así como la rapidez con la que se alcanza. Las pequeñas elevaciones en la temperatura aumentan el metabolismo; sin embargo, por encima de cierto límite, las proteínas se desnaturalizan o se precipitan, y así se produce pérdida de la bicapa lipídica de las membranas celulares. Existen múltiples causas que condicionan al aumento de la temperatura, entre ellas la fiebre, la hipertermia maligna, el golpe de calor y las quemaduras en general (cutáneas, por inhalación, eléctricas, etc.).

CAMBIOS RELACIONADOS CON LA ALTITUD

En realidad, esta causa de lesión celular es rara, ya que múltiples poblaciones a nivel mundial se han adaptado de manera adecuada a vivir en altitudes tan importantes como los 4.000 y 4.300 m mediante el aumento del hematocrito y la formación de un tórax en tonel, aumentando así el volumen pulmonar. Sin embargo, el cuerpo tiene ciertos límites más allá de los cuales no puede mantenerse por períodos prolongados (más allá de los 5.500 o 6.000 m no se suele sobrevivir durante mucho tiempo), ya que se desencadenan pérdidas de peso, dificultad para dormir y letargo. Se provocan, además, edema sistémico por altitud elevada, hemorragia retiniana y flatulencia, mientras que, de forma grave, pueden desarrollar mal de montaña agudo y crónico, deterioro por altitud elevada, edema pulmonar y encefalopatía, estos dos últimos con consecuencias letales.^{2,3}

RADIACIÓN

Radiación ionizante

Es la producida por rayos X, neutrones, protones, partículas α y β , y rayos γ . Produce lesiones en los tejidos

CUADRO 5-1 PRINCIPALES CAUSAS DE LESIÓN CELULAR

Agentes físicos

Fuerza mecánica
Disfunción de la regulación térmica
Cambios relacionados con la altitud
Radiación:

- Ionizante
- Luz ultravioleta

Agentes químicos

Drogas:

- Electrolitos (glucosa, sal, etc.)
- Drogas terapéuticas (fármacos)
- Drogas recreativas (alcohol)

Agentes químicos agrícolas:

- Insecticidas
- Herbicidas

Monóxido de carbono

Metales

Plomo
Arsénico
Mercurio
Cadmio
Asbesto (amianto)

Agentes biológicos

Privación de oxígeno:

- Hipoxia/isquemia
- Daño isquémico/reperfusión

Estrés oxidativo

Agentes infecciosos

Reacciones inmunitarias

Alteraciones genéticas

Alteraciones nutricionales

directamente o mediante reacciones secundarias. Las fuentes proceden de rayos X de alta energía, usados tanto en radiodiagnóstico como en tratamiento, radio, materiales radiactivos naturales, reactores nucleares, ciclotrones, aceleradores lineales, fuentes de cobalto y cesio, y otros que se producen artificialmente y se emplean en medicina o en la industria.

Los efectos no estocásticos solo se producen cuando la dosis alcanza un valor umbral determinado, su gravedad depende de la dosis recibida y su aparición es inmediata (p. ej., radiodermatitis). Por el contrario, los efectos estocásticos no precisan umbral, la probabilidad de que aparezcan aumenta con la dosis, y suelen ser graves y de aparición tardía (p. ej., cáncer radioinducido).

Hay lesión cuando un individuo recibe radiación corporal total que produce efectos somáticos, entre los que se encuentran tumores, envejecimiento prematuro, anomalías del desarrollo fetal, esterilidad, supresión de la respuesta inmunitaria o síndrome de radiación. Por otro lado, produce cambios celulares, cromosómicos y mutaciones.

Radiación ultravioleta

La luz solar es energía radiante electromagnética compuesta principalmente por el espectro de luz ultravioleta (UV), luz visible e infrarroja, aunque también están presentes longitudes de onda corta (ionizantes) y onda larga (microondas y radiofrecuencia). Estas se modifican en su paso a través de la atmósfera y solo dos tercios penetran en la Tierra.

La radiación UV se divide en tres bandas: UVA, UVB y UVC. La UVA no la filtra la capa de ozono en el mismo grado que la UVB y la UVC, y cantidades suficientes de la misma penetran a través de las nubes y de los vidrios. En un día de verano, la UVB comprende el 5% de la radiación UV, y la UVA, el 95% restante. Sin embargo, la UVB es más responsable que la UVA de producir daño biológico, ya que contribuye con el 80% de los efectos dañinos que se asocian a la exposición solar; la UVA solo produce el 20%. La cantidad de radiación UV y luz visible que alcanza un cierto nivel de la piel varía con su longitud de onda. En general, las longitudes de onda largas penetran más profundamente. Cuando la luz visible y la UV alcanzan la piel, parte se refleja, parte se absorbe y parte se transmite a diferentes capas de células, hasta que la energía del rayo incidente se disipa. La porción de luz que se absorbe por las moléculas en los tejidos es la más importante, ya que se trata de la energía que puede causar respuestas tisulares.

Como consecuencia de una exposición repetida y continuada a la radiación UV ocurren modificaciones en el ADN que de forma natural se reparan por los mecanismos celulares de escisión de nucleótidos (NER, *nucleotide-excision repair*) y de escisión de bases (BER, *base-excision repair*). El efecto acumulativo de modificaciones no reparadas puede desencadenar la aparición de mutaciones puntuales en genes diana, como el gen

supresor de tumores *p53*, que dan como consecuencia la generación de cáncer, principalmente de piel.^{4,5}

Agentes químicos

DROGAS

Se distinguen:

- Electrolitos (glucosa, sal, etc.).
- Drogas terapéuticas (fármacos).
- Drogas recreativas (alcohol).

Se hablará de ellos, de manera más específica, en diferentes capítulos del libro.

AGENTES QUÍMICOS AGRÍCOLAS

La mayoría de estos permanecen en la tierra y el agua y representan un riesgo considerable a largo plazo. El envenenamiento y la exposición aguda son capaces de causar enfermedades graves.² Los síntomas de toxicidad aguda suelen vincularse con el mecanismo de acción de la toxina, por ejemplo:

- **Insecticidas organofosforados:** son inhibidores de la acetilcolinesterasa y se absorben con facilidad a través de la piel, y generan trastornos neuromusculares, como alteraciones visuales, disnea, hipersecreción mucosa y broncoconstricción, lo que lleva a las personas a sufrir una muerte rápida por insuficiencia respiratoria.
- **Herbicidas:** el mejor conocido es el paraquat, que suele producir su exposición a través de la piel, por ingestión o por inhalación. Este compuesto es corrosivo y produce quemaduras. Se transporta al pulmón, dañando el epitelio y causando edema, e incluso insuficiencia respiratoria, mientras que, a largo plazo, puede, por ejemplo, producir fibrosis, que será la causa de la muerte.²

MONÓXIDO DE CARBONO

Es un gas incoloro, inodoro y no irritante para las vías respiratorias, que atraviesa con facilidad los alvéolos pulmonares y que, en función de su concentración en el aire ambiente y del tiempo de exposición, puede inducir una rápida conjunción de efectos nocivos para la salud que podrían llegar a causar la muerte en pocos minutos o generar secuelas neurológicas irreversibles,⁶ ya que es un asfixiante sistémico que mata al inducir depresión del sistema nervioso central (SNC).¹ La intoxicación por monóxido de carbono (CO) se desencadena principalmente por accidentes domésticos debidos a la combustión incompleta de gases en estufas, calentadores, calderas, braseros y otros, así como por la inhalación del humo de los incendios, donde la intoxicación por CO, junto con la inhalación de cianuro, constituye la principal causa de víctimas mortales. La capacidad tóxica del CO depende, esencialmente, de su unión a dos moléculas que contienen el grupo hemo: la hemoglobina, que como resultado causa hipoxia anóxica y la mayor

parte de la sintomatología aguda, y los citocromos de la cadena respiratoria mitocondrial, con el consiguiente bloqueo de la respiración celular, a los que se atribuye la sintomatología diferida que se produce en algunos pacientes. Los signos y síntomas más frecuentes son cefalea, mareo, náuseas, inestabilidad de la marcha, taquicardia y pérdida de la conciencia.⁶

Si la muerte se produce rápidamente, no hay signos de daño cerebral; sin embargo, cuando se presenta una supervivencia prolongada, el cerebro puede estar edematoso, con hemorragia puntiforme y cambios neuronales inducidos por hipoxia.

Durante la intoxicación crónica, la hipoxia de lento desarrollo puede provocar cambios isquémicos en el SNC (ganglios basales y núcleos lenticulares). Si el estímulo no cede, el paciente desarrolla secuelas permanentes, como alteraciones de la memoria, la visión, la audición y el habla.¹

Metales

PLOMO

Es un metal pesado con amplia distribución en el ambiente y uno de los principales contaminantes con potencial patológico al que está expuesta la población humana. Los principales grupos de riesgo son los niños y los trabajadores de las industrias minera y metalúrgica, y de la elaboración de pinturas y el reciclaje de baterías.

El mecanismo tóxico (de lesión) del plomo es la suplantación de cationes polivalentes (esencialmente calcio y cinc) en el organismo, gracias a una estructura iónica que le permite establecer interacciones muy favorables con los grupos que coordinan los cationes polivalentes en las proteínas transportadoras para metales, canales iónicos, proteínas de adhesión celular, diversas enzimas metabólicas y proteínas de unión al ADN, entre otros. Entre los sitios de unión para cationes polivalentes ocupados por el plomo, los de unión al calcio parecen desempeñar un papel principal en su toxicidad debido a su importancia y amplia distribución en la fisiología celular.

Asimismo, el funcionamiento anormal de proteínas reguladoras intracelulares, como la calmodulina, la proteína cinasa C y las sinaptotagminas, provoca que los efectos tóxicos del plomo se extiendan en diversas localizaciones, como el retículo endoplásmico, la mitocondria y el núcleo, lo que, a su vez, se traduce en alteraciones en la regulación intracelular del calcio, el ensamblaje de proteínas, la generación de energía y la regulación genética, entre otras. El sistema nervioso es especialmente susceptible a la acción del plomo, en particular durante sus etapas de maduración, lo que hace que los niños sean más vulnerables a su exposición. Las complicaciones ocasionadas van desde algunas deficiencias cognitivas, motoras y conductuales, hasta trastornos más complejos, como la esquizofrenia.

Debido a su elevada toxicidad, la intoxicación aguda por plomo suele ser fácil de detectar gracias a la variedad de

síntomas gastrointestinales, hematológicos, neurológicos y renales que suelen acompañarla. Sin embargo, una intoxicación crónica y de bajo nivel representa un mayor desafío diagnóstico, ya que su sintomatología es vaga y el grado de afectación varía entre los individuos. Una vez en el torrente sanguíneo, el plomo se une a proteínas eritrocitarias o plasmáticas, y una pequeña porción queda en estado libre. Desde aquí se distribuye al resto de los tejidos, donde se acumula en mayor o menor medida.⁷

ARSÉNICO

El envenenamiento por arsénico es raro hoy en día, pero la exposición a este es un problema de salud en muchos países. El arsénico se encuentra de forma natural en suelos y agua, y se utiliza como conservador de madera, herbicidas y productos agrícolas, así como en industrias y minas de fundición, de donde se libera al ambiente.

En China y la India se utiliza como parte de la medicina natural, y el trióxido de arsénico se utiliza en el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda recidivante. En países como Bangladesh, Chile y China hay lugares donde beben agua contaminada con arsénico, lo que representa un factor de riesgo importante para desarrollar cáncer. Las formas tóxicas del arsénico son el trióxido de arsénico, el arsenito de sodio y el tricloruro de arsénico, que causan grandes efectos en los sistemas digestivo, cardiovascular y nervioso central.¹ El arsénico altera múltiples vías celulares, incluyendo la expresión de factores de crecimiento, la supresión de proteínas de los puntos de restricción del ciclo celular, la promoción y la resistencia a la apoptosis, la inhibición de reparación del ADN, alteraciones en la metilación del ADN, la disminución de la inmunovigilancia y el aumento del estrés oxidativo, ya que altera el balance pro-/antioxidante.

Estas alteraciones juegan un rol importante en las manifestaciones de la enfermedad, como la carcinogénesis, la genotoxicidad, la diabetes, alteraciones cardiovasculares y trastornos del sistema nervioso. Los mecanismos moleculares y celulares involucrados en la toxicidad del arsénico aún no se han revelado. Su potencial carcinogénico puede atribuirse a la activación de los factores de transcripción sensibles al estado redox y a algunas otras vías que involucran al factor nuclear κB , activador de la proteína 1 y de p53. La modulación de los tioles celulares para la protección contra las especies reactivas de oxígeno (ERO) se ha utilizado como una estrategia terapéutica contra el arsénico. La *N*-acetilcisteína, la vitamina E, algunos extractos herbales, etc., muestran actividad profiláctica contra el daño provocado por el arsénico, tanto en modelos *in vivo* como *in vitro*.⁸

Los efectos neurológicos aparecen en 2-8 semanas después de la exposición, y se manifiestan en forma de una neuropatía sensitivomotora que causa parestesias, entumecimiento y dolor. La consecuencia más grave de la exposición crónica es la carcinogénesis en diversos niveles celulares, pero específicamente los pulmones y la piel (hiperpigmentación e hiperqueratosis, con el

consecuente desarrollo de carcinomas basocelulares y epidermoides múltiples que involucran también a las palmas de las manos y las plantas de los pies). Los mecanismos de carcinogénesis no se han dilucidado, pero podrían implicar defectos en los mecanismos de reparación de la escisión de nucleótidos que protegen contra el daño del ADN.¹

MERCURIO

Es un metal pesado que ha tenido múltiples usos desde épocas remotas, pero sin mucho éxito. Este metal representa una de las causas medioambientales más frecuentes de intoxicación con daño celular importante. La intoxicación por inhalación de vapores de mercurio se ha reconocido durante mucho tiempo y se asocia con temblor, gingivitis y conducta anormal,¹ así como con la masticación de rellenos de amalgamas dentarias, con absorción de este agente por parte del sistema nervioso y los riñones. Los pacientes pediátricos expuestos al fenilmercurio, por contacto con pañales tratados con este antifúngico, y los niños que ingieren cloruro de mercurio en polvos de dentición han desarrollado acrodinia (la enfermedad rosa) y la enfermedad de Kawasaki, de la misma forma que las personas que utilizan aclarantes mercuriales de piel han desarrollado síndrome nefrótico. Tanto el mercurio como sus vapores han provocado dermatitis de contacto en la población general. Los efectos adversos que se observan en la exposición al mercurio son: alteración de las pruebas de orina, temblor, trastornos psicológicos y daño en la conducción nerviosa, así como síntomas de irritabilidad, fatiga y anorexia. A este nivel se ha observado proteinuria, daño tubular y glomerular, así como alteraciones en la función inmunitaria.⁹

Por razones no muy claras, el cerebro en desarrollo es extremadamente sensible al metilmercurio, por lo que es peligroso cuando está en contacto con mujeres embarazadas y se ha recomendado que se reduzca el consumo de pescados durante la gestación.

La liposolubilidad del metilmercurio y del mercurio metálico facilita su acumulación en el cerebro, alterando las funciones neuromotoras, cognitivas y conductuales.¹⁰ El glutatión intracelular, que actúa como donante de tior, es el protector contra el daño inducido por el mercurio en el SNC y el riñón.⁹

CADMIO

Actualmente, la lesión celular y la toxicidad por cadmio son un problema relativamente moderno, generado por la minería, la galvanización y la fabricación de pilas. El cadmio puede contaminar el suelo y las aguas, y generar así daño directo a los alimentos, y estos, a su vez, a la población en general. La intoxicación crónica por cadmio produce lesión celular directa en los macrófagos alveolares del pulmón, y causa enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y cáncer de pulmón (más del 90% de la dosis inhalada de cadmio la absorben los pulmones, en comparación con el 5% del tracto gastrointestinal y el 5% restante en otras partes del cuerpo,

distribuidos en pequeñas cantidades),¹¹ daño renal con afección tubular y, posteriormente, enfermedad renal terminal, así como daño óseo, asociado a la pérdida de calcio (enfermedad de *itai-itai*, «ay-ay», de la que se habló en alguna época en Japón). Este daño se lleva a cabo por lesión directa sobre el ADN a través de la generación de ERO.¹ Además de las enfermedades mencionadas, se ha relacionado de manera directa con el desarrollo de aterosclerosis e hipertensión; de hecho, uno de los sitios más afectados por el estrés oxidativo es la aorta, que, como consecuencia, desarrolla aterosclerosis. Otros órganos afectados por la exposición al cadmio son el hígado, los testículos y la placenta.¹²

Actualmente hay estudios de investigación (en ratas) que demuestran daño celular importante, de forma que la exposición al cadmio al ser inhalado estimula vías en los pulmones relacionadas con la inflamación, el daño celular y el tejido de remodelación, así como con la función inmunitaria. Los hallazgos de estas investigaciones afirman y demuestran que incluso una corta temporada de exposición al cadmio en el lugar de trabajo puede provocar un deterioro de la función pulmonar en estos pacientes.¹⁰

ASBESTO (AMIANTO)

El asbesto, o amianto, está constituido por un grupo de minerales metamórficos fibrosos.

Este material se caracteriza porque posee propiedades aislantes, mecánicas y químicas, y presenta resistencia al calor y a las llamas. Resiste la degradación de productos químicos y biológicos. Las fibras de asbesto no se disuelven en el agua ni se evaporan, por lo que se ha utilizado en una gran variedad de productos (fig. 5-2).

Los productos que contienen asbesto no presentan riesgos para la salud si las fibras permanecen fuertemente unidas, pero pueden ser perjudiciales si los materiales se rompen o se desgastan y las fibras se inhalan cuando son liberadas al entorno.

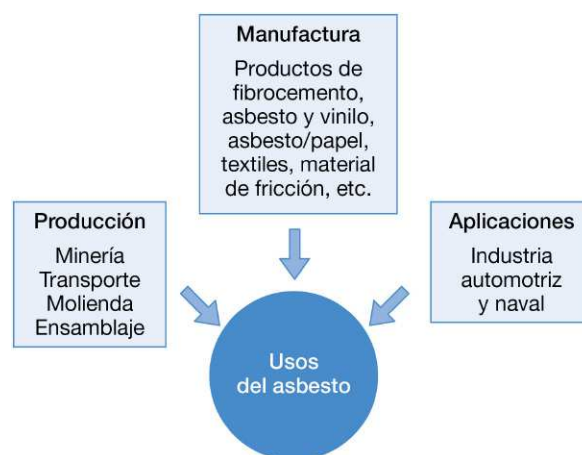


FIGURA 5-2
Principales usos del asbesto.

Las fibras de asbesto de menor tamaño (3 μm) llegan al organismo por la vía respiratoria. Las células más afectadas son los macrófagos, las células mesoteliales, los neumocitos y los fibroblastos. Las fibras son capturadas por los macrófagos y transportadas a los ganglios linfáticos, el bazo u otros tejidos, mientras que las fibras largas ($> 5 \mu\text{m}$), situadas en las vías aéreas terminales, son fagocitadas por macrófagos y se recubren de un compuesto ferroproteico (cuerpos de asbesto, visibles con un microscopio óptico. Constituyen un marcador de exposición al asbesto, el hallazgo en el tejido pulmonar de más de un cuerpo ferruginoso por campo en un paciente con fibrosis pulmonar se considera suficiente para el diagnóstico de asbestosis).

La fibra de asbesto tiene dos acciones: aumento de la permeabilidad de la membrana celular y acción sobre la membrana de los lisosomas secundarios (sobre todo en los macrófagos), lo que da lugar a la liberación de enzimas que lesionan el parénquima pulmonar. La respuesta de los macrófagos, de las células endoteliales y polimorfonucleares, es el principal desencadenante de la fibrogenesis.

La liberación de interleucinas y otros mediadores, como los agentes oxidantes, por las células mesoteliales es responsable de la fibrosis pleural. Los mecanismos de carcinogénesis se desconocen, pero existen experiencias con animales que parecen implicar a las fibras más finas y largas, que provocarían un bloqueo de la citocinesis y cambios en el genoma que llevarían a una transformación neoplásica y una posterior progresión de las células tumorales.

También se ha descrito la generación de daño en el ADN por la acción de radicales hidroxilo con la mediación del hierro de la superficie de las fibras de asbesto y del calcio intracelular. La acción de los oxidantes afectaría tanto al parénquima pulmonar como a las células mesoteliales pleurales.

Las fibras de asbesto se pueden eliminar a través de las heces o la orina, es rápida, de minutos a unas 12 h, y su efectividad alcanza el 98%. Sin embargo, la exposición a este material puede ocasionar diferentes enfermedades irreversibles, como la asbestosis, el mesotelioma, placas pleurales y cáncer de pulmón.¹³

Agentes biológicos

PRIVACIÓN DE OXÍGENO

- **Hipoxia/isquemia:** es la disminución del aporte de oxígeno en un tejido. Su deficiencia provoca lesión al reducir la respiración aeróbica. Las causas de hipoxia incluyen la isquemia (reducción del flujo sanguíneo), la oxigenación inadecuada por fracaso cardiorrespiratorio, la reducción de la capacidad de oxigenación y una hemorragia importante. En la isquemia, el aporte sanguíneo y de nutrientes se reduce, porque disminuye el flujo sanguíneo, secundario a la

obstrucción mecánica en el sistema arterial, y provoca lesión tisular.

- **Daño isquémico/reperfusión:** paradójicamente, la recuperación del flujo sanguíneo en un lugar que ha sufrido isquemia exacerba la lesión, lo que induce la muerte de las células y tejidos.^{1,2}

ESTRÉS OXIDATIVO

Se aborda en mayor profundidad en el apartado «Mecanismos de lesión celular», más adelante en este capítulo.

Agentes infecciosos

Van desde los virus submicroscópicos hasta los gusanos de gran tamaño.¹ Cada uno tiene diferentes formas de propiciar la lesión celular y sus mecanismos se analizan con detalle en cada una de las enfermedades correspondientes a lo largo de este libro.

Reacciones inmunitarias

El sistema inmunitario participa en la defensa frente a patógenos infecciosos, pero estas reacciones pueden ser causa también de lesiones celulares. Las reacciones dañinas frente a antígenos endógenos son responsables de enfermedades autoinmunitarias.

La autoinmunidad es una combinación de herencia genética, susceptibilidad y desencadenantes ambientales, como infecciones y lesión tisular, que favorecen la activación de linfocitos autorreactivos y generan enfermedades específicas que se agrupan en dos grandes grupos (enfermedades específicas de órgano y enfermedades sistémicas o generalizadas).¹

Alteraciones genéticas

Son causa de lesión celular por la deficiencia de proteínas estructurales, como los defectos enzimáticos de los errores congénitos del metabolismo, o por una acumulación de ADN lesionado o proteínas mal plegadas, procesos que pueden desencadenar la muerte celular cuando no se consigue repararlos. Las variaciones de la constitución genética pueden influir también en la susceptibilidad de las células frente a sustancias químicas y ambientales.¹

Alteraciones nutricionales

Son causa de lesión celular importante las alteraciones nutricionales, como las siguientes:

- **Deficiencias proteico-calóricas (malnutrición proteico-calórica [MPC]):** dan lugar a pérdida de grasa y tejido muscular, pérdida de peso, letargo y debilidad generalizada.¹
- **Deficiencias vitamínicas:** pueden ser primarias o secundarias debidas a trastornos de la absorción intestinal, transporte en la sangre, almacenamiento en los

tejidos o conversión metabólica. La deficiencia de una sola vitamina es infrecuente.¹

- **Anorexia nerviosa** (ayuno autoimpuesto): da lugar a pérdida de peso marcada, inanición autoinducida y síntomas similares a los que se encuentran en la MPC, así como a trastornos endocrinos (amenorrea, intolerancia al frío, bradicardia, estreñimiento, cambios en la piel y el pelo), electrolíticos (deshidratación), anemia, linfopenia, hipoalbuminemia y reducción de la densidad ósea, entre otras.¹
- **Bulimia**: es el trastorno en el cual el paciente se da atracones y luego se induce el vómito. Es más frecuente que la anorexia y tiene mejor pronóstico. Las complicaciones se relacionan con desequilibrio hidroelectrolítico, aspiración pulmonar, y ruptura esofágica y del cardias gástrico.¹
- **Obesidad e hipercolesterolemia**: se asocia a un aumento en la incidencia de otras enfermedades, como diabetes de tipo 2, dislipidemias, enfermedades cardiovasculares y cáncer.¹

MECANISMOS DE LESIÓN CELULAR

Los mecanismos de lesión celular son vías que se activan gracias a distintos estímulos nocivos que terminarán por dañar a la célula de manera irreversible.

La lesión celular se produce por diversos mecanismos bioquímicos que dañan actuando sobre distintos componentes celulares (fig. 5-3). A continuación analizamos de manera práctica los mecanismos principales de lesión celular.

Depleción del trifosfato de adenosina

Las causas principales de la disminución del trifosfato de adenosina (ATP) son la reducción de oxígeno y nutrientes, el daño mitocondrial y algunos agentes lesivos, como el cianuro y otras toxinas.

Los efectos de la depleción de ATP sobre algunos sistemas celulares (fig. 5-4) son los siguientes:

- **Reducción de la actividad de la bomba de Na⁺, K⁺-ATPasa sensible a la ouabaína**: condiciona la entrada y acumulación de sodio en las células y la salida de potasio mediante difusión, lo que produce edema celular con dilatación del retículo endoplásmico.

- **Alteraciones del metabolismo celular de la energía**: si el aporte de oxígeno se reduce, se detiene la fosforilación oxidativa, y esto, a su vez, disminuye el ATP celular y aumenta el monofosfato de adenosina. De manera secundaria, los cambios traerán como consecuencia un aumento en la velocidad de la glucólisis anaerobia, lo que produce agotamiento del glucógeno, pero aumenta la formación de ácido láctico.
- **Reducción de la síntesis de proteínas**: cuando la disminución de ATP se prolonga, se produce ruptura estructural de proteínas, lo que condiciona la separación de ribosomas del retículo endoplásmico rugoso y polisomas.
- **Mal plegamiento de las proteínas**: desencadena una respuesta dañina a los tejidos.
- **Lesiones irreversibles con muerte celular por daño mitocondrial y de lisosomas**.
- **Fracaso de la bomba de calcio (Ca²⁺)**: permite la entrada de Ca²⁺ a la célula y lesiona numerosos componentes.^{1,2}

Algunas de estas características se explican a continuación en los siguientes apartados específicos.

Daño mitocondrial

Las mitocondrias son las responsables de la producción de energía necesaria para la supervivencia de la célula; sin embargo, también en situaciones patológicas juegan un papel esencial en las lesiones y la muerte celular.

Las mitocondrias sufren daño por tres mecanismos principales:

1. Aumento del Ca²⁺ citosólico.
2. Formación de ERO.
3. Hipoxia o isquemia.

Se asocian a dos consecuencias fundamentales:

1. **Formación de un poro de transición de la permeabilidad mitocondrial** (fig. 5-5): la apertura condiciona un fracaso de la fosforilación oxidativa con agotamiento del ATP, lo que conlleva la muerte celular.
2. **Secuestro de enzimas por las mitocondrias** entre sus membranas interna y externa, entre ellas el citocromo c y proteínas que activan las caspasas (proteínas que participan de manera activa en la apoptosis).^{1,2}

39

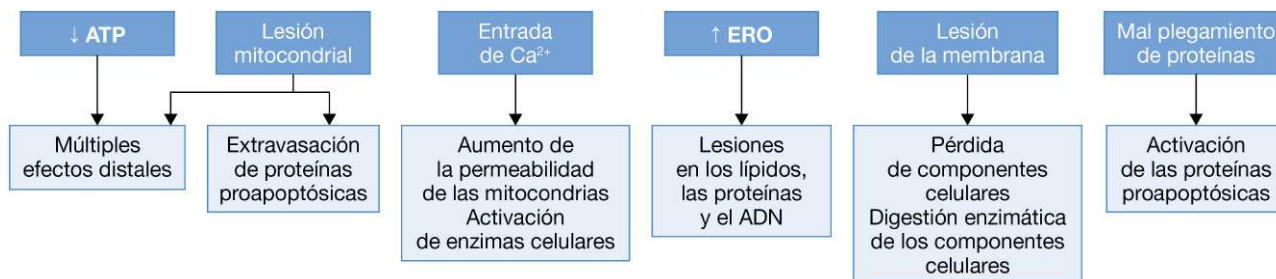


FIGURA 5-3

Principales mecanismos de lesión celular y sus efectos bioquímicos. ATP, trifosfato de adenosina; ERO, especies reactivas de oxígeno.

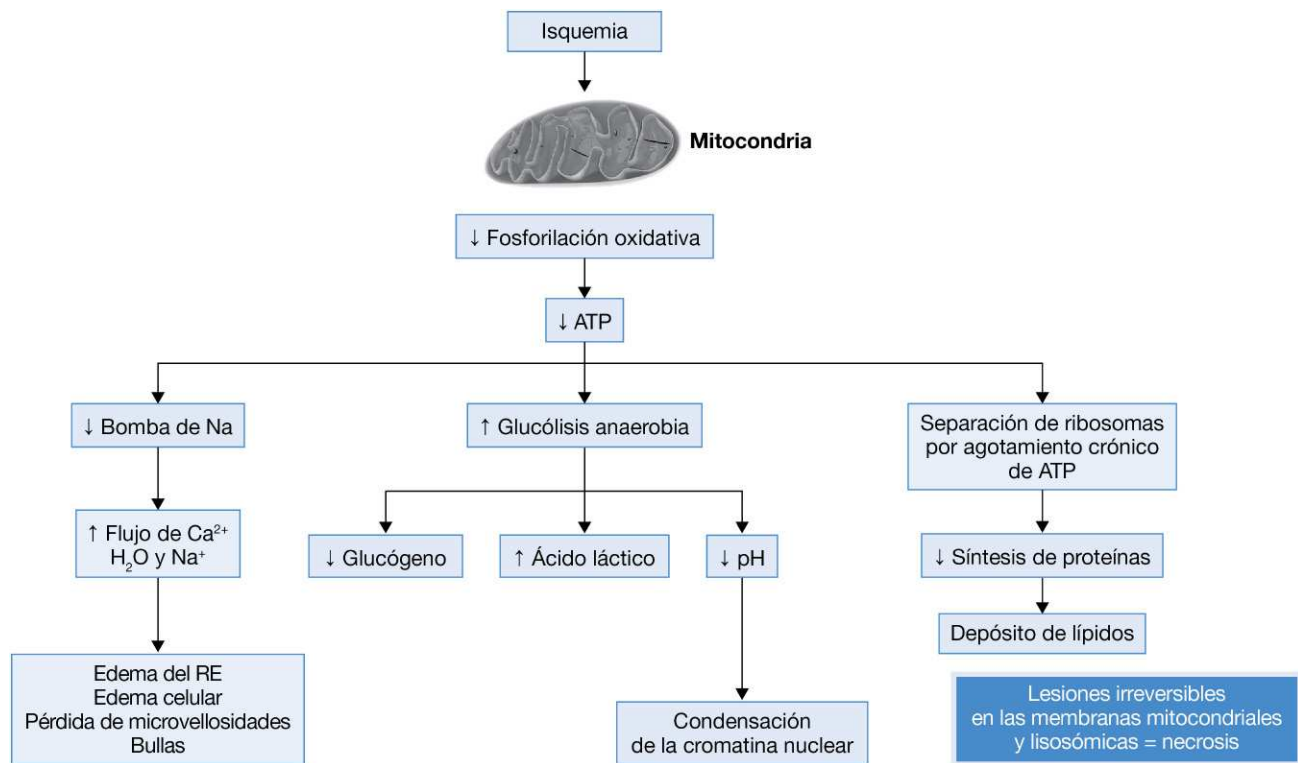


FIGURA 5-4
Consecuencias de la disminución de trifosfato de adenosina (ATP). RE, retículo endoplásmico.

40

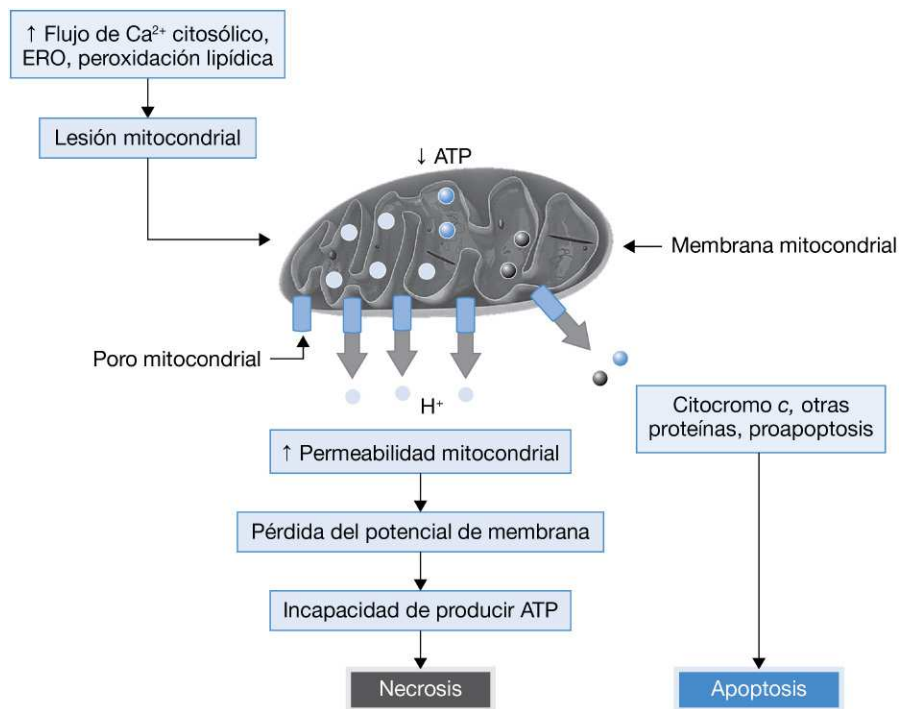


FIGURA 5-5
Mitocondrias en la lesión y la muerte celulares.

Alteraciones en la homeostasis del calcio

Los iones de Ca^{2+} son mediadores de las lesiones celulares. En general, el calcio libre de citosol se mantiene en concentraciones bajas (aproximadamente $0,1 \mu\text{mol}$), en comparación con la cantidad del extracelular, que alcanza los $1,3 \text{ mmol}$. Dentro del citosol, el calcio se encuentra preferentemente en las mitocondrias y el retículo endoplásmico. Cuando algún agente lesivo ataca el organismo (como la isquemia o algunas toxinas), el calcio es liberado de los componentes celulares, y además este evento permite que aumente la entrada de nuevos iones de calcio desde el líquido extracelular a través de la membrana plasmática (fig. 5-6). Este cambio permite el daño celular mediante los mecanismos que a continuación se mencionan:

- **Apertura del poro de transición** en las mitocondrias, explicado previamente.
- **Activación de enzimas**, que incluyen fosfolipasas (lesionan la membrana), proteasas (degradan proteínas de membrana), endonucleasas (fragmentan ADN y cromatina) y ATPasas (aceleran el agotamiento del ATP).
- **Apoptosis**, activando caspasas y aumentando la permeabilidad de las mitocondrias.^{1,2}

Especies reactivas de oxígeno y estrés oxidativo

Para la mayoría de las personas, el oxígeno parece ser una bendición; sin embargo, una vez que se conoce la

verdadera función y las complicaciones que el uso excesivo o mal controlado puede desencadenar, no es todo perfecto o maravilloso, y es que el oxígeno puede reaccionar casi con cualquier molécula que se encuentra a su paso. Actualmente se sabe que las reacciones desencadenadas por los radicales libres (RL) son causa de la mayor parte de las lesiones de muchas enfermedades, ya que en los eventos inflamatorios, por ejemplo, las células fagocíticas liberan ERO parcialmente reducidas y causan lesión de los tejidos, agravando el proceso de enfermedad.

Un RL es una sustancia química con un solo electrón impar en la órbita externa, de tal forma que la energía que se crea por esta configuración inestable se libera mediante reacciones con las moléculas adyacentes, entre ellas las proteínas, los lípidos, los carbohidratos, etc. Además, los RL inician reacciones autocatalíticas, en las que las moléculas con las que reaccionan se convierten a su vez en RL, lo que perpetúa el daño.

Las ERO se forman en condiciones normales durante la respiración mitocondrial y la producción de energía, pero de manera habitual son degradadas y eliminadas por sistemas de defensa celular. Sin embargo, cuando las ERO aumentan o son excesivas, se produce el mecanismo que se conoce como estrés oxidativo.

A continuación se enumeran algunos ejemplos de la generación de ERO (fig. 5-7):

- Las ERO intervienen en las **funciones de señalización celular**, de tal forma que, cuando se acumulan en exceso, por situaciones patológicas, resultan perjudiciales. Entre las funciones afectadas se encuentra principalmente la vía de la apoptosis.
- Las **mutaciones** que se observan en la **carcinogénesis química** también se deben a la formación de las ERO.
- La muerte celular que se ve en lesiones por **radiación ionizante**, debida a la formación de RL hidroxilo en la radiólisis del agua.
- El **óxido nítrico** es un mediador químico producido en las células endoteliales, macrófagos, neuronas, etc., y puede comportarse como RL y convertirse en un anión peroxinitrito muy reactivo y en otros componentes.
- Por último, el **envejecimiento biológico** es un ejemplo perfecto del daño oxidativo que causan estas moléculas. Independientemente de las defensas antioxidantes, las ERO generan un daño progresivo y acumulable que acaba por alterar las funciones «normales» del organismo.

Los RL se eliminan mediante varios procesos fisiológicos que evitan de la mejor forma posible el daño celular. Entre ellos encontramos los antioxidantes, que bloquean la formación de los radicales o los activan; ejemplos de estos son las vitaminas liposolubles E y A, la vitamina C y el glutatión citosólico; el hierro y el cobre que catalizan la formación de ERO. La catalasa, las superóxido dismutasas y la glutatión peroxidasa son algunas de las enzimas que se comportan como sistemas de eliminación de RL.

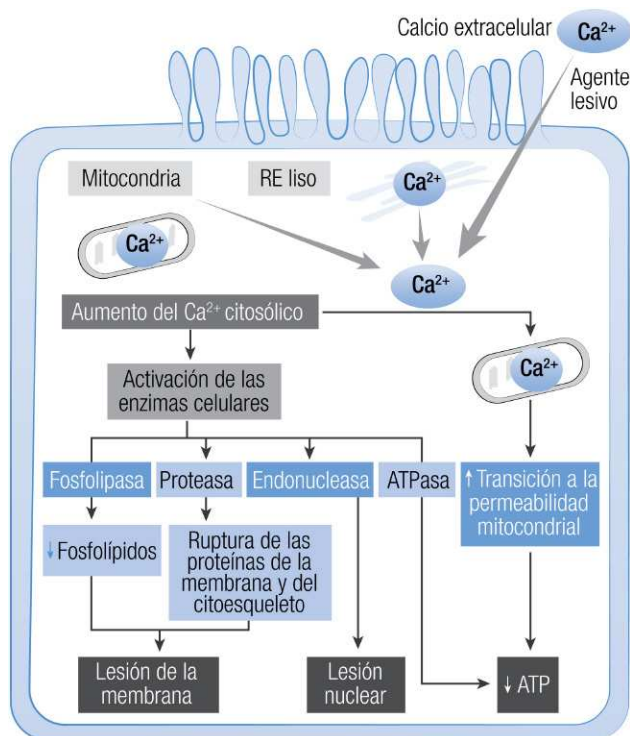
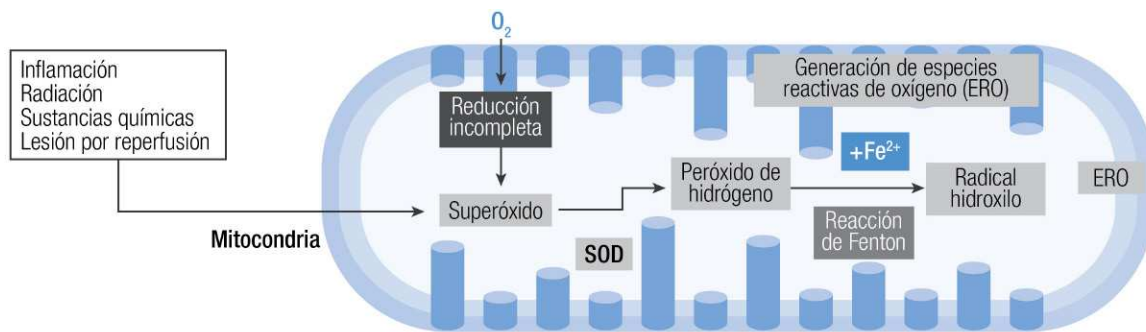


FIGURA 5-6

Papel del incremento del calcio citosólico en las lesiones celulares.



Efectos patológicos de las ERO: lesión y muerte celular

Las ERO reaccionan (oxidán) con:

- Ácidos grasos: generación de peroxidación de lípidos-rotura de la membrana celular y de los orgánulos
- Proteínas: pérdida de la actividad enzimática, plegamiento anormal
- ADN: mutaciones, rupturas

Eliminación de radicales libres (RL)

Mecanismos antioxidantes:

- Superóxido dismutasa (SOD), en las mitocondrias, convierte superóxido (O_2^-) $\rightarrow$ peróxido de hidrógeno (H_2O_2)
- Glutatión-peroxidasa, en las mitocondrias convierte hidroxilo (OH^-) $\rightarrow$ $H_2O_2 \rightarrow H_2O + O_2$
- Catalasa en los peroxisomas convierte $H_2O_2 \rightarrow H_2O + O_2$

FIGURA 5-7

Especies reactivas de oxígeno y papel que desempeñan los radicales libres en la lesión celular.

Los efectos patológicos más evidentes de los RL son daño en los lípidos de la membrana celular (conocido como «lipoperoxidación», que tiene como producto final el malondialdehído. La toxicidad de este producto se debe a su alta reactividad con proteínas y ADN para formar productos modificados de bases nitrogenadas, como la pirimidopurinona, que es altamente mutagénica y carcinogénica), lesiones del ADN y modificación oxidativa de las proteínas.¹⁴

y las mitocondrias. Esto determina que se formen **productos de degradación de los lípidos**, que tienen un efecto detergente sobre las membranas, cambios en la permeabilidad y alteraciones electrofisiológicas.

4. **Alteraciones del citoesqueleto:** son secundarias a las proteasas que se activan posteriormente a la

Defectos en la permeabilidad de la membrana

La pérdida de la permeabilidad de la membrana es un cambio que se observa en la mayoría de las lesiones celulares, exceptuando la apoptosis, donde el contenido intracelular se acompaña de restos de membrana celular que las recubren e impiden la activación de la respuesta inflamatoria. En los demás casos, las lesiones de la membrana afectan a las funciones y la integridad de todas las membranas de los organelos intracelulares. Los mecanismos de lesión de la membrana se pueden agrupar en cuatro puntos principales, que se exponen a continuación (fig. 5-8):

1. **ERO:** provocan lesión mediante la peroxidación lipídica, expuesta con anterioridad.
2. **Reducción de la síntesis de fosfolípidos:** es secundaria a un fallo de la función en las mitocondrias o hipoxia, puesto que ambos reducen el ATP y afectan a las actividades que requieren cantidades altas de energía. La disminución en la síntesis de fosfolípidos altera todas las membranas celulares.
3. **Aumento de la degradación de fosfolípidos:** seguramente se produce por la participación de las fosfolipasas endógenas, el aumento de calcio citosólico

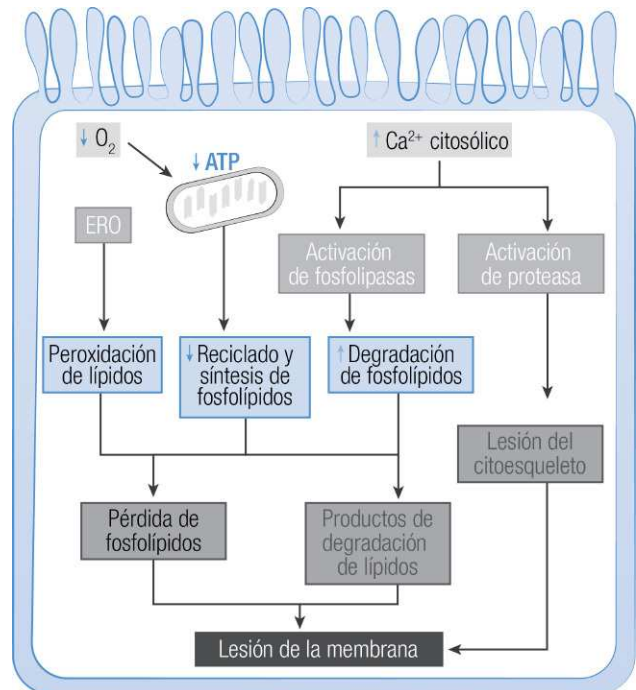
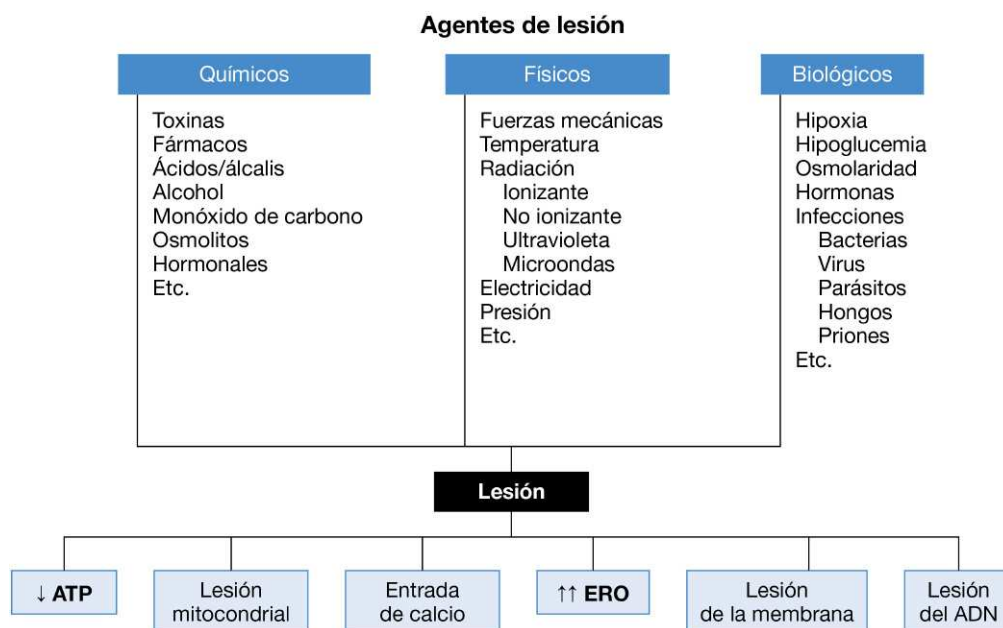


FIGURA 5-8

Mecanismos de daño en la membrana celular.

**FIGURA 5-9**

Principales agentes de lesión y mecanismos de daño involucrados. ADN, ácido desoxirribonucleico; ATP, trifosfato de adenosina; ERO, especies reactivas de oxígeno.

entrada de calcio en el citosol, causando lesiones específicas al anclaje celular. Cuando hay edema celular, estas lesiones condicionan la separación del citoesqueleto y la membrana celular, lo que en el miocardio causará estiramiento de las fibras y la posterior rotura en la pared.

Una vez lesionada la membrana (principalmente celular, mitocondrial y lisosómica), las consecuencias serán fatales, puesto que la célula se encuentra ahora en un «punto de no retorno» que la llevará a la apoptosis o a la necrosis, desenlace de un daño irreversible (muerte celular).

La lesión de la membrana celular y mitocondrial se ha comentado antes, por lo que únicamente se puntualiza el **daño a la membrana lisosómica**. Una vez alterada la membrana, el contenido de enzimas hacia el citoplasma activa hidrolasas ácidas con el pH intracelular ácido de la célula que ha sufrido un daño. Los lisosomas contienen abundantes enzimas, entre las que se encuentran ARNasas, ADNasas, fosfatasas, proteasas, glucosidasas y catepsinas, lo que permite la digestión de las proteínas, el ARN, el ADN y el glucógeno, entre otros, y desencadena la muerte celular por necrosis.^{1,2}

Daño al ADN y a las proteínas

En general, todas las células disponen de mecanismos para reparar los daños que se producen en el ADN o en las proteínas, pero, cuando estas lesiones son demasiado

graves para corregirlas, la célula inicia un programa de suicidio apoptótico.

El «punto de no retorno» celular es la fase donde las lesiones celulares reversibles se hacen irreversibles y la célula está destinada a morir tras la lesión. Dos situaciones que vuelven este «punto de no retorno» de interés especial en las lesiones celulares son la incapacidad de revertir la disfunción mitocondrial y las alteraciones de la membrana. Una vez que se llevan a cabo estos pasos de lesión y muerte celular, es posible medir en el suero algunas de las isoformas o enzimas, con el objetivo de valorar el estado de los tejidos lesionados.^{1,2}

En la [figura 5-9](#) se resumen los agentes de lesión, así como los mecanismos involucrados.

Bibliografía

- Kumar V, Abbas AK, eds. Patología estructural y funcional. Barcelona: Elsevier; 2015.
- Rubin R, Strayer DS. Patología. Fundamentos clínico-patológicos en medicina. 6.ª ed. Barcelona: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
- Mattson C. Pathophysiology, concepts of altered health states. 7.ª ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
- Alegre N. Reacción celular ante la radiación. Radiobiología 2001;1:9-11.
- Cabrera CM, López-Nevot MA. Efectos de la radiación ultravioleta (UV) en la inducción de mutaciones de p53 en tumores de piel. Oncología 2006;29(7):291-8.
- Oliu G, Nogué S, Miró O. Intoxicación por monóxido de carbono: claves fisiopatológicas para un buen tratamiento. Emergencias 2010;22:451-9.

7. Garza A, Chávez H, Vega R, Soto E. Mecanismos celulares y moleculares de la neurotoxicidad por plomo. *Salud Mental* 2005;28(2):48-58.
8. Swaran J. Arsenic-induced oxidative stress and its reversibility. *Free Radical Biology and Medicine* 2011;51(2):257-81.
9. Kazantzis G. Mercury exposure and early effects: an overview. *Med Lav* 2002;93(3):139-47.
10. Guzzi G. Molecular mechanisms triggered by mercury. *Toxicology* 2008;244:1.
11. Blum JL, Rosenblum LK, Grunig G, Beasley MB, Xiong JQ, Zelikoff JT. Short-term inhalation of cadmium oxide nanoparticles alters pulmonary dynamics associated with lung injury, inflammation, and repair in a mouse model. *Inhal Toxicol* 2014;26(1):48-58.
12. Keli J, Cruz Pereira CA, de Oliveira Faria T, Stefanon I, Padilha AS, Vassallo DV. Cadmium exposure induces vascular injury due to endothelial oxidative stress: the role of local angiotensin II and COX-2. *Free Radical Biology and Medicine* 2013;65:838-48.
13. Luis G, Hernández C, Rubio C, Frías I, Gutiérrez A, Hardisson A. Toxicología del asbesto. *Cuad Med Forense* 2009;15(57):207-13.
14. Gutiérrez J, Mondragón P, García-Ortiz L, et al. Breve descripción de los mecanismos moleculares de daño celular provocado por los radicales libres derivados de oxígeno y nitrógeno. *Rev Esp Med Quir* 2014;19:446-54.

Mecanismos celulares de adaptación

Ana Beatriz Palomar Llamas

INTRODUCCIÓN

La célula, al ser expuesta a condiciones estresantes o en las que se altera su integridad, se ve en la necesidad de sufrir cambios adaptativos, los cuales le permitirán su supervivencia y continuar con sus funciones normales; estos cambios permanecerán hasta que el factor estresante acabe, por lo que se dice que son reversibles. Los cambios van a estar mediados por diferentes mecanismos, los cuales variarán según el tipo de célula, sus requerimientos y características específicas.

En este capítulo se abordarán los diferentes mecanismos que sufre la célula para adaptarse al estímulo o al ambiente al que está siendo expuesta, cómo se lleva a cabo el proceso adaptativo, la señalización celular mediada por mensajeros químicos, los receptores implicados y el porqué de tales cambios celulares.

CONCEPTO

Se llama «mecanismos de adaptación celular» a la respuesta que tienen las células tras ser expuestas a sobrecargas fisiológicas, a factores patológicos o a factores que generen estrés en ellas (fig. 6-1). Los cambios generados por la célula permanecerán según el tipo de agresión y el tiempo que perdure; si el estímulo finaliza, la célula regresará a sus condiciones normales y alcanzará su equilibrio; estos cambios se denominan «reversibles»; si, por el contrario, no cesa y sobrepasa la resistencia de la célula, se producirá daño celular irreversible.

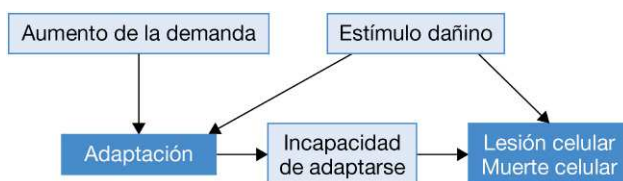


FIGURA 6-1

Respuesta celular ante estímulos y su consecuencia.

Existen diferentes tipos de mecanismos de adaptación celular, como la **hipertrofia**, caracterizada por el aumento de la estructura celular y, por consiguiente, también el aumento del volumen del órgano al cual pertenece la célula; la **hiperplasia**, en la cual el número de células aumenta, por lo que el aspecto de la masa puede verse también aumentado; la **atrofia**, en la que la masa celular disminuye, y, en consecuencia, también el órgano o tejido cambia en tamaño, y la **metaplasia**, en la cual las células se diferencian en otro tipo celular, debido a que este tipo de células pueden ser suficientemente sensibles para resistir el estrés al que se ven expuestas, por lo que son sustituidas por otra especie celular que sea más resistente.

SEÑALIZACIÓN CELULAR PARA ADAPTARSE AL MEDIO

Cuando las células se encuentran expuestas a requerimientos extra para sobrellevar su equilibrio, llevan a cabo la señalización celular (fisiológica) en la que se comunicarán entre ellas para que se lleve a cabo la adaptación celular, respondiendo ante las necesidades. Existen gran variedad de posibles respuestas celulares totalmente específicas según su función: secreción de hormonas, secreción de anticuerpos, impulsos nerviosos, absorción de nutrientes por el epitelio intestinal, etc. Para llevar a cabo este proceso, existe la señalización celular, la cual permite la regulación de todos los procesos celulares de nuestro organismo, tomando un papel primordial para mantener la homeostasis.

Primeramente, la **célula emisora** (capaz de reconocer el ambiente exterior) será la encargada de **secretar señales químicas (ligandos)** al exterior celular; estos ligandos (iones, aminoácidos, azúcares, nucleótidos, péptidos, hormonas y señales físicas) pueden recorrer distancias largas o cortas según sea el lugar donde se encuentre la **célula diana**, la cual responderá a la señal. El ligando se unirá con la célula diana mediante el **receptor** (proteínas de membrana) que posee dicha célula, el cual será específico. A partir de esta unión, se iniciará una respuesta celular determinada (fig. 6-2).

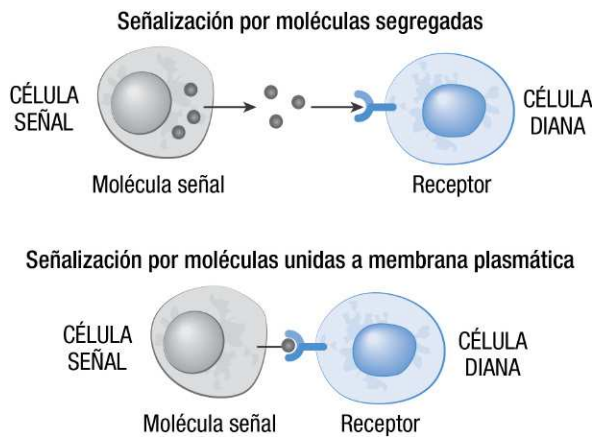


FIGURA 6-2

Señalización celular y sus componentes principales. En esta imagen se esquematiza el funcionamiento generalizado de la señalización. La célula emisora secreta al exterior moléculas, o «ligandos», que viajarán hasta llegar donde se encuentra la célula diana.

La manera en que la unión ligando-receptor responde a la señal es mediante el proceso de **transducción de señales**; es aquí donde se generará una nueva señal, pero a nivel intracelular (segundos mensajeros), y donde se regularán diferentes proteínas, las cuales son encargadas de generar la respuesta celular.¹ Los segundos mensajeros, ya dentro de la célula, modifican la actividad, la localización o las interacciones entre proteínas celulares (controlando así el metabolismo o la función del citoesqueleto, por ejemplo) y también regulan la expresión génica, promoviendo una respuesta celular específica e integrada.

La respuesta celular tiene cuatro mecanismos diferentes en cualquier tipo de célula:

1. **Proliferación:** las proteínas que constituyen el estímulo o señal extracelular que le indica a una célula que entre en proliferación, conocidas como «factores de crecimiento» (también llamados «citocinas»), son producidas por el organismo, y su actividad no se ve limitada solo a la proliferación, sino que también abarca la diferenciación celular. Para que se lleve a cabo su función, se necesita que la célula diana exprese los receptores de membrana particulares para cada factor de crecimiento diferente.²
2. **Diferenciación:** este proceso se ejecuta debido a las necesidades de cada tejido u órgano específico, el cual es resistente para llevar a cabo las funciones necesarias de su entorno. Conlleva la síntesis de diferentes tipos de proteínas; estas conducirán a regular mecanismos de diferenciación estructural en la célula haciéndola más específica y diferente, cambiando por completo su morfología (fig. 6-3).
3. **Supervivencia:** quienes median el proceso de supervivencia son los factores de crecimiento; cuando la célula no recibe señales químicas, como son estos,

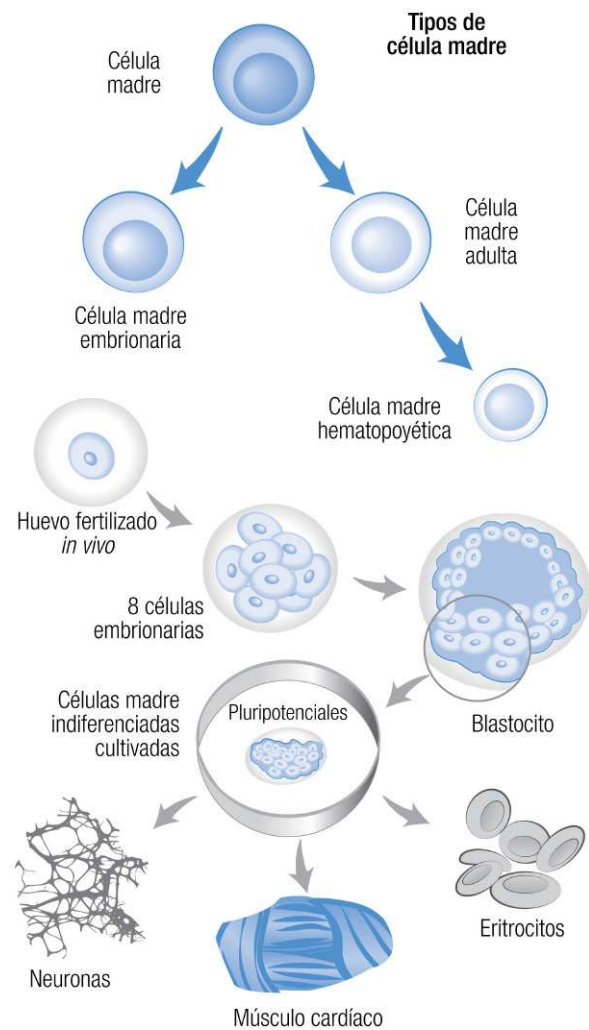


FIGURA 6-3

Diferenciación celular. A partir de las células madre, se deriva cada tipo celular, especializado según sus características particulares.

muere. Estos factores regularán la proliferación, la diferenciación, la supervivencia y la apoptosis, creando así un amplio número de beneficios homeostáticos en función de la célula.¹

4. **Apoptosis:** la apoptosis es la muerte celular organizada. Como se ha mencionado anteriormente, la nula recepción de factores de crecimiento lleva a la apoptosis, y no solo se asocia a esto, sino también al estímulo de otro tipo de señales.¹

HIPERTROFIA

La hipertrofia es conocida como el «aumento del tamaño del tejido celular», debido al crecimiento de los organelos de la célula.

Este mecanismo puede ser fisiológico o patológico. La hipertrofia fisiológica se produce cuando se

incrementan los requerimientos de algún órgano específico, con la intención de readaptarse y sostener el equilibrio; por ejemplo, la hipertrofia muscular debida al ejercicio, ya que someter al músculo a una sobrecarga mecánica induce un desequilibrio que activa el transporte de aminoácidos al interior de las células musculares y que tiene como consecuencia el incremento de la síntesis de las proteínas contráctiles actina y miosina. Es decir, la tensión mecánica se considera la causa del inicio de una cascada de señalización celular que tiene como consecuencia la hipertrofia muscular.³

Dentro de la hipertrofia patológica, tenemos la hipertrofia del miocardio; en este mecanismo surgen una variedad de estímulos, como el estiramiento del miocardio, el cual se produce por un aumento de la carga hemodinámica o la liberación de factores humorales circulantes o procedentes de las mismas células (autocrinos o paracrinos) que, mediante la activación de señales intracelulares, promoverán el aumento del tamaño de los miocitos a expensas de la formación de sarcómeros.^{4,5}

Recientes estudios mencionan la importancia de NADPH oxidasas (Nox) en la hipertrofia. Estas son proteínas transmembrana dedicadas a la producción de especies reactivas de oxígeno, incluidos el superóxido y el peróxido de hidrógeno, mediante la transferencia de electrones de la enzima NAD(P)H para el oxígeno molecular. Nox2 y Nox4 se expresan en el corazón y juegan un papel importante en la mediación del estrés oxidativo bajo períodos de estrés. Nox2 se localiza principalmente en la membrana plasmática, mientras que Nox4 se encuentra sobre todo en las membranas intracelulares, en las mitocondrias, en el retículo endoplásmico o en el núcleo. Aunque Nox2 desempeña un papel importante en la mediación de la angiotensina II inducida por la hipertrofia cardíaca, Nox4 media la hipertrofia cardíaca y la insuficiencia cardíaca en respuesta a la sobrecarga de presión.⁶

HIPERPLASIA

Se conoce como «hiperplasia» el mecanismo de adaptación en el que se produce una mayor proliferación celular, dando como resultado el aumento del tamaño del tejido al que pertenecen las células afectadas. Regularmente se origina debido a señales como hormonas.

Este mecanismo adaptativo puede ser tanto fisiológico como patológico y se da principalmente en tejidos, donde su estirpe celular es muy activa mitóticamente.

Como mencionamos anteriormente, en este mecanismo está ampliamente ligado el factor de crecimiento, que sirve como señal para que la célula entre en mitosis más rápidamente y, en consecuencia, aumenten las células

de este tejido, cumpliendo los requerimientos para sobrevivir.

ATROFIA

Las células, al no tener ningún tipo de actividad, y disminuir su metabolismo y requerimientos, tienden a decrecer en tamaño, lo cual se conoce como «atrofia celular».

Un ejemplo claro de atrofia es la atrofia vaginal, la cual se presenta en pacientes geriátricas, y se caracteriza por paredes vaginales delgadas, pálidas, secas y, en ocasiones, inflamadas (en la vaginitis atrófica). Esto se debe a que las concentraciones normales de estrógenos premenopáusicos disminuyen durante el climaterio o después de la inducción de la menopausia, la vagina se acorta y estrecha, y algunos pliegues rugosos tienden a alisarse progresivamente.⁷ Otro tipo de atrofia la encontramos en el tejido muscular, debido a la inmovilización, la cual se asocia ampliamente con el estrés oxidativo y genera especies reactivas de oxígeno.⁸

METAPLASIA

El término «metaplasia» se refiere a un sinnúmero de transformaciones, como la transdiferenciación, la transdeterminación y, más recientemente, la reprogramación celular. La definición clásica de metaplasia es la conversión, durante la vida posnatal, de un tipo de célula diferenciada en otra.^{9,10}

Es posible que la aparición de un tipo de célula en un sitio «exterior» pudiera surgir a través de la colonización de un tejido con las células de un origen celular diferente. Solo las transformaciones celulares resultantes de cambios en el compromiso del desarrollo pueden ser consideradas «metaplasias verdaderas». La metaplasia histopatológica humana está casi siempre asociada con daño tisular y, por lo tanto, se plantea con más frecuencia en la regeneración de tejidos. Se ha observado que muchos casos de metaplasia predisponen al cáncer, por lo que son de gran importancia clínica. Algunos ejemplos de progresión del cáncer se pueden ver en metaplasias que ocurren entre los tejidos relacionados con el desarrollo del tracto gastrointestinal (fig. 6-4). Un ejemplo no relacionado con el cáncer es el hecho de que el intestino y el estómago surjan de las regiones adyacentes del endodermo durante el desarrollo.^{10,11}

En la figura 6-5 se esquematizan los diferentes estímulos nocivos a que puede ser expuesta la célula, los mecanismos en los que se traducen dichos estímulos y las posibles consecuencias, que pueden ser adaptativas en un inicio y, por tanto, reversibles; si la magnitud del estímulo nocivo es muy grande, o muy prolongada, la respuesta puede conducir a la apoptosis celular.

- Metaplasia intestinal
- Metaplasia escamosa

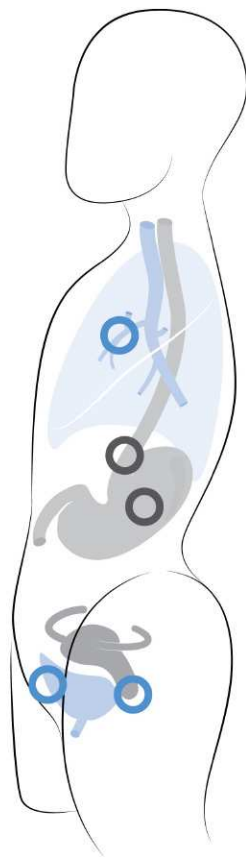


FIGURA 6-4

Vista anatómica de los sitios específicos de las metaplasias epiteliales y escamosas. Los sitios comunes para la metaplasia escamosa incluyen las vías respiratorias, la vejiga y el cuello uterino. En todos ellos, los epitelios ciliados, transitorios o glandulares se sustituyen por un epitelio escamoso en respuesta al consumo de tabaco, los cálculos urinarios y la acidificación del pH vaginal inducida por hormonas, respectivamente. Las metaplasias intestinales se observan en la parte inferior del esófago y en el estómago, y están asociadas con el reflujo ácido crónico y la infección por *H. pylori*, respectivamente. (Tomado de Herfs M, Hubert P, Delvenne P. *Epithelial metaplasia: adult stem cell reprogramming and [pre]neoplastic transformation mediated by inflammation?* Trends Mol Med. 2009;15[6]:245-53.)

48

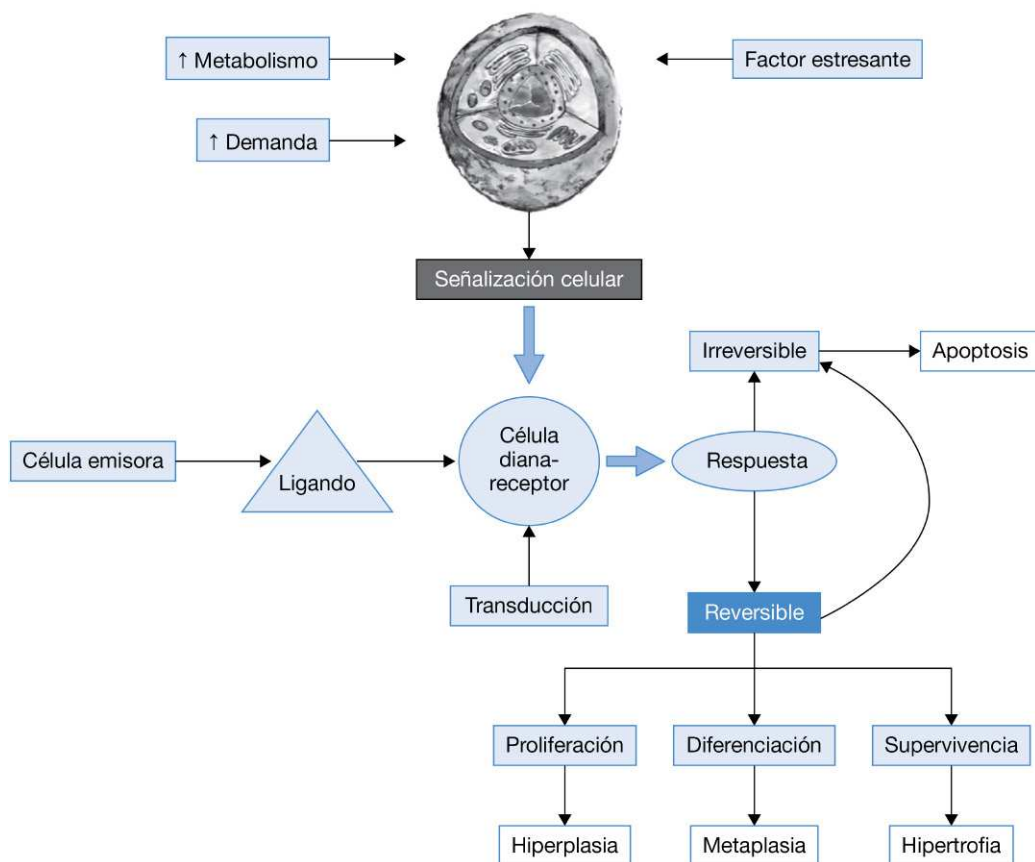


FIGURA 6-5

Principales mecanismos de adaptación celular ante diferentes estímulos fisiológicos y fisiopatológicos, y resultados de dicha respuesta.

Bibliografía

1. Feduchi E, Blasco I, Romero C, Yáñez E. Bioquímica, conceptos esenciales. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010.
2. Quezada M. El ciclo celular, sus alteraciones en el cáncer y cómo es regulado en células troncales embrionarias. *ContactoS* 2007;65:5-12. Disponible en: <http://www.izt.uam.mx/newpage/contactos/anterior/n65ne/celula.pdf> [consultado el 23 de julio de 2013].
3. Hernández J, Marín P, Herrero A. Revisión de los procesos de hipertrofia muscular inducida por el entrenamiento de fuerza oclusivo. *Revista Andaluza de Medicina del Deporte* 2011;4(4):152-7.
4. Ennis I, Escudero E. Hipertrofia Cardíaca. En: de la Serna F, Cingolani H, eds. *Tratado de Cardiología*. Buenos Aires: Federación Argentina de Cardiología; 2009. p. 1-29. Disponible en: http://www.fac.org.ar/1/publicaciones/libros/tratfac/hta_01/hipertrofia.pdf [consultado el 25 de julio de 2013].
5. Kerkela R, Woulfe K, Force T. Glycogen synthase kinase-3 α —Actively inhibiting hypertrophy. *Trends Cardiovasc Med* 2007;13(7):91-6.
6. Maejima Y, Kuroda J, Matsushima S, Ago T, Sadoshima J. Regulation of myocardial growth and death by NADPH oxidase. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 2010;50(1):408-16.
7. Sociedad Norteamericana de Menopausia. El papel del tratamiento de la atrofia vaginal con estrógenos vaginales locales en las mujeres posmenopáusicas: Consenso de 2007 de la Sociedad Norteamericana de Menopausia. *Revista del Climaterio* 2008;11(65):203-22.
8. Zhang P, Chen X, Fan M. Signaling mechanisms involved in disuse muscle atrophy. *Medical Hypotheses* 2007;69:310-21.
9. Burke ZD, Tosh D. Barrett's metaplasia as a paradigm for understanding the development of cancer. *Curr Opin Genet Dev* 2012;22:494-9.
10. Boroviak T, Nichols J. The birth of embryonic pluripotency. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2014;369(1657).
11. Iborra S, Sancho D. Signalling versatility following self and non-self sensing by myeloid C-type lectin receptors. *Immunobiology* 2014;220(2):175-84.

Página deliberadamente en blanco

PARTE

2

Fisiopatología de los síntomas y los signos

Página deliberadamente en blanco

SECCIÓN



Fisiopatología de los síntomas

Página deliberadamente en blanco

Dolor

Marcelo Heron Petri

INTRODUCCIÓN

Todo ser vivo debe ser capaz de detectar y reaccionar a estímulos externos tanto benéficos como nocivos. El dolor fisiológico es un importante mecanismo de reacción temprana que nos alerta de la presencia de estímulos dañinos en el entorno.

El dolor es la causa más frecuente de consulta médica e incapacidades laborales. Según la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP), el dolor se define como una sensación desagradable individual y subjetiva, debida a una experiencia emocional asociada con un daño tisular real o potencial descrita en términos de tal daño.^{1,2} Esta definición tuvo un cambio con respecto a la anterior, al incorporar dos nuevos conceptos: 1) el dolor no es considerado propiamente una experiencia puramente nociceptiva (sensorial), sino que también está constituido por otros componentes, tanto emocionales como conductuales, y 2) el dolor puede presentarse sin una causa somática que lo justifique. La percepción del dolor consta de un sistema neuronal sensitivo y vías nerviosas aferentes que responden a estímulos nociceptivos tisulares; la nocicepción puede estar influida por el resultado de una interacción de múltiples variables biológicas, psicológicas, sociales y culturales.³ Melzack considera que la interacción de todas esas variables determina un sistema funcional cerebral que ha denominado «neuromátrix» (fig. 7-1), que sería el responsable de dar las características subjetivas de esa percepción dolorosa.¹⁻⁴

CONCEPTO

Para entender la existencia de varios tipos de dolor, es necesario tener en cuenta que hay cuatro categorías que están vinculadas estrechamente: nocicepción, dolor, sufrimiento y conductas del dolor:

1. La **nocicepción** se refiere a los fenómenos biológicos a nivel celular, como la transducción, la transmisión, la modulación y la percepción, que se desencadenan por los estímulos nocivos sobre el organismo, antes de que esa información sea consciente. Aquí se incluyen aspectos como la actividad de los nociceptores,

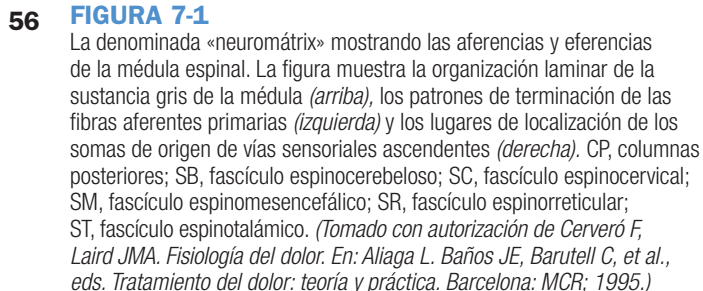
la transmisión de potenciales de acción y el funcionamiento de las diferentes sinapsis a lo largo de las vías ascendentes. Como ya se mencionó, hay que tener presente que no siempre la nocicepción da lugar a la percepción de dolor.

2. El **dolor** es la percepción subjetiva que el sujeto experimenta, con todos sus componentes sensoriales, emocionales, conductuales y discriminativos.
3. El **sufrimiento** es una reacción afectiva negativa inducida por varios estados psicológicos como dolor, miedo, ansiedad y estrés. No todo sufrimiento es causado por dolor.
4. Las **conductas de dolor** surgen como consecuencia del dolor y del sufrimiento, son aquellas cosas que el paciente hace o deja de hacer cuando hay una lesión tisular o causa iatrogénica.

El dolor agudo, también llamado «dolor rápido», se siente en cuestión de 0,1 s después de haber aplicado el estímulo correspondiente;^{5,6} es la consecuencia inmediata de la activación de los sistemas nociceptivos, generalmente se manifiesta después de una lesión tisular somática o visceral, es autolimitado y desaparece habitualmente con la lesión que lo originó, no debe durar más de 3 meses (tabla 7-1). Se trata de un dolor de naturaleza nociceptiva y que aparece por una estimulación química, mecánica o térmica de nociceptores específicos. Tiene una función de protección biológica al actuar como una señal de alarma del tejido lesionado.⁷

Las manifestaciones inmediatas del dolor agudo son las mismas que las de la reacción de alarma o del «reflejo de lucha o huida» debidas a las respuestas simpático-adrenérgicas del organismo, y las más reconocidas son la dilatación pupilar, la sudoración palmar, la conducta de escape y las vocalizaciones variadas (gritos, gimoteos, sollozos).⁸

El dolor crónico, también denominado «dolor lento», no posee una función protectora, puede considerarse en sí mismo una enfermedad y tiene una duración mayor de 3 meses. Generalmente, es un dolor con características patológicas, que puede persistir aun después de la curación de la lesión. Este tipo de dolor suele ser asociado a destrucción tisular. No es un proceso autolimitado,



También denominado «dolor normal» o «fisiológico», se produce como consecuencia de una lesión somática o visceral y en la mayoría de los individuos forma parte de la reacción normal frente a dicha lesión. El somático se caracteriza por ser un dolor bien localizado, circunscrito a la zona dañada, y que no suele acompañarse de reacciones vegetativas como náuseas, vómitos o diaforesis. El dolor visceral se origina por la lesión de los órganos internos; se caracteriza por ser difuso y extenderse a otros territorios alejados del órgano lesionado.^{8,9}

Agudo	Crónico
Síntoma	Enfermedad
Estimulación de vías nociceptivas	Puede persistir después de la lesión
Función protectora (señal de alarma)	Sin función protectora
De corta duración (menos de 1 mes)	Larga duración (de 3 a 6 meses)
Origen conocido (lesión tisular)	Origen incierto
Ansiedad, irritabilidad	Depresión y alteración del comportamiento

Este dolor normalmente es causado por el médico como consecuencia del tratamiento aplicado al paciente. Es más común en las afecciones oncológicas, por ejemplo. El dolor iatrogénico por irradiación es un dolor multifactorial en el que se implican el dolor producido por el tumor y sus metástasis, los tratamientos oncológicos y las

CUADRO 7-1 CAUSAS DE DOLOR**Neuropáticas**

Neuropatía diabética
Trastornos de los vasos sanguíneos periféricos y apoplejía
Infección por herpes
Traumatismo de médula espinal
Pinzamiento de un nervio
Dolor fantasma de un miembro

Cutáneas

Heridas de la piel o tejidos superficiales, como:

- Cortaduras
- Quemaduras
- Traumatismos
- Laceraciones

Musculares y articulares

Artrosis
Artritis reumatoide
Gota
Operación de espalda fallida
Hernia discal

Fracturas
Osteoporosis

Viscerales

Apendicitis
Pancreatitis
Cólico biliar
Isquemia cardíaca
Irritación del árbol traqueobronquial
Congestión pulmonar
Embolia pulmonar
Lesiones testiculares
Cólicos renales
Cólicos biliares
Dolor de trabajo de parto

Iatrogénicas

Cirugía
Radioterapia
Quimioterapia
Tumores
Cáncer

patologías asociadas. Por tanto, su tratamiento requiere medidas generales de soporte, tratamiento específico según la localización irradiada y tratamiento del dolor con anestésicos locales, así como analgésicos según la escala de la OMS.³ El dolor oncológico es causado por los diferentes tratamientos, tales como la cirugía, la radioterapia o la quimioterapia.¹⁴

En el [cuadro 7-1](#) se ejemplifican algunas causas de dolor.

FISIOPATOLOGÍA Y BASES ANATOMOFISIOLÓGICAS**Sistema nervioso periférico, nociceptores**

En la mayor parte de los órganos y sistemas del cuerpo existe un grupo especial de receptores sensoriales conocidos como «nociceptores». La característica esencial de un nociceptor es su capacidad para diferenciar entre estímulos inocuos y estímulos nocivos. Esto es debido al hecho de que los nociceptores son capaces de codificar la intensidad de un estímulo dentro del rango de intensidades nocivas, mientras que no responden o responden irregularmente a estímulos de intensidad baja, si bien el valor absoluto de las intensidades nocivas no es constante entre todos los tejidos, sino que depende del órgano inervado.¹⁵

Debido a su capacidad de responder a estímulos dolorosos, los nociceptores han sido llamados también «receptores del dolor», lo cual no es estrictamente correcto, ya que no todas las sensaciones dolorosas son debidas a la activación de este grupo de receptores, no toda estimulación de los nociceptores conlleva siempre la producción de una sensación dolorosa; por estos motivos es más correcto utilizar el término «nociceptores».¹⁶

Los nociceptores son las terminaciones periféricas de las fibras aferentes sensoriales primarias. En función de su localización, se distinguen tres grupos de nociceptores: 1) cutáneos; 2) viscerales, y 3) musculares y articulares,¹⁵ los cuales presentan tres propiedades fundamentales:¹⁵

1. Un alto umbral a la estimulación cutánea, es decir, se activan solo frente a estímulos nocivos intensos.
2. Capacidad para codificar de forma precisa la mayor o menor intensidad de los estímulos nocivos.
3. Falta de actividad espontánea en ausencia de un estímulo nocivo previo.

NOCICEPTORES CUTÁNEOS

Existen dos tipos fundamentales de nociceptores cutáneos en función de la velocidad de conducción de las fibras aferentes: los primeros son los nociceptores A-δ, que son las terminaciones sensoriales de fibras mielínicas de pequeño diámetro, con velocidades de conducción de entre 5 y 30 m/s, que responden casi exclusivamente a estímulos nocivos de tipo mecánico.¹⁶ Se localizan en las capas superficiales de la dermis, con ramificaciones que se extienden hasta la epidermis. Responden a estímulos mecánicos con umbrales mucho más altos que los de los mecanorreceptores de bajo umbral, cuya activación está relacionada con el tacto, responden especialmente al pinchazo y a los pellizcos aplicados a la piel, o a la penetración de objetos punzantes.

El segundo tipo de nociceptores se denominan «de tipo C» y son las terminaciones nerviosas de fibras aferentes amielínicas con velocidades de conducción inferiores a 1,5 m/s. Son simples terminaciones libres en la dermis y responden a estímulos nocivos mecánicos, térmicos o químicos.¹⁶ También se activan por sustancias liberadas por el daño tisular, como la bradicinina, la histamina, la

acetilcolina y los iones de potasio. Por su capacidad de respuesta a una gran variedad de estímulos nocivos, se han denominado «nociceptores polimodales». Existe un grupo particular de nociceptores denominados «silenciosos», que solo se activan tras la lesión tisular, y en estas condiciones responden frente a una gran variedad de estímulos.

NOCICEPTORES VISCERALES

Hay dos tipos: 1) nociceptores viscerales de elevado umbral, que responden únicamente a estímulos nociceptivos intensos y se encuentran en el corazón, el esófago, el sistema biliar, el intestino delgado, el colon, el uréter, la vejiga urinaria y el útero, y 2) nociceptores viscerales que pueden responder tanto a estímulos inocuos como nocivos, localizados en el corazón, el esófago, los testículos, el colon y la vejiga urinaria. El dolor agudo visceral, como por ejemplo el del cólico biliar, se inicia por la activación de los nociceptores de alto umbral. Sin embargo, una estimulación visceral más prolongada, como la originada por la hipoxia y la inflamación tisular, produce una sensibilización tanto de los nociceptores de alto umbral como de los receptores sensoriales no específicos.¹⁵ La mayor parte de los nociceptores viscerales son terminaciones libres de fibras aferentes amielínicas que participan en las sensaciones generadas por la isquemia cardíaca, la irritación del árbol traqueobronquial, la congestión y la embolia pulmonar, las lesiones testiculares, los cólicos renales y biliares, y en el dolor del trabajo de parto.^{7,17}

58

Todas estas terminaciones nerviosas no solo tienen una función receptora, sino que también son capaces de liberar neurotransmisores por «activación antidrómica», entre ellos encontramos la SP, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP, *calcitonin gene related peptide*) y el glutamato. Estas sustancias se liberan en la cercanía de los vasos sanguíneos de pequeño calibre e inducen vasodilatación y extravasación plasmática, con la aparición de edema.

Los nociceptores transforman, por tanto, estímulos locales químicos, mecánicos y térmicos en potenciales de acción que se transmiten mediante las fibras sensoriales aferentes primarias hacia el SNC.

NOCICEPTORES MUSCULARES Y ARTICULARES

Las fibras musculares presentan dos tipos de nociceptores: los A- δ , que forman parte del grupo III de fibras nerviosas, y los de tipo C, que pertenecen al grupo IV. Las fibras del grupo III responden a iones potasio, bradicinina, serotonina y a contracciones sostenidas del músculo. Las fibras del grupo IV responden a estímulos tales como la presión, el calor y la isquemia muscular.

Existen, además, fibras Ia, Ib y II situadas en los husos musculares, que detectan la contracción muscular y están implicadas en la regulación cardiovascular durante el ejercicio.

Las articulaciones están inervadas por fibras aferentes amielínicas del grupo IV y mielínicas del grupo III. Están localizadas en la cápsula articular, los ligamentos, el

periostio y la grasa articular, pero no en el cartílago. En función de su respuesta frente a la presión y los movimientos articulares, estos nociceptores se clasifican en cinco categorías:

1. De bajo umbral, que se activan por movimientos y presiones normales.
2. Iguales a los nociceptores viscerales.
3. De alto umbral, que se activan exclusivamente por movimientos-presiones que exceden el rango habitual de movimiento de la articulación.
4. De respuesta solo a presiones elevadas, pero no al movimiento.
5. Sin respuesta alguna a cualquier tipo de estímulo mecánico en una articulación normal («nociceptores silenciosos»).

Además, se estimulan en presencia de mediadores liberados por el daño tisular y pueden ser sensibilizados por la inflamación local de la articulación.⁸

Aferencias nociceptivas al sistema nervioso central (neuronas de primer orden)

Las fibras aferentes primarias que contienen los nociceptores periféricos tienen sus cuerpos celulares en los ganglios raquídeos, sus ramas centrales son alcanzadas por la médula espinal a través de las raíces dorsales y terminan en la sustancia gris del asta posterior.

La primera neurona de las vías de transmisión del dolor tiene una terminación en la periferia, el cuerpo en el ganglio raquídeo y la terminación central en el asta posterior de la médula espinal. También hay terminaciones centrales de las fibras sensoriales aferentes, que obtienen los patrones anatómicos de distribución en el asta posterior de la médula, ya que esta distribución depende de las propiedades funcionales de los nociceptores periféricos.

La localización anatómica de los distintos tipos de neuronas y de las terminaciones de las fibras aferentes en la médula espinal se ha establecido de forma convencional según el esquema laminar de Rexed (v. fig. 7-1). La sustancia gris está dividida en 10 láminas o capas: las seis primeras, de la I a la VI, forman el asta posterior de la médula espinal, aunque funcionalmente la lámina X, situada alrededor del canal central, también puede ser incluida. Las terminales centrales de la primera neurona siguen un patrón característico en función del tipo de nociceptor que contienen. Las fibras aferentes mielínicas de grueso calibre (A- β), que contienen a nivel periférico mecanorreceptores cutáneos de bajo umbral, terminan en las láminas III, IV y V (conjunto que forma el denominado «*nucleus proprius*»), y en la porción dorsal de la lámina VI.

Las fibras A- δ terminan fundamentalmente en las láminas I y V, mientras que las fibras de tipo C terminan casi exclusivamente en la lámina II, aunque algunas terminan en la zona ventral de la lámina I y en la zona dorsal de

la lámina III.¹⁷ Las fibras de los nociceptores musculares y articulares establecen sinapsis en las láminas I, V y VI, mientras que las fibras de los nociceptores C viscerales lo hacen en las láminas I, V y X, y algunas en la lámina V contralateral.⁷ Aparentemente, la lámina II o sustancia gelatinosa de Rolando recibe únicamente terminaciones de nociceptores cutáneos de fibras C7.

En resumen, las terminaciones centrales de la neurona de primer orden sensorial presentan una distribución anatómica en la médula espinal que es definida dependiendo de la localización del nociceptor, ya sea cutánea, visceral o musculoarticular.¹⁸

Neuronas nociceptivas de la médula espinal (neuronas de segundo orden)

La mayor parte de las neuronas nociceptivas de la médula espinal se encuentran situadas en las zonas donde terminan las fibras sensoriales aferentes primarias: láminas I, II, IV, VI y especialmente en la lámina V. Existen tres grupos de neuronas nociceptivas en función de las características de sus aferencias cutáneas:

1. De clase I: neuronas activadas exclusivamente por fibras aferentes de bajo umbral, también denominadas «mecanorreceptoras».
2. De clase II: neuronas activadas tanto por estímulos aferentes de bajo umbral como por aferencias nociceptivas; por este motivo, también se denominan «multirreceptoras» o «de amplio rango dinámico» (ARD).
3. De clase III: neuronas activadas exclusivamente por aferencias nociceptivas; también denominadas «nocirreceptoras» (NR) o «nociceptivas específicas».

NEURONAS DE CLASE II (ARD)

La mayoría de estas neuronas se encuentran en las capas profundas del asta posterior (IV, V y VI) y, en menor proporción, en las capas superficiales (I, II) de la médula espinal. Reciben aferencias excitatorias de numerosos tipos de receptores sensoriales cutáneos, musculares y viscerales. Son incapaces de distinguir entre estímulos inocuos y estímulos nocivos. Además, carecen de la capacidad de localización precisa de los estímulos periféricos, ya que poseen campos receptores muy amplios al recibir información de un elevado número de nociceptores. Poseen la propiedad de sensibilizarse frente a estímulos repetidos, a diferencia de las neuronas sensoriales (clase I), que tienden a desensibilizarse con la estimulación repetida.

NEURONAS DE CLASE III (NR)

Se encuentran en la lámina I y, en menor número, en la lámina V. Responden exclusivamente a la activación de aferencias nociceptivas, por lo que tienen un papel importante en la señalización del carácter nocivo de un estímulo. Poseen campos receptores limitados, por lo que participan en los procesos de localización fina de los estímulos periféricos nocivos.

INTERNEURONAS INTRÍNSECAS ESPINALES

En la sustancia gelatinosa de Rolando, se encuentran células que, por una parte, sinapsan con aferencias primarias tanto nociceptivas como no nociceptivas y, por otra, con neuronas de segundo orden situadas sobre todo en la lámina I. Habitualmente, estas interneuronas se inhiben por estímulos de elevada intensidad y, en cambio, se estimulan por el tacto. Aunque algunas participan en la transmisión excitatoria, en su mayoría parecen estar implicadas en la inhibición de otras neuronas nociceptivas.

Vías ascendentes (neuronas de segundo orden)

Algunos estudios de imagen funcional¹⁵ han demostrado un gran número de «vías ascendentes del dolor», cuya contribución particular a la transmisión dolorosa permanece en muchos casos aún por definir. Una gran proporción de las neuronas nociceptivas medulares envían sus axones a centros supraespinales, bulbares y talámicos, de los cuales los más importantes son el complejo medular reticular, el complejo reticular mesencefálico, la sustancia gris periacueductal (SGPA) y el núcleo ventroposterolateral del tálamo. La mayor parte de esta información nociceptiva se transmite por vías cruzadas ascendentes, situadas en la región anterolateral de la médula espinal (fig. 7-2), aunque existen fibras que ascienden ipsolateralmente. Los fascículos anatómicamente mejor definidos son el espinotalámico, el

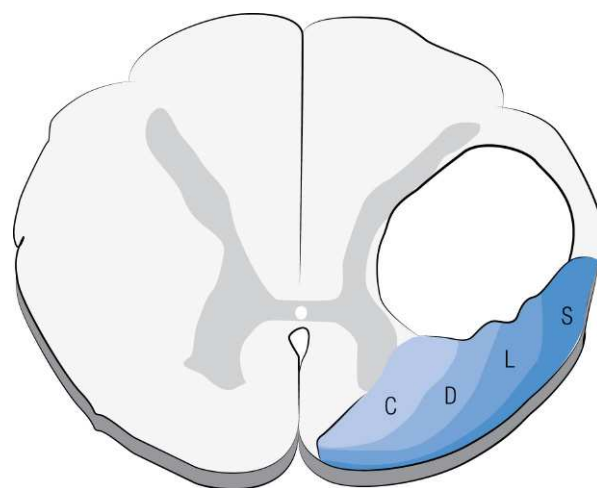


FIGURA 7-2

Distribución de las vías nociceptivas ascendentes en la región anterolateral de la médula, en función de la correlación de las pérdidas sensoriales con la localización de las transecciones. Se muestra la distribución somatotópica de los axones procedentes de los dermatomas sacros (S), lumbares (L), dorsales (D) y cervicales (C). (Modificado de Villanueva L, Nathan PW. Multiple pain pathways. En: Devor M, Rowbotham MC, Wiesenfeld-Hallin Z, eds. *Progress in Pain Research and Management*. Vol. 16. Seattle: IASP Press; 2000. p. 371-86.)

espinorreticular y el espinomesencefálico, aunque la mayor parte de vías espinales ascendentes contienen axones de neuronas nociceptivas.¹⁹

Las neuronas de las láminas profundas del asta posterior se proyectan sobre todo hacia el área reticular del mesencéfalo y otras áreas implicadas en respuestas motoras y somatosensoriales frente a los estímulos nociceptivos.

Otros fascículos implicados en la transmisión nociceptiva se sitúan en la sustancia blanca medular, el funículo dorsolateral con funciones antinociceptivas descendentes y las columnas dorsales especialmente relacionadas con el dolor de origen visceral.

La idea de los «tractos» o «fascículos» como vías medulares que transmiten unidireccionalmente los estímulos nociceptivos es un concepto clásico, ya que se ha visto que existen múltiples conexiones que, además, funcionan en muchas ocasiones en sentido bidireccional.

Mecanismos talamocorticales (neuronas de tercer orden)

La sensación de dolor comprende dos componentes distintos: el discriminativo-sensorial y el componente afectivo. Los elementos discriminativo-sensoriales están mediados principalmente por el complejo ventrobasal del tálamo y por la corteza somatosensorial; estas áreas poseen neuronas nociceptivas con características similares a las de la médula espinal, con propiedades que permiten clasificarlas dentro de las clases II y III, es decir, multirreceptoras y nocirreceptoras. El componente afectivo de las sensaciones dolorosas está mediado por núcleos talámicos mediales y por zonas de la corteza que incluyen las regiones prefrontales y, especialmente, la corteza supraorbitaria (fig. 7-3).

Aunque tradicionalmente se había considerado que la integración final de los componentes discriminativos, sensoriales y afectivos del dolor se hacía a nivel subcortical, sobre todo en el tálamo y núcleos diencefálicos subtalámicos, se ha podido demostrar que también existen centros corticales que participan en esta integración final, y la información modulada desde el tálamo hasta la corteza cerebral llega a través de las neuronas de tercer orden. Respecto al componente discriminativo-sensorial, una de las proyecciones más importantes parece ser la que va desde los núcleos del tálamo ventroposterior lateral (VPL) y ventroposterior inferior (VPI) hasta las áreas corticales S1 y S2, que a su vez están interconectadas con áreas visuales, auditivas, de aprendizaje y de memoria.¹⁹

Modulación endógena del dolor: neurotransmisores y sistemas neuromoduladores

Durante su transmisión, el estímulo nociceptivo puede ser modulado por numerosos mecanismos. Existen un

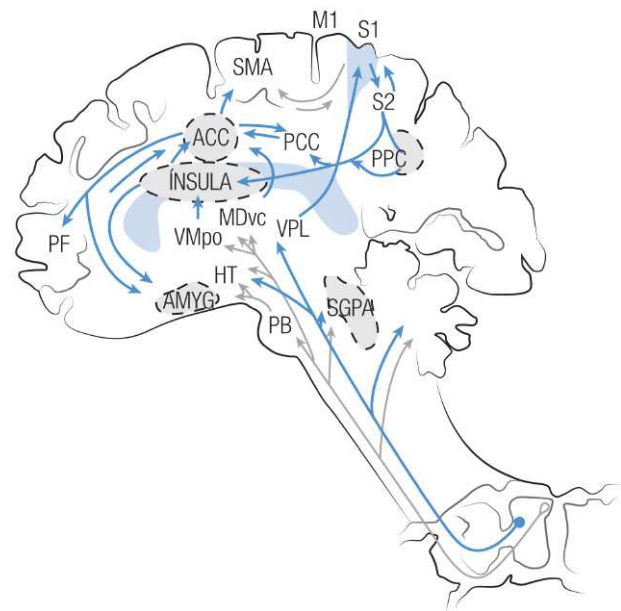


FIGURA 7-3

Vías ascendentes y estructuras subcorticales y corticales implicadas en la transmisión dolorosa. ACC, corteza cingulada anterior; AMYG, amígdala; HT, hipotálamo; MDvc, parte ventrocaudal del núcleo mediodorsal; PB, núcleo parabraquial de la protuberancia; PCC, corteza cingulada posterior; PF, corteza prefrontal; PPC, complejo parietal posterior; S1, S2, áreas somatosensoriales corticales; SGPA, sustancia gris periacueductal; SMA, área motora suplementaria; VMpo, parte ventromedial del complejo posterior; VPL, núcleo ventroposterior lateral. (Modificado de Price DD. *Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. Science* 2000;288:1769-72.)

gran número de mediadores químicos y sustancias transductoras implicados en el dolor, tanto a nivel periférico como en el SNC. La sensación final del dolor dependerá, por tanto, de la interacción entre estas sustancias. Para entender estas interacciones, es necesario tener conocimiento de los receptores, ya que su activación es necesaria para la acción de los transmisores y mediadores químicos. Aunque bajo el estímulo del mismo ligando, algunos receptores son excitadores y otros inhibidores, unos producen grandes cambios en la actividad neuronal mientras que otros producen cambios leves o moderados. La estimulación de receptores excitadores produce una activación neuronal que incrementa la liberación de transmisores y la excitabilidad neuronal.

Por el contrario, la estimulación de receptores inhibidores disminuye la actividad neuronal, reduciendo la liberación de transmisores y haciendo las neuronas menos excitables. Los receptores excitadores son claves en la generación de dolor y en su transmisión, mientras que la analgesia puede ser producida tanto por la activación de sistemas inhibitorios como por el bloqueo de los sistemas excitatorios. Por tanto, actualmente la transmisión del dolor ya no se contempla como un simple proceso de transmisión nerviosa, sino como el resultado de un equilibrio entre numerosos sistemas de transmisores,

tanto excitatorios como inhibitorios, tanto a nivel periférico como central, que convergen especialmente en la médula espinal. Una consecuencia de este complejo proceso es la distinta respuesta que muestra cada individuo frente a un mismo estímulo nociceptivo. Entre la activación de la membrana celular de la fibra sensorial y la integración cerebral de la información dolorosa, existe un procesamiento en el que participan numerosos mediadores químicos y procesos fisiológicos.

Neurobiología de la activación de los nociceptores

El daño tisular libera sustancias químicas con capacidad algogénica en el entorno inmediato de las terminaciones periféricas de los nociceptores. Estas sustancias son: iones (H^+ y K^+), neurotransmisores (serotonina y noradrenalina), citocinas, eicosanoides (prostaglandinas, leucotrienos), aminas (histamina), cininas (bradicinina) y péptidos (SP y CGRP). Algunas de estas sustancias excitan directamente la membrana del nociceptor C («polimodal»), mientras que otras modulan su sensibilidad nociceptiva mediante receptores³ (cuadro 7-2).

La activación y la inactivación de los nociceptores son dadas por la consecuencia de los flujos iónicos a través de sus membranas e implican cambios en la conductancia al sodio, potasio y calcio, cambios derivados de la apertura de canales asociados a receptores de membrana o al efecto sobre los mismos de la activación de cascadas de segundos mensajeros.

Con respecto a la activación de un nociceptor, hay que distinguir dos situaciones: la estimulación simple de un nociceptor no sensibilizado previamente y la estimulación de dicho nociceptor preestimulado por una «sopa inflamatoria» característica de procesos lesivos más duraderos. En el primer caso, la aplicación de un

estímulo (mecánico, térmico o químico) a un subtipo determinado de nociceptor induce la despolarización de la membrana del nociceptor y la generación de un potencial de acción hacia el asta dorsal y, posteriormente, hacia centros encefálicos. Si el estímulo es de una intensidad suficiente para causar dolor, pero no claramente lesivo, se producirá la percepción dolorosa, y el nociceptor recupera en breve tiempo su sensibilidad basal. En el segundo caso, de mayor trascendencia clínica, aparecen fenómenos de sensibilización e hiperalgesia periférica, que modifican el estado basal del nociceptor, alterando la respuesta habitual frente a un estímulo nociceptivo.²⁰

Estos son uno de los mediadores más conocidos implicados en la activación y la sensibilización de nociceptores.

HIDROGENIONES Y POTASIO

Los hidrogeniones y el potasio que aparecen en los exudados inflamatorios originan sobre ciertas neuronas sensoriales una despolarización rápida y mantenida, como consecuencia del aumento de la conductancia a Na^+ y Ca^{2+} . En ocasiones activan nociceptores silentes.²¹

SEROTONINA

La serotonina, o 5-hidroxitriptamina (5-HT), fue identificada inicialmente en el tracto gastrointestinal y posteriormente en el SNC, donde se observó que tiene un papel importante como neurotransmisor.

Actualmente, se han identificado tres subtipos principales de receptores serotoninérgicos: 5-HT₁, 5-HT₂ y 5-HT₃, con una distribución anatómica diferente. Los receptores 5-HT₁ se subdividen a su vez en A, B, C y D, y se localizan principalmente en el SNC (5-HT_{1A}, 5-HT_{1D}), las neuronas entéricas y los vasos sanguíneos. Los receptores 5-HT₂ se encuentran en el SNC, el músculo liso y las plaquetas, y los receptores 5-HT₃ están principalmente en el sistema nervioso periférico, sobre

CUADRO 7-2 MEDIADORES QUÍMICOS, TRANSMISORES Y OTROS FACTORES IMPLICADOS EN LA ACTIVACIÓN DE NOCICEPTORES DE FIBRAS NERVIOSAS PERIFÉRICAS C

Células inmunitarias

Citocinas
Enkefalinas
Endorfina

Agentes vasculares

Histamina
Óxido nítrico
Serotonina
Sustancia P

Lesión tisular

Bradicinina
Serotonina
 H^+ , K^+
Prostanoides

Factor de crecimiento nervioso

Factores neurogénicos

Neurocininas
Somatostatina
Galanina
CGRP

Estímulos mecánicos y térmicos

Sensores neuronales de sodio sensibles al voltaje

Noradrenalina
Prostanoides

CGRP, *calcitonin gene related peptide* (péptido relacionado con el gen de la calcitonina).

todo en las neuronas aferentes nociceptivas. Todos estos subtipos tienen, por tanto, un papel importante en la transmisión del dolor.²²

La serotonina interviene en los mecanismos del dolor por diversas vías. A nivel periférico, la lesión tisular produce liberación de 5-HT, facilitando la activación de nociceptores periféricos, sobre todo a través de la activación de receptores 5-HT₃ en fibras C. Los otros subtipos de receptores potencian la activación de otras fibras nerviosas frente a diversas sustancias químicas.¹⁸

ÓXIDO NÍTRICO

El óxido nítrico (NO) es un radical libre que actúa como mensajero en la mayoría de sistemas biológicos²² y está implicado en el proceso de la transmisión dolorosa, tanto a nivel periférico como central. El NO se comporta de forma parecida a un segundo mensajero, pero con la particularidad de ser soluble en medios lipídicos y acuosos, lo que le permite difundir rápidamente desde su lugar de síntesis hasta otras células de su entorno.

El NO se sintetiza durante la conversión del aminoácido L-arginina en L-citrulina, proceso que ocurre por la NO sintetasa (NOS). En los mamíferos, se han detectado tres isoformas de esta enzima, la NOS neuronal (nNOS) es la que está presente en mayor proporción en el sistema nervioso y, en menor medida, la NOS endotelial (eNOS).

La activación de la nNOS está favorecida por el incremento de Ca²⁺ intracelular y su unión a calmodulina, por otra parte, la activación de receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) incrementan los complejos Ca²⁺-calmodulina, con el incremento final en los niveles de NO. En sentido contrario existen inhibidores de la NOS, la mayoría de ellos son sustancias análogas a la L-arginina e interfieren en la captación celular de esta.²³

El NO incrementa la actividad hasta 200 veces de la enzima soluble guanilciclase (sGC), la cual convierte el trifosfato de guanosa (GTP, *guanosine triphosphate*) en el segundo mensajero monofosfato de guanosa cíclico (GMPc), el cual está implicado en diversos procesos celulares como los canales iónicos y la proteína cinasa. En el SNC, el NO influye en la liberación de diversos neurotransmisores (ácido γ -aminobutírico [GABA], serotonina, glutamato, acetilcolina y noradrenalina), aunque su significación aún no está bien establecida; también está implicado en fenómenos de plasticidad, como la potenciación o la inhibición neuronal de larga duración, y en la sensibilización de neuronas espinales.²⁴ En cambio, a nivel periférico, los resultados obtenidos de los estudios realizados son mucho más difíciles de evaluar, ya que varían en función del modelo animal y del tipo de estímulo aplicado; así, el NO parece poseer un efecto inflamatorio especialmente en lesiones articulares²⁵ y, en cambio, potencia la analgesia producida por la morfina periférica en procesos inflamatorios.

Actualmente, la función del NO en la transmisión dolorosa no está bien definida, pero se sabe que está implica-

do en la analgesia que se obtiene con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), opiáceos y anestésicos locales.²⁶

NORADRENALINA

Su acción es nula sobre los nociceptores intactos, en cambio, su papel es importante cuando entra en contacto con nociceptores lesionados, que expresan en sus membranas receptores α -adrenérgicos, cuya activación conduce a la excitación de los nervios lesionados o a la sensibilización de nociceptores a través de la síntesis de prostaglandina I₂.

HISTAMINA

Es liberada por diversos estímulos desde los mastocitos, originando vasodilatación y extravasación de plasma.

BRADICININA

Las cininas (bradiginina y otros péptidos relacionados) están implicadas en múltiples procesos fisiológicos, como el control de la presión arterial, la contracción y relajación del músculo liso, la respuesta inflamatoria, y en la nocicepción. La bradiginina es un péptido producido por la acción de proteasas tisulares y plasmáticas (calicreínas), tanto en el plasma como en los tejidos periféricos.

Los efectos más importantes están determinados por la activación de dos tipos distintos de receptores: B1 y B2; los B2 son los mejor caracterizados. Los receptores B1 están presentes en poca cantidad en tejidos normales, pero se expresan con rapidez por la acción de agentes proinflamatorios (lipopolisacáridos y citocinas).

La activación del nociceptor parece seguir la siguiente secuencia: acción sobre receptores B2 y activación de fosfolipasas C- β y A₂. La activación de la fosfolipasa C moviliza Ca²⁺ del retículo endoplásmico y abre canales para cationes, aumentando el Ca²⁺ intracelular y despolarizando la membrana del nociceptor. Además, la activación de la fosfolipasa A₂ conduce a la síntesis de eicosanoides (prostaglandinas E₂/I₂), citocinas (interleucina 6 [IL-6] e IL-8), productos celulares de los mastocitos (serotonina e histamina) y NO, lo que da idea de la importancia de las cininas en el desarrollo y mantenimiento de los procesos inflamatorio y nociceptivo.²⁷ La bradiginina y otras cininas son unos de los más potentes mediadores algogénicos endógenos, y actúan tanto activando directamente las fibras A- δ y C como facilitando la liberación de numerosos mediadores inflamatorios.

PROSTAGLANDINAS

Son sustancias derivadas del metabolismo del ácido araquidónico como productos de la actividad enzimática de la ciclooxigenasa (COX). En general, no activan directamente los nociceptores, pero juegan un papel importante en la sensibilización de los mismos a otros mediadores químicos como la bradiginina. Aumentan la liberación de péptidos por los aferentes primarios e incrementan la conductancia al Ca²⁺ en los terminales de las fibras C. Las presentes en los tejidos inflamados son las prostaglandinas E₂, D₂ e I₂.

LEUCOTRIENOS

Los leucotrienos son derivados del metabolismo del ácido araquidónico a través de la vía de la lipooxigenasa, contribuyen de forma indirecta a la sensibilización de nociceptores, al estimular la liberación por otras células de sustancias neuroactivas (p. ej., contribuyen a la síntesis de otros eicosanoides al inducir la expresión génica de macrófagos y basófilos). Los leucotrienos de por sí estimulan receptores propios capaces de incrementar el proceso inflamatorio; además, cuando se bloquean dichos receptores, la inflamación disminuye.

CITOCINAS

El factor de necrosis tumoral o los interferones, que son liberados por células fagocíticas y linfocitos, respectivamente, estimulan los nociceptores de forma indirecta al activar la síntesis y la liberación de prostaglandinas.

FACTOR DE CRECIMIENTO NERVIOSO

Es sintetizado y liberado por los tejidos inervados por el nociceptor. Su producción se eleva en tejidos inflamados, estimulando la liberación de diversos péptidos como la SP y el CGRP, los cuales a su vez, a través de la activación de mastocitos y la liberación de IL-1, pueden estimular la síntesis de factor de crecimiento nervioso (NGF). Además, el incremento de los niveles de NGF puede conducir a la sensibilización central e hiperalgesia, a través del aumento de la expresión de diversos neuropéptidos (SP y CGRP) en las células de los ganglios de la raíz dorsal y de la facilitación de la transmisión mediada por receptores NMDA en el asta posterior de la médula espinal.

OPIOIDES

Se ha demostrado la existencia de genes que codifican la aparición de receptores opioides en localizaciones periféricas: el ganglio de la raíz dorsal, las células endocrinas y el sistema inmunitario. En el sistema nervioso periférico, los receptores opioides se encuentran en las fibras sensoriales y simpáticas de la piel y las articulaciones, en el plexo submucoso del intestino, en la vejiga urinaria y en el deferente. Hay sistemas como el tracto digestivo que tienen receptores opioides en condiciones normales, pero en otras estructuras como la piel y las articulaciones solo se expresan los receptores opioides después de una lesión tisular y en presencia de inflamación. No se conoce con certeza si los receptores opioides en la periferia se expresan *de novo* o aumenta su expresión desde un estado basal (sensibilización). En fases tardías de la inflamación, se ha demostrado un transporte axonal de receptores opioides hacia las terminales sensoriales.

Los efectos antinociceptivos de los opioides en la periferia aparecen en la fase inicial de la inflamación. En esta fase, la inflamación produce una pérdida de continuidad en el perineuro, facilitando el acceso de agonistas a los receptores opioides, además, la acidosis local potencia la interacción del receptor opioide con la proteína G de membrana aumentando la eficacia de los opioides para

inhibir la adenilciclase. La consecuencia de todo ello es una disminución en la excitabilidad de la neurona primaria aferente.

SUSTANCIA P

La SP es un decapeptido perteneciente a la familia de las taquicinas, que también incluye a la neurocinina A y la neurocinina B. Estos péptidos tienen tres tipos de receptor: neurocinina 1 (NK-1), NK-2 y NK-3; la SP es el principal activador del receptor NK-1.²⁷ La liberación de SP por las terminales periféricas de los nociceptores activados por estímulos nociceptivos produce vasodilatación, aumento de la permeabilidad, activación de la actividad fagocítica de neutrófilos y macrófagos, aumento de la producción y liberación de mediadores inflamatorios y liberación de histamina por los mastocitos. Estos efectos contribuyen a la respuesta inflamatoria y a la sensibilización de nociceptores.^{20,28}

Resulta evidente que la activación de los nociceptores, sobre todo en presencia de inflamación, es el resultado de complejas interacciones con la participación de una gran variedad de mediadores químicos. Una consecuencia de estas interacciones es el fenómeno de la hiperalgesia periférica, desencadenante en muchas ocasiones de una hipersensibilidad central en la médula espinal, de ahí que el bloqueo o la reducción en la activación de los nociceptores en la periferia sean de gran importancia para prevenir alteraciones centrales y la aparición de cuadros de dolor crónico de difícil tratamiento.

Transmisión y modulación de la información nociceptiva en el sistema nervioso central

La información nociceptiva que llega a la médula espinal sufre un primer procesamiento por sistemas de circuitos espinales intrínsecos de control segmentario y descendentes (encefálico-espinales). Una vez procesada a nivel espinal, la información nocigénica accede a centros superiores, donde pone en marcha respuestas vegetativas, motoras y emocionales, y se hace consciente, en este camino esta información sufre modulaciones en diferentes «estaciones de relevo» que se corresponden con diversas áreas del SNC. Esta neuromodulación se lleva a cabo a través de la integración de distintos sistemas neurobiológicos.

A continuación, se describen los sistemas neurobiológicos implicados en la transmisión y la modulación de la información nociceptiva en el contexto de las distintas áreas del SNC.²⁹

AFERENCIAS PRIMARIAS EN EL ASTA POSTERIOR

Las neuronas sensoriales primarias transfieren información desde la periferia hacia el SNC, lo cual se lleva a cabo mediante la liberación de neurotransmisores a nivel medular. Estos neurotransmisores son de tres tipos: aminoácidos, trifosfato de adenosina (ATP, *adenosin triphosphate*) y neuropéptidos.

AMINOÁCIDOS EXCITATORIOS

Existen diversos aminoácidos que se comportan como neurotransmisores excitadores: glutamato, aspartato, ácido cisteico, ácido homocisteico y ácido *N*-acetilaspartilglutámico. El más implicado en la transmisión de información por las aferencias primarias es el *L*-glutamato, presente en el 45-70% de las neuronas de los ganglios de la raíz dorsal. El glutamato actúa como agonista de todos los subtipos de receptores para aminoácidos excitatorios definidos e implicados en la transmisión dolorosa,³⁰ NMDA y no-NMDA: ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-isoxazolpropiónico (AMPA)/kainato y metabotrópicos. Estos receptores se encuentran a nivel postsináptico en las neuronas del asta dorsal, especialmente en la sustancia gelatinosa, y, en el caso del receptor NMDA, se cree que es postsináptico respecto a una interneurona liberadora de glutamato³¹ (fig. 7-4).

La ocupación del receptor NMDA desencadena un incremento del Ca^{2+} intracelular y la activación de una serie de sistemas enzimáticos; el resultado final es una despolarización mantenida, en contraste con los recep-

tores no-NMDA, que son más rápidamente activados y originan una despolarización de corta duración. Actualmente, se cree que el glutamato es el neurotransmisor responsable de los potenciales postsinápticos excitadores rápidos (despolarización de decenas de milisegundos) generados en neuronas espinales tras la estimulación de determinadas aferencias primarias. La activación de receptores AMPA/kainato se produce por la estimulación de fibras de bajo umbral (no nociceptivas), mientras que la activación de receptores NMDA se origina por la estimulación de fibras nociceptivas A- δ y C.

TRIFOSFATO DE ADENOSINA

Está presente en una menor proporción en las aferencias primarias, y parece actuar como un neurotransmisor sináptico rápido.

NEUROPÉPTIDOS

El número de neurotransmisores peptídicos es muy amplio y crece día a día, los más estudiados son la SP y

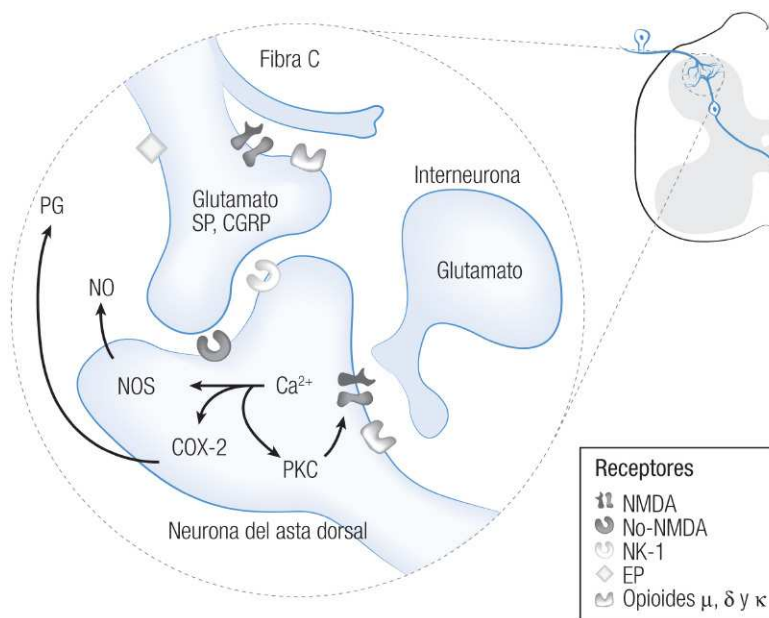


FIGURA 7-4

Organización de los sistemas del asta dorsal que contribuyen al procesamiento de la información nociceptiva. La actividad de las fibras C desencadena la liberación de diversos neuropéptidos (SP, CGRP) y aminoácidos excitatorios (glutamato). Las neuronas del asta dorsal contienen NO sintetasa (NOS), que libera NO durante su despolarización. Estos péptidos y aminoácidos actúan postsinápticamente en los receptores NK-1 y no-NMDA de las neuronas de segundo orden incrementando su excitabilidad. Además, esta activación de las fibras C interacciona con interneuronas presumiblemente en la lámina superior de la sustancia gelatinosa, desencadenando una liberación adicional de glutamato que interacciona con receptores NMDA. Todo ello produce un incremento del Ca^{2+} intracelular que conduce a la activación de fosfolipasa A_2 , formando ácido araquidónico y liberando prostanoideos. Asimismo, conduce a la formación de NO a través de la activación de la NOS presente en las fibras C de la aferencia primaria y en las neuronas de segundo orden del asta dorsal. Todos estos agentes difunden extracelularmente y facilitan la liberación de transmisores, tanto desde las aferencias primarias como desde las secundarias, ya sea por acción directa (NO) o interaccionando con receptores específicos (receptores para prostanoideos EP). La fosforilación de proteínas intracelulares potencia de forma adicional este aumento de sensibilidad. (Modificado de Yaskh TL, Hua XY, Kalcheva I, Nozaki-Taguchi N, Marsala M. The spinal biology in humans and animals of pain states generated by persistent small afferent input. Proc Natl Acad Sci USA 1999;96:7680-6. Copyright [1999] National Academy of Sciences, U.S.A.)

el CGRP; otros menos conocidos son la colecistocinina (CCK), la galanina y la somatostatina. En general, se consideran neurotransmisores sinápticos lentos (despolarización que persiste durante segundos o minutos), y su papel en la transmisión de la información sensorial es muy complejo, aunque entre otras funciones parecen modular a los aminoácidos excitatorios a nivel de las sinapsis primarias.

SUSTANCIA P

Fue el primer neuropéptido identificado y es el más estudiado. Como ya se ha expuesto, pertenece a la familia de las taquicinas, las cuales activan receptores específicos: NK-1, NK-2, NK-3; las acciones de la SP son mediadas por la activación de receptores NK-1. Las aferencias primarias que contienen SP se distribuyen ampliamente en zonas dorsales y ventrales de la médula espinal. Se postula que actúa como un neurotransmisor excitador lento potenciando los efectos excitadores del glutamato; sin embargo, algunas subpoblaciones de neuronas nociceptivas espinales resultan inhibidas por la SP, por lo que en ocasiones puede poseer una acción analgésica.

PÉPTIDO RELACIONADO CON EL GEN DE LA CALCITONINA

Es, posiblemente, el mejor ejemplo de péptido neuromodulador. Las terminaciones que lo contienen se concentran en las láminas I, II y V del asta dorsal y es liberado por estímulos nociceptivos térmicos, mecánicos y eléctricos. Aunque *per se* tiene efectos limitados, potencia el efecto de la SP; además, parece tener una acción reguladora sobre la liberación de glutamato por las aferencias primarias.

SOMATOSTATINA Y GALANINA

Al igual que la SP, estos neurotransmisores tienen efectos excitatorios pero también inhibitorios sobre la transmisión nociceptiva.

Sistemas endógenos de control del dolor

Son diversos los sistemas endógenos que desde centros supraespinales modulan la información aferente. El sistema de control descendente más estudiado es el que pone en conexión la SGPA y la formación reticular encefálica con el bulbo rostral ventromedial (BRVM) y el tegmento pontino dorsolateral, y, con estos últimos, las láminas superficiales del asta dorsal que contienen neuronas de proyección espinoencefálica.³¹

La activación de la SGPA por aminoácidos excitatorios, opioides y péptidos induce la activación de un flujo inhibitorio descendente bulboespinal. Las sustancias implicadas en esta regulación supraespinal son las comentadas a continuación.

PÉPTIDOS OPIOIDES

La SGPA contiene receptores opioides, sobre todo μ , y además contiene las tres familias de péptidos opioides

(encefalinas, dinorfinas y β -endorfinas); por este motivo, la estimulación eléctrica o la inyección de opioides en la SGPA produce una intensa analgesia. También el BRVM es muy sensible a la inyección de opioides, y muchas de sus neuronas contienen encefalina.

SEROTONINA

La vía serotoninérgica descendente más importante en relación con el control de la nocicepción nace en el BRVM y termina en las láminas I, II, V, VI y VII del asta dorsal. Aunque en general las influencias serotoninérgicas son inhibitorias, dependiendo del tipo de estímulo nociceptivo y del área considerada, pueden observarse respuestas excitadoras. A nivel supraespinal, este efecto inhibitorio se produce por activación de receptores 5-HT₂.

NORADRENALINA

Es el neurotransmisor del segundo gran sistema monoaminérgico descendente. Los cuerpos celulares de las neuronas noradrenérgicas se encuentran en los núcleos pontobulbares, el *locus coeruleus* y el núcleo *subcoeruleus*, y terminan en las láminas I, II, IV, VI y X. Sus acciones a nivel espinal son mediadas preferentemente por receptores α_2 , mientras que a nivel supraespinal lo son por α_1 y α_2 .

ÁCIDO γ -AMINOBUTÍRICO

Este neurotransmisor tiene una acción inhibitoria mediada por una hiperpolarización de membrana al activar receptores postsinápticos GABA-A y GABA-B, y al disminuir la liberación de neurotransmisores al activar receptores presinápticos GABA-B, de manera que juega un papel crucial en la prevención de la actividad excitadora del glutamato.³²

Plasticidad neuronal

El sistema somatosensorial sirve, en condiciones normales de funcionamiento, para alertar al individuo frente a un daño real o potencial. Sin embargo, después de una lesión periférica o nerviosa, con frecuencia se desarrolla un estado en el cual aparece una reducción en el umbral del dolor (alodinia), una respuesta aumentada al estímulo nocivo (hiperalgesia), un aumento en la duración de la respuesta frente a una estimulación breve (dolor persistente) y una extensión del dolor y de la hiperalgesia hacia tejidos no lesionados (dolor referido e hiperalgesia secundaria). Todos estos procesos patológicos persisten después de que haya desaparecido la lesión periférica. Los mecanismos periféricos como la sensibilización de los nociceptores contribuyen a las primeras fases del dolor patológico después de la agresión cuando la lesión tisular y la inflamación son prevalentes. Sin embargo, la persistencia del dolor patológico después de curar la lesión tisular se debe a cambios en la función del SNC, lo que se ha denominado «neuroplasticidad».^{33,34}

La idea de que una lesión o estímulo nociceptivo produce alteraciones en la función del SNC afectando la

sensibilidad dolorosa no es nueva,³⁵ pero las evidencias científicas de esta teoría son más recientes; así, Woolf fue el primero en aportar evidencias de que un estímulo periférico puede desencadenar un incremento sostenido de la excitabilidad central.^{34,35}

La plasticidad neuronal consiste en la capacidad de las neuronas para cambiar su función, su estructura o su perfil químico. Esto ocurre tanto en las neuronas primarias como en las neuronas del asta posterior, y se pueden distinguir tres fases o formas distintas de plasticidad: activación, modulación y modificación³⁶ (fig. 7-5).

ACTIVACIÓN

En condiciones que podemos denominar «fisiológicas», el dolor se inicia en las terminales periféricas (nociceptores) por la activación de los complejos formados por receptor-canal iónico, lo cual origina una corriente de despolarización en respuesta al estímulo nocivo, que puede ser químico, térmico o mecánico³⁵ (fig. 7-6). Esta despolarización, si es lo suficientemente intensa, origina un potencial de acción, que se propaga hacia el SNC, y origina la liberación de neurotransmisores en el asta posterior de la médula espinal.

Esta primera fase de plasticidad se manifiesta por un aumento progresivo en la respuesta frente a estímulos repetidos. Esto ocurre en dos localizaciones:

1. En los nociceptores: se produce una disminución en el umbral de activación, ya sea por cambios en los complejos receptor-canal iónico (fenómeno denominado «autosensibilización»), o por un aumento en la excitabilidad de la membrana terminal sin activación de los complejos receptor-canal (fenómeno denominado «heterosensibilización»).



FIGURA 7-5

Se ilustran las tres formas de plasticidad neuronal, con las principales modificaciones de cada fase y sus efectos en la transmisión dolorosa. (Modificado de Woolf CJ, Salter MW. Neuronal Plasticity: Increasing the Gain in Pain. *Science* 2000;288[5472]:1765-9.)

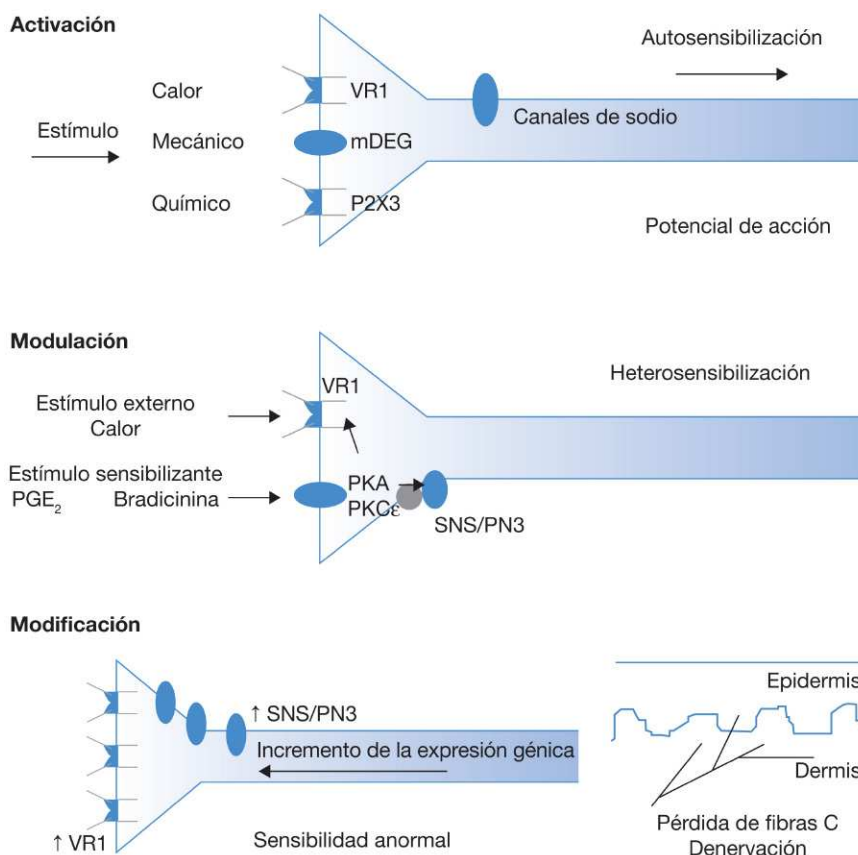
2. En el asta posterior de la médula espinal (*wind-up*): la activación de los nociceptores con estímulos de baja frecuencia origina potenciales de acción post-sinápticos rápidos (en las neuronas del asta posterior), los cuales tienen como función señalar el inicio, la duración, la intensidad y la localización del estímulo; mientras que estímulos de alta frecuencia, producidos por agresiones intensas o sostenidas, dan lugar a la coliberación de neuromoduladores (como glutamato) que originan potenciales de acción lentos (de más de 10 s de duración), los cuales se suman en el tiempo, fenómeno que es amplificado por la activación de receptores NMDA. Por otra parte, esta despolarización activa canales de calcio no selectivos, incrementando el Ca^{2+} intracelular, la excitabilidad neuronal y la duración del potencial de acción.³⁷ El resultado final es una amplificación (*wind-up*) del potencial de acción.

MODULACIÓN

En esta fase se producen cambios reversibles en la excitabilidad de las aferencias periféricas y en las neuronas del asta posterior, por la activación de cascadas intracelulares.

El principal responsable de este proceso es la fosforilación de los complejos receptor/canal iónico y/o proteínas reguladoras asociadas, que altera las propiedades de los canales tanto en las terminaciones periféricas como en las neuronas del asta posterior:³⁴

1. Modulación en los nociceptores (heterosensibilización): se produce una sensibilización por mediadores de la inflamación (prostaglandina E_2 , 5-HT, bradicinina, noradrenalina, adenosina) y factores neurotróficos (como el NGF), liberados por la lesión tisular o por células inflamatorias. La modulación es el resultado de la activación de cinasas intracelulares, proteína cinasa A (PKA) y proteína cinasa C (PKC) por la proteína G de membrana unida a los receptores. Estas cinasas fosforilan canales de sodio específicos (sensores neuronales de sodio sensibles al voltaje [SNS] y receptor vanilloide de tipo 1 [VR1]), incrementando la corriente de Na^{2+} durante la despolarización (v. fig. 7-6). Se ha observado que mediadores diferentes actúan en distintos receptores periféricos produciendo el mismo resultado, por lo que la inhibición de un solo tipo de mediador es insuficiente para eliminar de forma completa la sensibilización periférica.
2. Modulación en el asta posterior (sensibilización central): se produce también por una activación de las cascadas intracelulares que facilitan la transmisión sináptica excitatoria y disminuyen los fenómenos inhibitorios. Esto no solo ocurre en las sinapsis activadas (homosinápticas), sino también en las sinapsis adyacentes (heterosinápticas). Todo ello hace que estímulos habitualmente inocuos sean transmitidos como dolorosos y se produzca el

**FIGURA 7-6**

Plasticidad en las neuronas sensoriales primarias. Activación, modulación y modificación en los nociceptores periféricos. BC, receptor para bradicinina; EP, receptor para prostanoïdes; mDEG, receptor para estímulos mecánicos; PGE₂, prostaglandina E₂; PKA, proteína cinasa A; PKCε, proteína cinasa Cε; PN3, canal de sodio resistente a la tetrodotoxina; P2X3, receptor frente a estímulos químicos; SNS, sensor de sodio sensible al voltaje; VR1, receptor vanilloide de tipo 1, que responde a estímulos térmicos. (Modificado de Woolf CJ, Salter MW. *Neuronal Plasticity: Increasing the Gain in Pain*. *Science* 2000;288[5472]:1765-9.)

fenómeno de hiperalgesia secundaria (un aumento de la hipersensibilidad en zonas adyacentes a la lesionada).^{29,38}

POTENCIACIÓN

La potenciación homosináptica de receptores AMPA en el asta posterior se produce experimentalmente por estímulos de alta frecuencia (100 Hz) y breve duración, y depende de la activación de receptores NMDA. En cambio, la potenciación heterosináptica se inicia por estímulos de baja frecuencia (1 Hz), potenciando sinapsis no activadas, esta es una de las principales causas del aumento de los campos receptores. Así, siempre que existe una activación continuada de nociceptores C, se produce una sensibilización central, principalmente mediada por receptores NMDA; este es un componente de gran relevancia tanto en el dolor neuropático como en el inflamatorio.¹⁸ Esta implicación de los receptores NMDA es atribuible a dos mecanismos; en primer lugar, a una despolarización mantenida por la suma de potenciales lentos que llevan a la supresión del bloqueo por Mg²⁺ de los canales asociados a receptores NMDA, y, en segundo lugar, a la potenciación de la apertura de estos canales a través de la convergencia de distintas cascadas de la proteína G unida a los receptores (como receptores

NK-1, receptor EP para prostanoïdes, o glutamato metabotrópico [mGlu]). Un punto clave en la convergencia de la proteína G unida al receptor y la señal del receptor son las proteína cinasas que potencian las corrientes a través de los receptores NMDA, esto permite una mayor entrada de Ca²⁺, aumentando el Ca²⁺ intracelular, lo cual a su vez incrementa aún más la actividad de las proteína cinasas y activa a los receptores NMDA, originando un fenómeno de *feedback*, de gran trascendencia para el mantenimiento de la sensibilización de las neuronas centrales.³⁸

Otro aspecto importante en esta fase es la depresión de los mecanismos inhibitorios espinales. Esto ocurre principalmente en las sinapsis aferentes primarias en la sustancia gelatinosa.

MODIFICACIÓN

Modificaciones en la primera neurona

Existen factores de crecimiento neuronales, que en el adulto tienen un papel importante en el mantenimiento del fenotipo neuronal.³⁹ Su producción aumenta tras la inflamación y disminuye tras una lesión axonal periférica, dando lugar a alteraciones en la expresión de transmisores, neuromoduladores, canales iónicos, receptores y proteínas G de membrana.³⁴

Con la inflamación aumenta el transporte de receptores (VR1 y SNS) a la terminación periférica incrementando su sensibilidad, y, por otra parte, aumenta la síntesis de neuromoduladores como la SP y factores neurotróficos cerebrales.⁴⁰ Además de este incremento en la expresión génica, se inducen nuevos genes, de tal forma que fibras A (no nociceptivas) comienzan a producir SP y factores neurotróficos tras la inflamación (v. fig. 7-6). Tras una lesión nerviosa periférica, algunos de los cambios que se producen son contrarios a los aparecidos tras la inflamación, disminuyen la SP, el CGRP y los receptores VR1 y SNS; otras modificaciones son similares, como el aumento en factores neurotróficos cerebrales, y otras son específicas, como la disminución en receptores opiáceos.³⁵ Además, las lesiones nerviosas producen una pérdida de neuronas sensoriales, fenómeno que es mucho más intenso para las fibras C que para las fibras A, lo que da lugar a una reorganización central de fibras A, que crecen desde láminas profundas del asta posterior hasta láminas más superficiales, donde terminan normalmente las fibras C, dando lugar a nuevas sinapsis;⁴¹⁻⁴³ estas nuevas conexiones pueden ser una de las causas de que muchos dolores neuropáticos sean intratables.

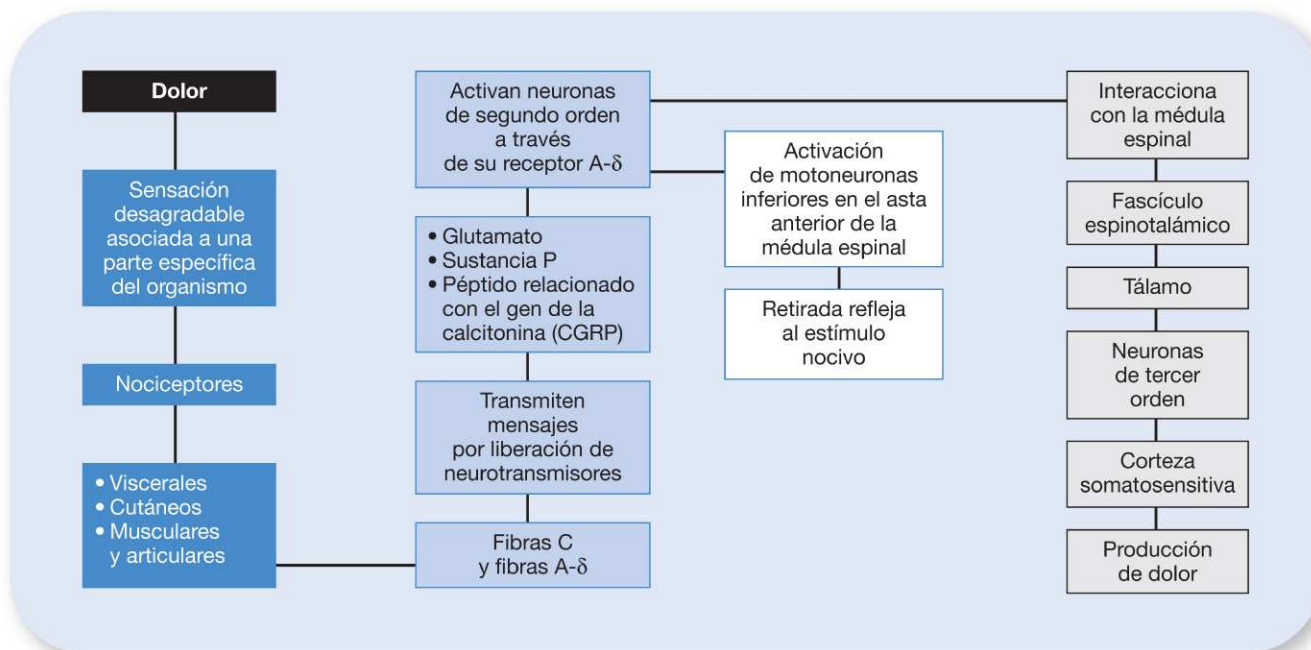
Modificaciones en las neuronas del asta posterior

Tanto la inflamación como la lesión nerviosa producen cambios de transcripción en las neuronas del asta

posterior. Estos incluyen cambios en receptores (NK-1, GABA-R), transmisores (GABA, dinorfinas, encefalinas) e inducción de la COX-2 en estas neuronas. Se han observado dos patrones de modificaciones centrales, en uno se produce (tras la inflamación periférica) un aumento en la expresión de receptores en las neuronas medulares para transmisores incrementados en las neuronas primarias;⁴¹ en el segundo se observa (tras la lesión nerviosa) una reducción en la inhibición, por una reducción en los transmisores, en los receptores o por una disminución de neuronas inhibitorias.²⁹

RESUMEN

El dolor se describe como una sensación desagradable asociada con una parte específica del organismo. Se produce por procesos que lesionan o pueden lesionar los tejidos. Estos estímulos se denominan «nocivos» y se detectan por receptores sensitivos específicos denominados «nociceptores». Los nociceptores se identifican como fibras C y A-δ. Por definición, los nociceptores responden selectivamente a estímulos nocivos. Estos nociceptores son terminaciones nerviosas libres, con cuerpos celulares en los ganglios de las raíces posteriores, y terminan en las capas superficiales del asta posterior de la médula espinal. Aquí transmiten mensajes por



MAPA CONCEPTUAL

Fisiopatología del dolor. Nociceptores, fibras y neurotransmisores, y vías del dolor.

liberación de neurotransmisores, como glutamato, SP y CGRP, entre otros.

Estos neurotransmisores del dolor activan la neurona de segundo orden a través de su receptor. La neurona de segundo orden cruza la médula espinal hacia el lado contralateral y asciende hacia el fascículo espinotalámico hasta que llega al tálamo. Desde aquí, se activa la neurona de tercer orden, viajando del tálamo a la corteza somatosensitiva, que permite la percepción del dolor. Debe mencionarse que, en la médula espinal, las neuronas de segundo orden producen una activación directa de las motoneuronas inferiores en el asta anterior de la médula espinal, provocando una retirada refleja del estímulo nocivo. De forma análoga, existen interneuronas en la médula espinal que modulan la información del dolor entrante.

La hipersensibilidad dolorosa es una expresión de la plasticidad neuronal, la cual está determinada por los patrones de activación, modulación y modificación, que no son más que distintas fases de un proceso continuo de reacciones neuronales. Por tanto, el dolor no es un fenómeno pasivo de transferencia de una información nociceptiva desde la periferia hasta la corteza, sino un proceso activo generado parte en la periferia y parte en el SNC por múltiples cambios neuronales y de su entorno.

De todo lo conocido en la última década se deduce que el dolor ya no puede ser considerado más como una sensación, sino más bien como una experiencia sensorial y emocional en la que también participan aspectos sociales, como la educación, los factores culturales o las expectativas. Dada su complejidad, se ha sugerido que también podría aplicarse el modelo biopsicosocial para explicarlo, lo que conlleva la aceptación de que el tratamiento adecuado en los casos más complejos debería ser multimodal para poder influir en los diferentes mecanismos implicados.

Bibliografía

- Vanderah TW. Fisiopatología del dolor. *Med Clin N Am* 2007; 91:1-12.
- Cerveró F, Laird JMA. Fisiología del dolor. En: Aliaga L, Baños JE, Barutell C, eds. Tratamiento del dolor: teoría y práctica. Barcelona: MCR; 1995.
- Puebla Díaz F. Tipos de dolor y escala terapéutica de la OMS. *Dolor iatrogénico. Oncología* 2005;28(3):139-43.
- Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: A new theory. *Science* 1965;150(3699):971-9.
- Dickenson AH. Pharmacology of pain transmission and control. En: Gebhart GF, Hammond DL, Jensen T, eds. Proceedings of the 8th World Congress on Pain, Progress in Pain Research and Management. Seattle: IASP Press; 1996. p. 113-21.
- Zeilhofer HU, Wildner H, Yébenes GE. Fast synaptic inhibition in spinal sensory processing and pain control. *Physiol Rev* 2012;92(1):193-235.
- Hall EJ, ed. Guyton y Hall. Tratado de Fisiología Médica. 13.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2016.
- De Lille Fuentes R. Di no al dolor inútil. *Rev Mex Anest (México)* 2010;33(Supl. 1): S-215-9.
- DeLeo JA. Basic science of pain. *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88(Suppl. 2):58-62.
- Yang H, Antoine DJ, Andersson U, Tracey KJ. The many faces of HMGB1: molecular structure-functional activity in inflammation, apoptosis, and chemotaxis. *J Leukoc Biol* 2013;93(6):865-73.
- Fornasari D. Pain mechanisms in patients with chronic pain. *Clin Drug Investig* 2012;32(Suppl. 1):45-52.
- Cervero F, Meyer RA, Campbell JN. A psychophysical study of secondary hyperalgesia: evidence for increased pain to input to nociceptores. *Pain* 1994;58:21-8.
- Kerstman E, Ahn S, Battu S, Tariq S, Graboys M. Neuropathic pain. *Handb Clin Neurol* 2013;110:175-87.
- Pérez C, Brady L, Halperin E, Schmidt-Ullrich R. Pain management. En: Kalapurakal JA, Thomas PRM, eds. Principles and practice of Radiation Oncology. 4.ª ed. Filadelfia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004. p. 2412-25.
- Cervero F, Laird J. Visceral pain. *Lancet* 1999;353:2145-8.
- Stucky CL, Gold MS, Zhang X. Mechanisms of pain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98(21):1184-6.
- Schaible HG, Richter F. Pathophysiology of pain. *Langenbecks Arch Surg* 2004;389(4):237-43.
- Staud R. Evidence of Involvement of Central Neural Mechanisms in Generating Fibromyalgia Pain. *Curr Rheumatol* 2002;4(4):299-305.
- Price DD. Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science* 2000;288:1769-72.
- D'Mello R, Dickenson AH. Spinal cord mechanisms of pain. *Br J Anaesthesia* 2008;101(1):8-16.
- Schaible HG, Grubb BD. Afferent and spinal mechanisms of joint pain. *Pain* 1993;55:5-54.
- Wood JN, Akopian AN, Cesare P, et al. The primary nociceptor: special functions, special receptors. En: Devor M, Rowbotham MC, Wiesenfeld-Hallin Z, eds. Progress in Pain Research and Management. Vol. 16. Seattle: IASP Press; 2000. p. 47-62.
- Szabo C. Physiological and pathophysiological roles of nitric oxide in the central nervous system. *Brain Res Bull* 1996;41: 131-41.
- Eisenach J. Update on spinal cord pharmacology of pain. *Acta Anesthesiol Scand Suppl* 1997;110:124-6.
- Anbar M, Gratt BM. The role of nitric oxide in the physiopathology of pain. *J Pain Sytom Manage* 1997;14:225-54.
- Janicki PK, Jeske-Janicka M. Relevance of nitric oxide in pain mechanisms and pain management. *Curr Rev Pain* 1998; 2(4):211-6.
- Calixto JB, Cabrini DA, Ferreira J, Campos MM. Kinins in pain and inflammation. *Pain* 2000;87:1-5.
- Bogen O, Alessandri-Haber N, Chu C, Gear RW, Levine JD. Generation of a Pain Memory in the Primary Afferent Nociceptor Triggered by PKC Activation of CPEB. *J Neuroscience* 2012;32(6):2018-26.
- Price DD. Central neural mechanisms that interrelate sensory and affective dimensions of pain. *Mol Interv* 2002;2(6): 392-403.
- Dickenson AH. NMDA receptor antagonists as analgesics. En: Fields HL, Liebeskind JC, eds. Pharmacological approaches to the treatment of chronic pain: new concepts and critical issues. Progress in pain research and management. Vol. 1. Seattle: IASP Press; 1994. p. 173-87.
- Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain* 2005;9:463-84.
- Alvares D, Fitzgerald M. Building blocks of pain: the regulation of key molecules in spinal sensory neurones during development and following peripheral axotomy. *Pain* 1999;6:S71-85.
- Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, Melzack R. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain* 1993;52:259-85.
- Sturge WA. The phenomena of angina pectoris and their bearing upon the theory of counter irritation. *Brain* 1883;5:492-510.
- Woolf CJ, Salter MW. Neuronal Plasticity: Increasing the Gain in Pain. *Science* 2000;288(5472):1765-9.

36. deGroot JF, Coggeshall RE, Carlton SM. The reorganization of mu opioid receptors in the rat dorsal horn following peripheral axotomy. *Neurosci Lett* 2000;233(2-3):113-6.
37. Reichling DB, Levine JD. The primary afferent nociceptor as pattern generator. *Pain* 1999;Suppl 6:103-9.
38. Morisset V, Nagy F. Ionic basis for plateau potentials in deep dorsal horn neurons of the rat spinal cord. *J Neurosci* 1999;19(17):7309-16.
39. Lu WY, Xiong ZG, Lei S, et al. G-protein-coupled recG-protein-coupled receptors act via protein kinase C and Src to regulate NMDA receptors. *Nat Neurosci* 1999;2(4):331-8.
40. Basbaum AI. Spinal mechanisms of acute and persistent pain. *Reg Anesth Pain Med* 1999;24:59-67.
41. Woolf CJ, Costigan M. Transcriptional and posttranslational plasticity and the generation of inflammatory pain. *Proc Natl Acad Sci* 1999;96(14):7723-30.
42. Kohama I, Ishikawa K, Kocsis JD. Synaptic reorganization in the substantia gelatinosa after peripheral nerve neuroma formation: aberrant innervation of lamina II neurons by Abeta afferents. *J Neurosci* 2000;20(4):1538-49.
43. Villanueva L, Nathan PW. Multiple pain pathways. En: Devor M, Rowbotham MC, Wiesenfeld-Hallin Z, eds. *Progress in Pain Research and Management*. Vol. 16. Seattle: IASP Press; 2000. p. 371-86.

Disnea

Laura S. Uribe Olivares y Raul A. Uribe Olivares

INTRODUCCIÓN

Una de las razones más frecuentes por las que los pacientes consultan al médico es la disnea. La disnea es la responsable de la discapacidad sustancial presente en millones de pacientes cada año.¹ Aunque existen diversas definiciones de disnea, esta es una simple percepción por parte del individuo, totalmente subjetiva. No es una observación clínica, ni tiene relación directa con algunas de las alteraciones funcionales que se presenten o pruebas de laboratorio dadas. La disnea es enteramente una interpretación del paciente resultante de la disminución de una respiración confortable.² Debido a que por sí misma la palabra no es utilizada por los pacientes, el médico interpreta los síntomas expresados verbalmente por el paciente y decide qué casos califica como disnea propiamente dicha y cuáles no.

Durante las últimas tres décadas, ha evolucionado el reconocimiento de la complejidad y la variabilidad de las sensaciones incómodas de la respiración. La disnea sigue siendo aún un tema tratado en artículos y libros de texto con una singular dimensión perceptiva.³

CONCEPTO

Existen diversas revisiones acerca de la definición de la disnea. El término «disnea» puede definirse como la sensación consciente y subjetiva de dificultad respiratoria o como la percepción desagradable de la respiración. De forma más objetiva, la disnea es conceptualizada por la American Thoracic Society (ATS) como «una experiencia subjetiva de malestar ocasionada por mecanismos respiratorios que engloban sensaciones cualitativamente distintas que varían en intensidad. Esta experiencia se origina a partir de interacciones entre múltiples factores fisiológicos, psicológicos, sociales y diversos factores ambientales, que pueden a su vez inducir respuestas fisiológicas y comportamientos secundarios».^{2,3} Esta definición ampliamente aceptada describe los aspectos multidimensionales y subjetivos de la disnea. La descripción de la disnea por parte del paciente es crucial, aunque la obtención de esta descripción puede ser difícil en las unidades de cuidados críticos. Con frecuencia el paciente

describe mal o con vaguedad la sensación de disnea y se define como fatiga, ahogo o falta de aire. La disnea puede ser influenciada por componentes fisiológicos, psicológicos, sociales, ambientales o situacionales; por lo tanto, las estrategias de tratamiento pueden abordar una amplia variedad de trastornos asociados, incluyendo ansiedad o depresión.⁴ La disnea se considera patológica cuando aparece en reposo o tras un grado de actividad que no debería producirla. Su intensidad es variable y depende de la subjetividad del paciente. Es una sensación de respiración dificultosa, trabajosa o desagradable. La palabra «desagradable» es importante en esta definición; la respiración trabajosa o dificultosa que se encuentra en los individuos sanos durante el ejercicio físico no se define como disnea porque es la esperable para el grado de esfuerzo. La mayoría de los científicos que estudian los mecanismos implicados en la disnea han aceptado que existen distintas formas de disnea, que difieren en la calidad de la experimentación del estado de disnea, los estímulos que la evocan y las vías aferentes que la favorecen. Existe una creciente, pero menos desarrollada, evidencia de que hay una dimensión afectiva y emocional acerca de la disnea que no depende del todo de la intensidad sensorial de la misma.^{1,5} El consenso presentado por la ATS diferencia también entre la sensación y la percepción de la disnea como entidades con un proceso fisiológico distinto. La sensación de disnea surge de la activación neuronal provocada por la estimulación de receptores eferentes, mientras que la percepción de disnea es la reacción constituida por la sensación. En consecuencia, la percepción de la disnea está controlada en las áreas corticales y límbicas del cerebro, mientras que la sensación de la disnea es producida por diversos mecanismos fisiológicos.⁶

BASES ANATOMOFISIOLÓGICAS

El control de la ventilación está estrechamente ligado a las demandas metabólicas del organismo y constituye la función homeostática principal del sistema respiratorio. Para lograr dicho estado, debe mantener la presión alveolar de oxígeno alta y el dióxido de carbono (CO₂) relativamente bajo para permitir la máxima carga de la

hemoglobina con oxígeno y la adecuada eliminación de CO_2 , controlando así la composición química de la sangre. Los pasos que permiten que el oxígeno llegue a la célula y el CO_2 se elimine de ella son los siguientes:⁷

1. Ventilación: implica el intercambio de aire entre la atmósfera y el pulmón.
2. Difusión e intercambio gaseoso (hematosis): implica el intercambio de oxígeno y CO_2 en la membrana alveolocapilar.
3. Transporte de oxígeno: implica a los factores determinantes en el transporte del oxígeno de los alvéolos pulmonares al resto de las células del organismo.
4. Intercambio gaseoso celular (extracción de oxígeno): implica el intercambio de oxígeno y CO_2 en el nivel celular.
5. Control central de la ventilación: implica la participación del sistema nervioso.

Estos procesos dependen de la adecuada ventilación alveolar, la cual está sujeta al correcto funcionamiento de la bomba toracopulmonar, de la vía aérea de conducción y de las vías aéreas de intercambio o respiratorias. La caja torácica contiene una estructura ósea que está constituida básicamente por la columna cervical y la torácica, la parrilla costal y el esternón. La conformación de las costillas y sus articulaciones con la columna y el esternón determinan que cuando las costillas suben (por tracción muscular) aumente el diámetro anteroposterior elevando el esternón y el transversal al abrir la articulación condrocostal. Las costillas que más se desplazan son de la III a la VII. Las costillas de la IX a la XII abren la base del tórax. Sin embargo, el mayor intercambio en el volumen del tórax se verifica por un aumento en el diámetro vertical generado por la tracción diafragmática. En la inspiración, el trabajo diafragmático (70%) es fundamental, los intercostales externos aportan el 30%, y los accesorios solo se utilizan en casos extremos.

En la dificultad respiratoria, el esfuerzo exagerado del diafragma y de los intercostales externos provoca un aumento muy marcado de la presión negativa intrapleural que hace «aspirar» el espacio intercostal hacia adentro en cada esfuerzo inspiratorio (tiraje intercostal). El uso de los músculos accesorios se evidencia por la contracción de los músculos del cuello. La gran flexibilidad de la pared torácica en los neonatos y los lactantes aumenta el trabajo respiratorio. Esta flexibilidad es atribuida a las costillas blandas y no calcificadas, las cuales se articulan con la columna vertebral y el esternón en ángulo recto. En el adulto, las costillas se articulan en ángulo agudo haciendo más eficiente la excursión de la pared torácica. El diafragma, aunque con ciertas desventajas, es el sostén principal de la ventilación en el neonato. Proporcionalmente tiene menos fibras musculares tipo I (oxidativas lentas) que el diafragma de los niños mayores de 2 años, por lo que su mecanismo de contracción es menos eficiente y se fatiga más rápidamente. Los músculos espiratorios (para el caso de la espiración activa) son los intercostales internos, que funcionan más como

asistentes que como espiratorios —especialmente en la tos—, y la prensa abdominal (recto, oblicuos y transversos del abdomen).⁵⁻⁷

Movimientos ventilatorios: inspiración y espiración

Para desplazar cierto volumen de aire hay que generar un gradiente de presión; es decir, mayor presión en un extremo del circuito (el atmosférico) y menor en el otro extremo (el alveolar). Las opciones posibles para lograrlo son:⁷

- **Aumentar la presión en la boca:** los gases en el exterior se encuentran a la presión atmosférica, que, a nivel del mar, es de 760 mmHg. En condiciones normales, cuando todos los músculos del aparato respiratorio se encuentran en reposo (esto es, al final de la espiración pasiva, o punto de equilibrio del sistema respiratorio), la presión alveolar es igual a la atmosférica, es decir, también se encuentra a 760 mmHg (es común utilizar los 760 mmHg como 0, «cero», de referencia). Por lo tanto, al final de la espiración pasiva, la presión en el nivel de la boca y la alveolar es la misma. Cualquier mecanismo que desplace un volumen gaseoso generando presión en la boca por encima del valor cero se denomina «ventilación con presión positiva», como sucede con aparatos llamados «ventiladores».
- **Disminuir la presión en el alvéolo:** este es el mecanismo fisiológico de la ventilación.

El movimiento inspiratorio es un proceso cuyo objetivo es generar presión negativa intraalveolar para desplazar el aire hacia el alvéolo. Esto se logra en una zona del bulbo raquídeo denominada «área inspiratoria» que estimula, a través de una vía descendente, las motoneuronas α ubicadas en el segmento medular C3-C5 y las de los segmentos dorsales. Esto produce la contracción de las fibras del diafragma y de los músculos intercostales externos. Al contraerse el diafragma, este pierde su forma acampanada y desciende alrededor de 1,5 cm. La contracción de los músculos intercostales externos desplaza la parrilla costal hacia arriba y adelante. A medida que el volumen de la cavidad torácica aumenta, disminuye la presión y entonces un volumen de aire se desplaza hacia el alvéolo. En el movimiento inspiratorio, el diafragma es responsable del desplazamiento de alrededor del 60 al 75% del volumen corriente, en tanto que los músculos intercostales solo aportan de un 25 a un 40%. Este dato cobra relevancia en las patologías que de alguna manera comprometen el diafragma y que pueden cursar con compromiso respiratorio sin que el pulmón sea el órgano afectado en primer término (p. ej., cirugías gastrointestinales con gran distensión abdominal). En las patologías en las que el diafragma está paralizado, en lugar de moverse hacia abajo, lo hace hacia arriba, y a esto se le denomina «movimiento paradójico». Cuando el grupo de los músculos respiratorios se contrae y

genera el gradiente de presión entre la boca y el alvéolo, el aire comienza a fluir. A medida que esto sucede, la presión empieza a aumentar (secundaria a la entrada del volumen de aire), hasta que la caja torácica deja de expandirse. En este punto la presión del alvéolo se iguala con respecto a la de la boca (es decir, a la presión atmosférica) y concluye el movimiento inspiratorio normal. Terminando el movimiento inspiratorio comienza el espiratorio, que es pasivo, producto de la elasticidad de la caja torácica (es decir, la tendencia a volver a su punto de reposo una vez que se deformó).⁷

MECÁNICA DE LA VENTILACIÓN

Como se ha mencionado, la bomba toracopulmonar tiene como función mantener una ventilación alveolar acorde con las necesidades de la oxigenación tisular. Para lograr este movimiento de aire entre el pulmón y la atmósfera, se requiere un trabajo que es llevado a cabo por el componente neuromuscular que involucra el diafragma y los músculos accesorios, que actúa sobre las estructuras elásticas pasivas del pulmón y el tórax.^{5,7} Para comprender el ciclo ventilatorio debemos partir de la idea de que la bomba respiratoria es cíclica (de la misma manera que el corazón). Existe un punto de reposo (punto de equilibrio del sistema toracopulmonar), el cual coincide con el volumen total de aire que permanece en el pulmón tras una espiración normal (capacidad residual funcional), que resulta de la suma del aire que es imposible espirar (volumen residual) y del volumen de aire que se puede movilizar en una espiración máxima y forzada (volumen de reserva espiratoria).⁷

El punto de reposo respiratorio en una persona sin patología respiratoria puede sostenerse con facilidad, ya que no requiere ningún esfuerzo muscular. Eso se debe al equilibrio entre dos fuerzas elásticas: la fuerza de retracción elástica pulmonar y la fuerza de retracción elástica del tórax. La fuerza elástica pulmonar es aquella que tiende a colapsar al pulmón (de hecho, el volumen de reposo pulmonar es casi cero), mientras que la fuerza elástica torácica lleva el tórax hacia un volumen de equilibrio cercano a los 4 l en el adulto. Por lo tanto, en reposo, el tórax está menos expandido y ejerce fuerza hacia afuera. Cuando el pulmón tiene un volumen equivalente a la capacidad residual funcional, las dos fuerzas tienen igual magnitud y sentido opuesto, por lo que el sistema está en equilibrio y, por lo tanto, no se requiere contracción muscular alguna para mantener este punto (punto de reposo del sistema toracopulmonar). Como el tórax está revestido por la pleura parietal y el pulmón tapizado por la pleura visceral, la tracción en sentido opuesto genera en la cavidad pleural una presión subatmosférica (aproximadamente, $-5 \text{ cmH}_2\text{O}$ en posición de pie, con un pico de $-8 \text{ cmH}_2\text{O}$ en el vértice, por la tracción de la pleura visceral generada por el peso del pulmón en dicha posición, y un nadir de $-2 \text{ cmH}_2\text{O}$ en la base pulmonar, debido a la compresión de la pleura visceral sobre la parietal producto del peso del propio órgano). Este efecto es el mismo que se obtiene al traccionar el

émbolo de una jeringa con el pico tapado. Para sacar al sistema respiratorio del punto de reposo se requiere trabajo muscular.⁸

TRABAJO DIAFRAGMÁTICO

Nuestra vida depende de la contracción periódica de dos músculos: el miocardio y el diafragma. El diafragma es un músculo estriado inervado por el nervio frénico (cuyas raíces emergen de los segmentos cervicales C3 a C5), y su contracción depende del estímulo central originado en los centros respiratorios. Las fibras musculares del diafragma conforman unidades motoras con diferentes propiedades contráctiles y de resistencia a la fatiga; así, se describen:^{7,8}

- Fibras rápidas fatigables.
- Fibras rápidas de fatigabilidad intermedia.
- Fibras rápidas resistentes a la fatiga.
- Fibras lentas resistentes a la fatiga.

Es importante mencionar que no todas las unidades motoras se emplean simultáneamente. Durante la respiración tranquila (eupnea), se utilizan las fibras lentas resistentes a la fatiga y, en menor medida, las fibras rápidas resistentes a la fatiga. A medida que aumenta la fuerza de contracción diafragmática, se activan fibras rápidas de fatigabilidad intermedia y, por último (solo durante esfuerzos expulsivos como durante la tos y el vómito), se activan las fibras rápidas fatigables. El diafragma se asemeja a una «semiesfera», por lo que puede aplicarse la ley de Laplace, en la que se establece que «una presión en el interior de una estructura esférica es inversamente proporcional al radio que maneja una tensión superficial». De modo tal que, cuanto menor es el radio de curvatura del diafragma, para una tensión generada por la contracción de dicho músculo, mayor será la presión obtenida. Al realizar inspiraciones enérgicas, la presión intratorácica disminuye y la abdominal, aumenta. Los pacientes con enfisema pulmonar tienen, entre otras características, un aumento del volumen pulmonar, lo que determina que el diafragma pierda su convexidad y se «aplane». Esta alteración pone al diafragma en una posición de desventaja, ya que, para una tensión muscular generada, la presión resultante será menor. Si uno realiza una medición de la capacidad vital a una persona normal de pie y acostada, no deberían existir cambios significativos entre ambas mediciones. En los pacientes con parálisis diafragmática, al adoptar el decúbito dorsal, las vísceras abdominales empujan al diafragma hacia el tórax, provocando una caída en la capacidad vital. Una caída mayor del 15% de la capacidad vital al acostarse es indicativa de debilidad o parálisis diafragmática.⁸

La conformación en cúpula, característica del diafragma, determina que su porción lateral tenga contacto íntimamente con las últimas cinco costillas. Esta región se denomina «zona de aposición del diafragma». Cuando se realiza una inspiración, el diafragma desciende, y, al mismo tiempo que desciende la presión intratorácica, aumenta la presión abdominal. Esta presión positiva

intraabdominal actúa sobre la zona de aposición del diafragma favoreciendo el desplazamiento laterolateral y anteroposterior de ese segmento de la caja torácica, contribuyendo en la generación de volúmenes inspirados (volumen corriente, capacidad inspiratoria, etc.). Las enfermedades que causan un aumento del volumen pulmonar con aplanamiento diafragmático (p. ej., el enfisema pulmonar) determinan una disminución del área de aposición, con la consiguiente caída de los volúmenes inspirados. Por lo tanto, los pacientes con enfisema no solo tendrán una desventaja mecánica (dada por el aumento del diámetro de la curvatura del diafragma), sino también la desventaja de la disminución de la capacidad de generar volúmenes inspiratorios (por pérdida del área de aposición).

A modo de conclusión, para que el sistema respiratorio resulte eficiente y logre los objetivos para los cuales está hecho, necesita adaptarse y poseer un excelente manejo de presiones, volúmenes y resistencias intrínsecas y extrínsecas, además necesita poseer un mecanismo que permita su autocontrol.

CONTROL NERVIOSO DE LA VENTILACIÓN

El centro respiratorio en la médula y el puente de Varolio coordina la actividad del diafragma, los músculos intercostales y los músculos accesorios de la respiración. Este recibe información sensorial desde los quimiorreceptores centrales y periféricos de los vasos sanguíneos, así como de los mecanorreceptores de los músculos, los tendones y las articulaciones, y de las vías aferentes vagales del pulmón. Estas vías vagales aferentes incluyen receptores de estiramiento pulmonar, receptores de irritación pulmonar desencadenados por el flujo del aire mismo y el tono de la musculatura lisa, y las fibras C alveolares que responden al intersticio pulmonar y a la presión capilar. Estas vías aferentes pueden incluso mandar información directamente a la corteza cerebral. Se cree que la corteza cerebral integra estas señales sensitivas de entrada con otros factores emocionales y cognitivos, así como con las señales motoras del centro respiratorio. Normalmente, no hay conciencia de la respiración. Sin embargo, si algunas de estas vías de entrada resultasen estar perturbadas, puede ocurrir una incómoda forma consciente de la respiración.^{2,3,9}

La respiración espontánea surge de las descargas rítmicas de las neuronas motoras que inervan los músculos respiratorios. Las descargas rítmicas del cerebro que producen la respiración están reguladas por modificaciones en la presión arterial de oxígeno (PaO_2), la presión arterial de CO_2 (PaCO_2) y la concentración de iones de hidrógeno (H^+), y este control químico de la respiración está complementado por varias influencias no químicas, como se mencionará en este apartado.⁷

Existen dos mecanismos nerviosos separados que regulan la respiración. Uno está encargado del control voluntario, y el otro, del control automático. El sistema voluntario se halla en la corteza cerebral y envía

impulsos a las neuronas motoras respiratorias mediante los haces corticoespinales. El sistema automático está impulsado por un grupo de células marcapasos en el bulbo raquídeo. Los impulsos de estas células activan neuronas motoras en la médula espinal a nivel cervical y a nivel dorsal que inervan los músculos respiratorios. Los de la médula cervical estimulan el diafragma mediante los nervios frénicos, y los de la médula dorsal hacen lo propio con los músculos intercostales externos. Sin embargo, los impulsos también llegan a la inervación de los músculos intercostales internos y otros músculos espiratorios. Las neuronas motoras que llegan a los músculos espiratorios se inhiben cuando se activan las que inervan los músculos inspiratorios, y viceversa. Aunque los reflejos espinales contribuyen a tal inervación recíproca, esta se debe sobre todo a la actividad de las vías descendentes. Los impulsos de dichas vías excitan a los agonistas e inhiben a los antagonistas. La única excepción a la inhibición recíproca es una ligera actividad de los axones frénicos durante un período corto después de la inspiración. Aparentemente, este proceso de eferencia postinspiratoria tiene el objetivo de frenar la recuperación elástica de los pulmones y así controlar la respiración suavizando los movimientos respiratorios.⁷⁻⁹

REGULACIÓN DE LA ACTIVIDAD VENTILATORIA

La ventilación debe estar sujeta a una regulación estricta. Este control está dirigido por el sistema nervioso central (SNC), pero existen múltiples componentes involucrados en dicha función, los cuales se han dividido en tres clases, tal y como muestra el [cuadro 8-1](#).

CUADRO 8-1 MECANISMOS DE DISNEA. REGULACIÓN DE LA ACTIVIDAD VENTILATORIA

Sensores

Recopilan información acerca del volumen pulmonar y la concentración de CO_2 y oxígeno sanguíneos.

Controladores

Integran información proveniente de los sensores con la información que reciben de los centros superiores del SNC y, finalmente, como resultado de la integración, generan impulsos nerviosos que se transmiten a los efectores.

Efectores

Incluyen motoneuronas y músculos respiratorios, responsables principalmente de la ejecución del acto inspiratorio y espiratorio.

Sensores

Estos recogen información física o química y la convierten en una señal útil para el sistema de control. De acuerdo con su ubicación, se dividen en cuatro grandes grupos: quimiorreceptores periféricos, quimiorreceptores

centrales, receptores pulmonares y otros receptores, los cuales se analizan a continuación.^{7,10,11}

Quimiorreceptores periféricos y centrales. Constituyen tejidos especializados que monitorizan y emiten respuestas ante cambios en la composición química de la sangre o del líquido con el que estén en contacto.

Quimiorreceptores periféricos. Son sensibles a variaciones en la composición química sanguínea: la PaCO_2 , el pH y, de forma especial, a las concentraciones de oxígeno arterial, pudiendo desencadenar una respuesta cardiorrespiratoria pocos segundos después de que se produzca una hipoxemia. Constan de dos grupos principalmente, los cuerpos carotídeos y los cuerpos aórticos (fig. 8-1). Se considera que los cuerpos carotídeos ejercen una mayor influencia en la ventilación que los aórticos, y son responsables de cerca del 90% de la respuesta ventilatoria ante la hipoxemia. Histológicamente, el cuerpo carotídeo está constituido por células tipo I o del *glomus*, las cuales poseen un fenotipo neuronal, así que contienen una variedad de neurotransmisores. El otro tipo celular constituyente son las de tipo II, que se consideran células intersticiales. Ambos tipos están inervados por el plexo del seno carotídeo, que contiene fibras tanto simpáticas como parasimpáticas, además de componentes aferentes y eferentes, que se unen al nervio glosofaríngeo. Una de las características más importantes del tejido quimiorreceptor es su abundante irrigación. La PaO_2 es la señal específica detectada por las células del *glomus*; un descenso de la misma produce la estimulación

de la actividad aferente del seno carotídeo, que finalmente lleva a un incremento en la ventilación. Esta respuesta no sigue un patrón lineal, sino que el aumento en la respuesta se vuelve exponencial cuando los niveles de PaO_2 caen por debajo de 60 mmHg, alcanzando su máxima actividad cuando se encuentran alrededor de 30 mmHg. Los cuerpos carotídeos no responden al contenido arterial de oxígeno (CaO_2), por lo cual los trastornos que cursan con disminución del CaO_2 pero que tienen poco efecto en la PaO_2 (p. ej., anemia y la intoxicación por monóxido de carbono) no producen estimulación de los cuerpos carotídeos. El aumento de la PaCO_2 a un pH y PaO_2 constantes produce un aumento lineal de las descargas de los quimiorreceptores periféricos, pero este aumento de actividad es mucho mayor si hay hipoxemia asociada. La disminución del pH también produce estimulación de estos quimiorreceptores. Todos estos trastornos tienden a producir un incremento de la ventilación, lo que aumenta la presión alveolar de oxígeno, produciéndose una mayor liberación de CO_2 y, por lo tanto, un incremento del pH. Finalmente, el incremento del pH sanguíneo constituye un asa de retroalimentación negativa, mediante la cual la ventilación regresa a su patrón basal.^{12,13}

Quimiorreceptores centrales. Se ubican en la superficie ventral del bulbo raquídeo. Sin embargo, en los últimos años se han propuesto otras áreas quimiosensibles en el tronco encefálico y el cerebelo. Se cree que las células constituyentes de los quimiorreceptores periféricos son sensibles a los cambios de pH del líquido extracelular con el que están en contacto. Un incremento en de los H^+ produce la estimulación de estos receptores, que se transmite a los centros respiratorios y, por consiguiente, se produce el incremento de la ventilación como cambio adaptativo. Del mismo modo, la disminución de los H^+ deprime la ventilación. La composición del líquido extracelular está influenciada por el metabolismo y el flujo sanguíneo local y, de forma mucho más importante, por la composición del líquido cerebroespinal o líquido cefalorraquídeo (LCR), el cual está separado de la sangre por la barrera hematoencefálica. Esta membrana es muy permeable al CO_2 , pero poco a los H^+ y al ion bicarbonato (HCO_3^-). Por ello, los cambios en el contenido de H^+ en la sangre tienen un efecto menor y más lento en la estimulación de las neuronas quimiosensibles que los cambios ocurridos en el CO_2 . Los quimiorreceptores centrales son responsables de más de dos tercios de la respuesta ventilatoria a los cambios de PaCO_2 . Cuando la PaCO_2 se eleva, el CO_2 se difunde rápidamente hacia el LCR, no así el HCO_3^- . El CO_2 se convierte en ácido carbónico al combinarse con H_2O y se transforma en H^+ :



Esta reacción no es catalizada por la anhidrasa carbónica, ya que esta enzima no se encuentra en el LCR. Como en el LCR hay menor cantidad de proteínas, se produce poca

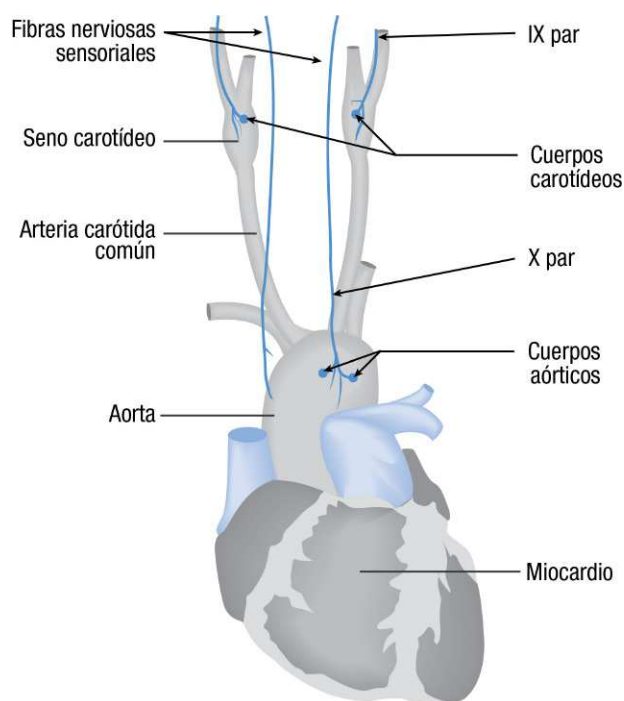


FIGURA 8-1

Localización anatómica de los cuerpos carotídeo y aórtico, así como el trayecto del IX y el X pares craneales y sus relaciones.

amortiguación; en consecuencia, se observa un mayor cambio de pH en estos líquidos que en la sangre; por lo tanto, el aumento del CO_2 tiene un impacto superior en el pH del LCR que en el resto de los líquidos y de las células del organismo. De ahí que se produzca una respuesta ventilatoria enérgica ante la hipercapnia. La estimulación de los quimiorreceptores centrales puede producirse por una acidosis respiratoria en la que aumenta el CO_2 , como ya vimos, pero también por el incremento de ácidos libres de otros orígenes (acidosis metabólica), ya que se desplaza el equilibrio de la reacción catalizada por la anhidrasa carbónica hacia una mayor producción de CO_2 . Se requieren varios minutos para que esto ocurra y que, conjuntamente con los mecanismos de transporte activo de H^+ , se produzca un equilibrio entre los ácidos plasmáticos y los del LCR. En estos casos, de modo similar, la acidificación del medio estimula los quimiorreceptores centrales, lo que conlleva un aumento de la ventilación alveolar, con la consecuente eliminación de mayores cantidades de CO_2 . Por esta razón, en el caso de la acidosis metabólica, disminuye la PaCO_2 de manera compensatoria. Sin embargo, en pacientes con patologías que provocan una PaCO_2 elevada de forma crónica (p. ej., enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC]), se producen, tras la respuesta inicial al CO_2 , como ya se revisó, cambios adaptativos que buscan restituir los valores normales de pH en el LCR, entre los que se encuentran el mayor transporte de HCO_3^- al LCR. Por esto, al principio de la enfermedad se observa un incremento en la ventilación, pero, al hacerse crónica, este estímulo desaparece, e incluso puede observarse una disminución de la misma, si estas personas llegan a recobrar sus niveles normales de PaCO_2 . Cabe destacar que, aun antes de que se produzcan variaciones en el CO_2 , los cambios del pH sanguíneo inducen un aumento en la ventilación, mediado posiblemente por los quimiorreceptores periféricos.^{7,11,13}

Receptores pulmonares. Están localizados en las vías aéreas y el parénquima pulmonar, y son inervados por el nervio vago.^{4,7}

Pueden ser de tres tipos:

1. Receptores de adaptación lenta (llamados también «de estiramiento» o «bronicopulmonares»), localizados en la vía aérea.
2. Receptores de adaptación rápida (o de irritantes inhalados), también localizados en la vía aérea.
3. Receptores yuxtacapilares⁵ (conocidos también como «receptores J», del inglés *juxtacapilar receptors*), localizados en el parénquima.

Receptores de adaptación lenta o de estiramiento. Incluyen las terminaciones nerviosas sensitivas que se ubican en el músculo liso traqueal y bronquial, cuyas fibras aferentes miélicas se unen al vago. Son capaces de responder a la distensión pulmonar o de la vía aérea, y funcionan sobre la base de un volumen pulmonar, con el objetivo de mantenerlo constante. Estos receptores son responsables del reflejo de distensión de Hering-

Breuer, que consiste en acortar el tiempo de inspiración e incrementar el tiempo espiratorio, como respuesta a la distensión pulmonar, es decir, previene la sobreinflación de los pulmones.^{4,7} Este reflejo en los humanos adultos se manifiesta únicamente cuando el volumen corriente es mayor de 3 l; se cree que puede ser más relevante en los recién nacidos, tiene poca importancia funcional bajo condiciones normales. El reflejo de deflación de Hering-Breuer también se ha atribuido a estos receptores, y, al contrario que el anterior, la disminución del volumen pulmonar conlleva un aumento del esfuerzo inspiratorio.⁵ Algunos estudios postulan que estos receptores pueden actuar también regulando la intensidad y la profundidad de la respiración, así como contribuyendo a la finalización de la inspiración.^{4,8}

Receptores de adaptación rápida o de irritantes inhalados. Conocidos también como «traqueobronquiales». Son terminaciones nerviosas libres de adaptación rápida, que se encuentran entre las células epiteliales de la vía aérea. Sus fibras aferentes miélicas viajan por el vago. Responden ante irritantes inhalados como el humo, las partículas de polvo o los gases nocivos y son estimulados también por la histamina y la metacolina. Su estimulación produce broncoconstricción, contracción laríngea e hiperpnea, asociándose también a un aumento de la secreción mucosa. Son denominados de «adaptación rápida», porque su actividad regresa a valores basales ante un estímulo persistente. Se consideran parte importante en la fisiopatología de la hiperreactividad bronquial, la cual guarda una estrecha relación con el asma; además, se les ha atribuido participación en el reflejo tusígeno.^{5,7}

Receptores yuxtacapilares. Se encuentran inervados por fibras C amielínicas del nervio vago, y su ubicación cerca de los capilares en las paredes alveolares da lugar a su denominación. Son presorreceptores y responden a la distensión del intersticio,⁵ cuyo estado puede desencadenarse en situaciones de edema o en casos de embolia pulmonar. También pueden responder a diversos componentes químicos o sustancias presentes en la circulación pulmonar. Al ser estimulados, estos ocasionarán un aumento en la frecuencia respiratoria, pero al mismo tiempo harán disminuir la profundidad de la respiración (es decir, causan respiración rápida y superficial). Estos receptores se asocian, además, a los reflejos broncoconstrictores y al aumento de la secreción bronquial, incluso su estimulación puede causar depresión del funcionamiento cardiovascular.⁸

Otros receptores. Otros tipos de receptores pueden ser los siguientes:

- **Receptores nasales, faríngeos y laríngeos:** se estimulan por medio de irritantes inhalados. Los receptores faríngeos y laríngeos son estimulados también por la presencia de cuerpos extraños. La respuesta a estos estímulos consiste principalmente en estornudos, tos, lagrimeo y puede ocasionar espasmo laríngeo.
- **Receptores de la pared torácica:** corresponden a los mecanorreceptores. Estos responden a variaciones en

la tensión longitud y movimientos dados por el tórax. Se encuentran en los músculos (principalmente en los husos musculares), los tendones y las articulaciones de la pared torácica, tal como ocurre en el resto de los músculos y articulaciones del cuerpo. Algunos autores opinan que no tienen un papel relevante en la ventilación pulmonar y que la información que envían está dirigida a estabilizar la pared torácica durante los movimientos del tórax. Otros autores consideran que estos receptores están involucrados en características de la actividad respiratoria, como su grado y duración.

- **Barorreceptores:** a pesar de tener poca influencia en la ventilación, el aumento de la presión arterial provoca cierta depresión en la ventilación, mientras que la disminución de la misma ocasiona una hiperventilación, permitiendo posiblemente el control transitorio del retorno venoso frente a cambios en la presión arterial.
- La **temperatura** y el **dolor** pueden también ejercer un efecto en el control de la ventilación.⁵ La hipertermia ocasiona un estado de hiperventilación. Además, se sabe que el dolor posee efectos en la ventilación dependiendo del tipo de dolor. Si el dolor es somático, produce hiperventilación, y, si es visceral, causará hipoventilación.

Controladores centrales

Dado que la actividad respiratoria es compleja, es necesario el control de otros integrantes del proceso respiratorio. A diferencia de otras funciones involuntarias, la respiración se encuentra también bajo control voluntario, que anatómicamente tiene asiento en la corteza cerebral. El sistema de control voluntario de la ventilación está en constante interacción con los centros respiratorios, ubicados en el tallo cerebral, a cargo del control involuntario de la respiración. Los controladores centrales son los encargados de regular el nivel de activación de los efectores (motoneuronas y músculos respiratorios), es decir, de generar el ritmo respiratorio basal y de ajustarlo de acuerdo con las necesidades metabólicas, conductuales y la información que reciben los diferentes sensores. Los centros respiratorios del tronco encefálico se encuentran en el bulbo raquídeo y en el puente. En el bulbo, las neuronas respiratorias están concentradas principalmente en dos áreas: el grupo respiratorio dorsal, cerca del núcleo del tracto solitario, y el grupo respiratorio ventral, que se ubica en los núcleos ambiguo y retroambiguo. El grupo respiratorio dorsal funciona como un centro procesador e integrador de los reflejos respiratorios, la mayoría de sus células se activan durante la inspiración. Se considera que allí es donde se genera el ritmo respiratorio basal. El grupo respiratorio basal tiene neuronas que se activan predominantemente en la espiración, está involucrado también en el tono de las vías aéreas superiores. Sus descargas aumentan al requerirse una espiración forzada, como en el caso de ejercicio físico o patologías que se caracterizan por un aumento en la

resistencia de la vía aérea (asma, EPOC/neumopatía obstructiva crónica [NOC]). En el puente de Varolio hay dos centros: el centro apnéusico y el neumotáxico. Al ser estimulado el centro neumotáxico, se produce inhibición de la respiración. Por tal motivo, se cree que regula el punto de apagado de la inspiración y, consecuentemente, el volumen inspiratorio y la frecuencia respiratoria; también se considera que este centro previene la apnea (paro respiratorio en la inspiración). El centro apnéusico, al parecer, estimula la inspiración, por lo que su estimulación produce acortamiento en la fase espiratoria e incluso puede producir apnea. Estos centros del puente de Varolio parecen no estar involucrados en la génesis del ritmo respiratorio basal, pero ambos centros pueden modificar la actividad de los centros bulbares.^{5,7,8}

Corteza cerebral (control voluntario). Existe un momento en el cual, a pesar de ser capaces de retener la ventilación por un período de tiempo, la ventilación se reanuda aun en contra de nuestra voluntad. A este momento se le ha denominado «punto de quiebre», y ocurre, en personas normales, usualmente cuando la PaO_2 está alrededor de los 70 mmHg y la PaCO_2 en torno a los 50 mmHg, es decir, está determinado por el aumento de la PaCO_2 más que por la disminución de la PaO_2 . Por este motivo, al hiperventilar antes de contener la respiración, se es capaz de contenerla por más tiempo. Todo esto indica que el control voluntario de la respiración está supeditado al control automático, el cual depende de la información aferente de los quimiorreceptores.⁵ Gracias a este control voluntario, se nos permite realizar funciones conductuales de la respiración y emplear el flujo de aire espiratorio para hablar, cantar, soplar y toser, entre otros. El hipotálamo y el sistema límbico parecerían afectar también a la ventilación en relación con la carga emocional, posiblemente por la influencia de algunas hormonas en la respiración.

Efectores

Son las vías neurales, las neuronas motoras respiratorias y los músculos involucrados de forma directa en la ejecución del acto inspiratorio y espiratorio. Los impulsos procedentes de los centros respiratorios bulbares y pontinos viajan hasta el asta anterior de la médula en el cordón ventrolateral. La corteza envía sus señales para el control voluntario de la respiración a través del haz corticoespinal (piramidal), transmitiendo el impulso final de las funciones conductuales de la respiración como la fonación, en tanto que los impulsos responsables de la innervación del diafragma se encuentran en las astas anteriores de los segmentos medulares C3-C4-C5.^{5,7-9}

FISIOPATOLOGÍA

La disnea es un síntoma muy común en los pacientes con enfermedad crítica aguda o crónica, así como en pacientes que reciben cuidados paliativos. Aunque la

disnea no es a menudo la causa de admisión a cuidados críticos, puede complicar y/o extender la duración de la estancia hospitalaria.^{4,5} La sensación de disnea parece ser originada por la activación de sistemas sensoriales implicados en la respiración. La información sensorial, a su vez, es transmitida a centros superiores del cerebro donde el procesamiento central de señales respiratorias relacionadas y contextuales, cognitivas y las influencias del comportamiento dan forma a la expresión definitiva de la sensación evocada. A diferencia de las sensaciones dolorosas, que a menudo pueden atribuirse a la estimulación de una sola terminación nerviosa, las sensaciones de disnea por lo general se consideran más integrales, parecidas al hambre y la sed. El percibir de forma consciente la sensación respiratoria puede ocurrir en situaciones normales. Los sujetos sanos pueden experimentar disnea en diferentes situaciones, por ejemplo, a gran altitud, después de la contención de la respiración, en situaciones de estrés que provocan ansiedad o pánico, y más comúnmente durante el ejercicio extenuante.⁶ Un estado patológico cualquiera puede originar disnea por uno o más mecanismos, y, de ellos, algunos pudieran activarse y operar en circunstancias determinadas, por ejemplo, el ejercicio, pero no en otras, por ejemplo, ante cambios de posición.^{8,10}

Mientras que la disnea puede ser encontrada en una amplia variedad de escenarios clínicos y en muchas especialidades médicas; los mecanismos que la causan resultan totalmente similares.

Dentro del mecanismo fisiopatológico, se encuentran diversos puntos implicados en responder a las cuestiones de cómo se establece la disnea y qué determina sus variantes clínicas.

Vías motoras eferentes

Los trastornos que se encuentren implicados en lo que llamaremos la «bomba ventilatoria» aumentan mayormente la resistencia o la rigidez del aparato respiratorio (es decir, que disminuye la distensibilidad), lo que se relaciona con un aumento del esfuerzo respiratorio. Por ejemplo: un paciente que se encuentra con músculos débiles o fatigados requerirá un mayor esfuerzo, aunque la mecánica del sistema respiratorio sea normal. El aumento del gasto neural de la corteza motora se percibe mediante una señal consecuente, una señal neural que se emite a la corteza sensitiva al mismo tiempo que la señal motora se dirige a los músculos ventilatorios.¹¹

Estímulos aferentes sensitivos

Los quimiorreceptores en el corpúsculo carotídeo y el bulbo raquídeo son activados por la hipoxemia, la hipercapnia aguda y la acidemia. Su estimulación, y la de otros, puede causar un incremento de la ventilación y, con ello, la sensación de falta de aire. Los

mecanorreceptores en los pulmones, después de ser estimulados por el broncoespasmo, generan una sensación de opresión retroesternal. Al parecer, contribuyen a la falta de aire los receptores J, activados por los cambios inmediatos (agudos) en la presión de la arteria pulmonar. La distensión pulmonar se acompaña de la sensación de imposibilidad de respirar de manera profunda o satisfactoria. Se piensa que los metaborreceptores que están en el músculo estriado son activados por cambios en el entorno bioquímico local del tejido activo durante el ejercicio y que, al ser estimulados, contribuyen a la dificultad para respirar.^{11,12}

Integración: discordancia entre impulsos aferentes y eferentes¹¹⁻¹³

La discordancia entre los estímulos «proalimentarios» que llegan a los músculos de la ventilación y la «retroalimentación» desde receptores que vigilan la respuesta de la bomba ventilatoria agrava la intensidad de la disnea; tal situación adquiere importancia particular cuando hay una perturbación mecánica de la bomba mencionada, como en el asma o en la NOC.

Ansiedad

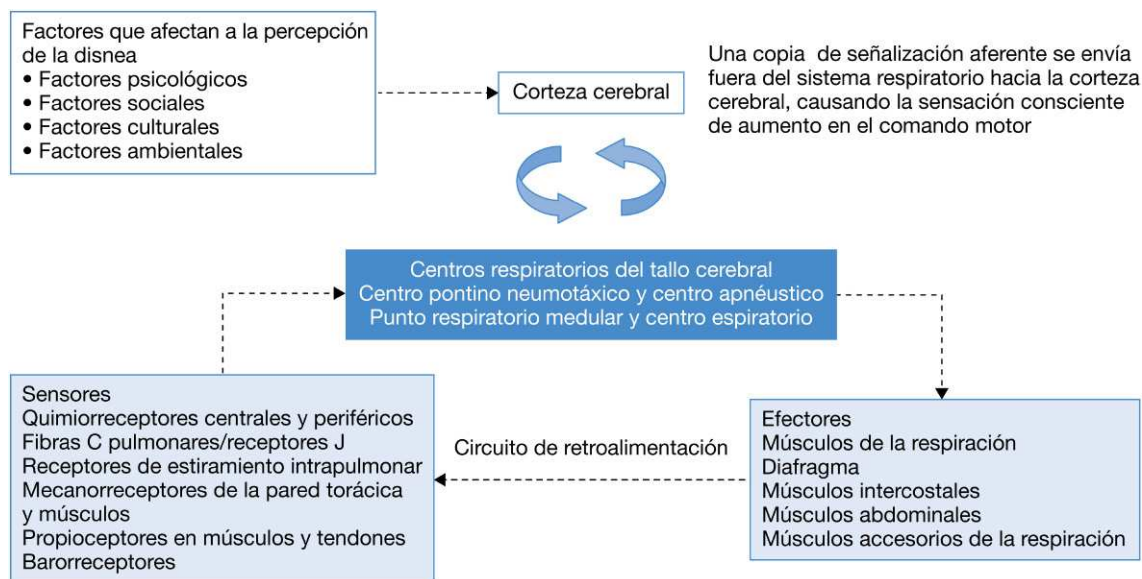
La ansiedad aguda puede agravar la disnea al alterar la interpretación de los datos sensitivos u ocasionar patrones de respiración que agraven las anomalías funcionales en el aparato respiratorio. En sujetos con limitaciones del flujo espiratorio, el aumento de la frecuencia respiratoria que acompaña a la ansiedad aguda causa distensión pulmonar, incremento del trabajo y del esfuerzo para respirar y una sensación de que la respiración es incompleta o insatisfactoria.¹¹

MECANISMOS Y ETIOLOGÍA DE LA DISNEA⁴

Mecanismos de la disnea

Existen múltiples dimensiones de la disnea (fig. 8-2); entre estas, se hablará de la interrelación neuronal y mecánica que puede dar explicación a los estados en los que se presenta la disnea.

Las áreas corticales implicadas en la percepción y la modulación de la disnea han sido identificadas por la aplicación de imágenes funcionales del cerebro utilizando la tomografía por emisión de positrones. Estos estudios implican áreas como la ínsula anterior y la circunvolución cingulada posterior como lugares de especial actividad respiratoria. Diversos factores juegan un importante rol sobre los mecanismos de la disnea: el estado funcional, los músculos respiratorios, las vías aferentes químicas y mecánicas, así como la salida central motora.^{3,6} Estos datos pueden ser conceptualmente resumidos en tres componentes:

**FIGURA 8-2**

Dimensiones de la disnea. (Adaptado de Spector N, Klein D. *Pacientes disneicos crónicamente enfermos: mecanismos y medidas clínicas*. AACN Clin Issues 2001;12:220-223.)

- 1. Trabajo respiratorio:** el incremento del esfuerzo requerido para la respiración en contra de una resistencia aumentada (p. ej., NOC) o la musculatura debilitada en la respiración (p. ej., enfermedad neuromuscular o en la caquexia) se percibirá como alguna forma de la disnea. Muchos estudios apuntan a que el esfuerzo en el trabajo respiratorio resulta un componente importante.
- 2. Función química:** los quimiorreceptores medulares detectan predominantemente estados de hipercapnia. Los cuerpos carotídeo y aórtico detectan predominantemente estados de hipoxemia. Las señales de estos quimiorreceptores pueden producir disnea independiente del aumento del esfuerzo respiratorio que pudiese presentarse. La hipoxemia parece jugar un papel menos importante del que comúnmente se creía. Esta conclusión es apoyada por las observaciones que se tienen durante niveles moderadamente graves de hipoxemia que desencadenan los quimiorreceptores periféricos. Además, el aumento compensatorio en la ventilación desencadenado por la hipoxemia determina los niveles de CO_2 , el cual parcialmente anula el efecto de la hipoxemia. Finalmente, muchos estudios han documentado que la mayoría de los pacientes con cáncer y disnea no se encuentran en estados de hipoxemia.^{13,14}
- 3. Disociación neuromecánica:** cuando existe discordancia entre los puntos de ajuste cerebrales y la retroalimentación sensorial de la periferia, se produce disnea. La disnea resulta a pesar de no haber cambios en el trabajo respiratorio o en el estado químico del organismo.

Los cuatro mecanismos principales que causan la disnea son: 1) la estimulación de los quimiorreceptores cen-

trales y periféricos; 2) la estimulación de los receptores intrapulmonares; 3) la estimulación de los mecanorreceptores de la pared torácica o de los músculos respiratorios, y 4) el aumento en los comandos motores. Los mecanismos están interrelacionados; en la expresión clínica suele estar presente más de un mecanismo.^{12,13}

ESTIMULACIÓN DE LOS QUIMIORRECEPTORES CENTRALES Y PERIFÉRICOS

Cambios en el pH de la sangre arterial, cambios en la PaCO_2 y la PaO_2 pueden ser detectados por los quimiorreceptores periféricos y centrales, la estimulación de estos causa un incremento en la actividad motora respiratoria. La disnea producida por la hipercapnia y la hipoxia resulta en gran medida de la inducción química de la actividad motora respiratoria. La incomodidad respiratoria asociada con la hipercapnia aguda no es un reflejo de la actividad muscular respiratoria, sino más bien un reflejo motor respiratorio de salida, el cual se caracteriza por frases como «falta de aire», «urgencia para respirar» y «necesidad de respirar». Al respecto, se ha comunicado que la sensación grave de «falta de aire» se debe al aumento de la PaCO_2 en pacientes con tetraplejia y en sujetos normales con parálisis de los músculos respiratorios que son mecánicamente ventilados. Pacientes con síndrome de hipoventilación central congénita que carecen de una respuesta ventilatoria al CO_2 no sienten la sensación de ahogo durante la reinhalación de CO_2 o durante el mantenimiento prolongado de la respiración.¹⁴ Algunos estudios han concluido que la hipoxia estimula la ventilación a través de los quimiorreceptores periféricos, mientras que otros estudios han encontrado que la hipoxia directamente puede estimular la disnea, independientemente de la estimulación ventilatoria. La

hipoxia estimula la ventilación a través de la acción sobre los cuerpos aórticos y carotídeos, los cuerpos carotídeos tienen mayor papel en el proceso. Esta estimulación ventilatoria es manifestada primordialmente por un incremento en la profundidad de la respiración, lo cual usualmente se asocia a la disnea. Debido a que la presión parcial de oxígeno es la señal específica captada por los cuerpos carotídeos, las condiciones que disminuyan el contenido de oxígeno, pero no la PaO_2 , como la anemia o la inhalación de monóxido de carbono, a menudo no provocan un aumento de la ventilación o disnea. Aunque la sensación de disnea asociada a la hipoxia no ha sido muy bien estudiada, se ha comunicado que cuando la ventilación y la PaCO_2 están conservadas dentro de lo normal, la PaO_2 tiene que disminuir a 6,7 kilopascales (kPa, la unidad de presión) para inducir un incremento sostenido de la sensación de falta de aire. Existe evidencia dada por estudios en animales de que la señalización de los quimiorreceptores carotídeos se proyecta directamente a la corteza cerebral, aunque esto no prueba que estas señalizaciones son percibidas.¹⁴ Aunque los quimiorreceptores centrales no han sido anatómicamente bien identificados, existe evidencia de que estos se localizan sobre la cara ventral de la médula. Estos receptores estimulan la ventilación en respuesta a la acidosis y en el aumento de la presión parcial de CO_2 , de este modo causan disnea. Inversamente, la alcalosis y el decremento de la PaCO_2 inhiben la ventilación. Al igual que en los estados de hipoxia, algunos estudios han concluido que la hipercapnia puede estimular la ventilación, independientemente de sus efectos sobre los quimiorreceptores centrales. Si estos hallazgos son exactos, tendrían implicaciones para la disnea asociada a la EPOC.^{1,4,11}

ESTIMULACIÓN DE LOS RECEPTORES INTRAPULMONARES

Los receptores del parénquima pulmonar están inervados por las fibras C del nervio vago. Estas fibras C (también llamadas «receptores J») están localizadas en el intersticio alveolar o la región yuxtacapilar del pulmón, como se mencionó anteriormente. Las fibras C responden a estímulos mecánicos, como en el embolia pulmonar o la congestión, y a sustancias químicas como la serotonina y la bradisinina. La estimulación de estas fibras provoca un patrón de respiración rápida y superficial, un aumento de las secreciones y broncoconstricción. La congestión pulmonar es un poderoso estimulador de las fibras C pulmonares, pero no una causa de disnea en los humanos, excepto si a esto se le añade el estímulo del ejercicio. Pequeñas dosis de capsaicina, un estimulante conocido de las fibras C, provocan una sensación franca en el pecho de los seres humanos, pero no una sensación disneica. La lobelina IV, un estimulante de las fibras C pulmonares, causa una sensación nociva latente en la laringe y en el pecho. Estas sensaciones son distintas a la sensación disneica en lo sujetos normales del control tomado, y no se perciben en pacientes con trasplante pulmonar bilateral. Estos hallazgos sugieren que la sensación disneica no está inducida por la estimulación

directa de las fibras C aferentes pulmonares.¹⁴ Las fibras C estimuladas están implicadas en la disnea asociada a insuficiencia cardíaca o a edema pulmonar. La estimulación de los receptores de la vía aérea superior, mediada por la distribución del nervio trigémino, puede declinar la intensidad de la disnea. Esto explica por qué un ventilador de enfriamiento o una ventana abierta son a menudo eficaces en el alivio de la disnea leve.^{4,7,9}

Receptores vagales

Existe evidencia de que una fuente de aire dirigida hacia la cara puede reducir la dificultad respiratoria en los adultos, lo que sugiere que la estimulación de receptores de frío localizados en la vía aérea superior puede ser responsable del alivio de la dificultad respiratoria. Algunos de estos receptores de frío están inervados por el nervio vago que vigila los cambios de flujo en la vía aérea superior mediante la detección de cambios en la temperatura. Además de los receptores de frío, existen al menos cuatro o cinco tipos de receptores de la vía aérea inervados por el nervio vago que pueden mediar la disnea y otras sensaciones, aunque el rol de las vías aferentes vagales es incierto y es probable que tengan un proceso complejo.¹⁴ Los receptores de irritación se piensa que son receptores de la tos, se extienden entre las células epiteliales de la vía aérea y responden a estímulos como el humo, el vapor, el polvo, la histamina, el amonio y el cloro. Estos receptores no parecen influir en la respiración bajo condiciones normales. Son estimulados por el descenso de la elasticidad o distensibilidad pulmonar y por aquellas condiciones que aumentan la resistencia del flujo de aire. Por lo tanto, su función puede ser el detectar cambios patológicos en los pulmones. Cuando se estimulan, los receptores de irritación causan taquipnea, hiperventilación y broncoconstricción, creando una sensación de disnea. Esta estimulación de los receptores irritantes o de irritación provoca que se produzca una sensación de opresión en el pecho, cuyo síntoma usualmente se asocia con el asma.^{4,7} El neumotórax es un poderoso estado de estimulación de la disnea en los humanos. Un estudio en animales muestra que el neumotórax estimula preferentemente los receptores de estiramiento de adaptación rápida, sugiriendo que la activación de estos receptores contribuye a la generación de la disnea. Sin embargo, no ha habido ninguna evidencia clara para demostrar que la estimulación directa de estos receptores provoca disnea en los seres humanos. Al respecto, se ha demostrado que la tos inducida por la inhalación de ácido cítrico, que probablemente activa los receptores de estiramiento de adaptación rápida, no genera una sensación de disnea, pero pueden agravarla. Un estudio en animales mostró que la inhalación de furosemida no solamente provoca la síntesis de receptores de estiramiento de adaptación lenta, sino que también provoca que no se sinteticen los receptores de estiramiento de adaptación rápida. Por lo tanto, el alivio de la disnea con la inhalación de furosemida podría estar en parte relacionado con la disminución de la actividad de los receptores de estiramiento de adaptación rápida.¹⁴

Receptores de estiramiento de adaptación lenta^{13,14}

Como se ha mencionado, los receptores de estiramiento de adaptación lenta se encuentran en el músculo liso a lo largo de las vías aéreas y corresponden a las fibras nerviosas mielinizadas aferentes del vago. La inhalación de CO₂, anestésicos volátiles y furosemida se sabe que afecta a la actividad de estos receptores. La inhalación de furosemida ha mostrado que mejora la disnea inducida experimentalmente. Además, es generalmente aceptado que la estimulación de estos receptores probablemente disminuye la disnea, ya que es posible que el alivio de la disnea con la inhalación de furosemida esté asociado con el aumento de la actividad de estos receptores.

ESTIMULACIÓN DE LOS MECANORRECEPTORES DE LA PARED TORÁCICA O DE LOS MÚSCULOS RESPIRATORIOS

La pared torácica y la musculatura respiratoria contienen numerosos receptores musculares y articulares. Los mecanorreceptores en los músculos, las articulaciones y los tendones responden a cambios en la longitud, la tensión y el movimiento; todos estos afectan a la percepción de la disnea. La disnea observada en las enfermedades neuromusculares que resulta en una función muscular respiratoria deteriorada es resultado de la estimulación de estos mecanorreceptores. La estimulación de estas fibras puede reducir, más que agravar, la disnea. Un estudio llevado a cabo en pacientes con EPOC demostró que se obtuvo un decremento en la disnea en reposo al aplicar una fase de vibratoria a los músculos intercostales.⁴ Esto apoya la premisa de que la sensación de la disnea puede ser mediada por información de las vías aferentes desde la pared de los músculos respiratorios en el tórax al cerebro; esto, además, tiene implicaciones para terapias dirigidas. Las vías de señalizaciones aferentes provenientes de estos mecanorreceptores en las articulaciones, los tendones y los músculos del tórax se proyectan al cerebro y pueden contribuir a la generación o modificación de la disnea. Las vibraciones provenientes de la pared torácica activan los husos musculares, y, cuando se activan fuera de la fase del ciclo respiratorio en los seres humanos normales, puede inducirse una sensación de disnea, sugiriendo que los husos musculares juegan un papel importante en la producción de la disnea y que el mecanismo central que recibe las vías aferentes de los músculos intercostales puede tener cierta participación en la sensación de disnea.¹¹

COMANDO MOTOR Y DESCARGA CENTRAL RESULTANTE

La sensación de disnea puede representar simplemente un conocimiento consciente del comando motor de salida. Mientras que el tronco cerebral o la corteza motora envían comandos eferentes a los músculos ventilatorios, una copia neurológica de estas órdenes o comandos se envía simultáneamente a la corteza sensorial (fig. 8-3). Este intercambio entre la corteza sensorial y la motora es conocido como «descarga consecuente», y se cree que es

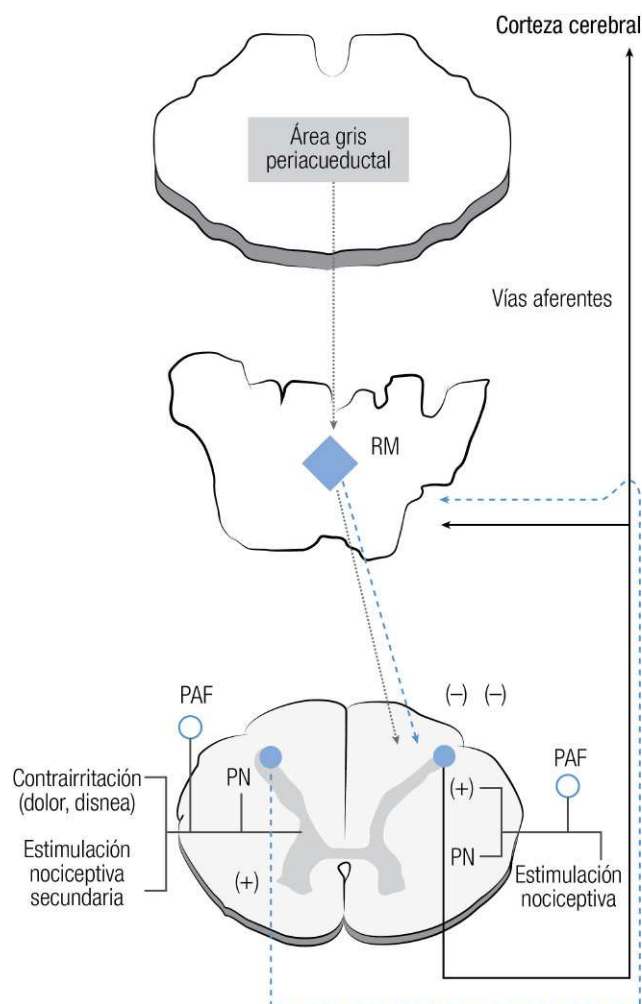


FIGURA 8-3

Esquema del control inhibitorio difuso de daño (DNIC, *diffuse noxious inhibitory control*). Las flechas discontinuas indican la vía neural de contrairritación. PAF, fibra aferente primaria; PN, neurona de proyección; RM, médula rostral. (Adaptado de Nishino T. *Dyspnea: underlying mechanisms and treatment*. Br J Anaest 2011;106[4]:463-74.)

el mecanismo por el cual ocurre el conocimiento consciente del esfuerzo respiratorio. Las proyecciones rostrales del tronco cerebral respiratorias de las neuronas motoras en el cerebro medio y el tálamo podrían representar la vía central de descarga consecuente en la corteza sensorial. Aunque el aumento del trabajo respiratorio no es la única causa de disnea, el aumento del esfuerzo respiratorio es una causa común de incomodidad respiratoria, tal y como la debilidad muscular y el aumento en la descarga mecánica, causando una mayor sensación de esfuerzo respiratorio. El concepto de descarga resultante (*corollary discharge*) es la hipótesis mayormente aceptada, usada para explicar el origen de la sensación de esfuerzo respiratorio. Sin embargo, la evidencia para esta hipótesis resulta ser más funcional que estructural, como lo son los receptores y las vías específicas que no han sido identificadas.¹²

INCREMENTO EN EL COMANDO MOTOR

Un deteriorado sentido de esfuerzo, condición también denominada «incremento en el comando motor», ha sido identificado como posible causa de disnea. Esto es la sensación consciente del paciente de un aumento en el grado de la neuroseñalización motora hacia los músculos respiratorios. El aumento en la señalización provoca trabajo respiratorio para el paciente y esto, a su vez, causa disnea. El incremento del sentido de esfuerzo es atribuido a una descarga consecuente, enviada desde la corteza motora hacia la corteza sensorial cuando el comando de salida es enviado hacia los músculos. Esta descarga consecuente es percibida como esfuerzo respiratorio o disnea. Las vías específicas para las descargas consecuentes no han sido bien identificadas en el ser humano, aunque en estudios en animales se han identificado posibles vías. Clínicamente, los pacientes con obesidad mórbida y aquellos que tienen músculos respiratorios fatigados o incluso malnutrición pueden padecer disnea debido a un deteriorado sentido de esfuerzo (tabla 8-1).

TABLA 8-1 Mecanismos fisiológicos y asociación de los trastornos clínicos causantes de la sensación de disnea

Mecanismos fisiopatológicos causantes de disnea	Ejemplos de trastornos asociados
Estimulación de quimiorreceptores centrales y periféricos	Hipoxemia
Sensores que detectan PaO ₂ , PaCO ₂ o pH	Hipercapnia Acidosis Edema pulmonar Embolia pulmonar EPOC
Estimulación de receptores intrapulmonares: receptores irritativos de la vía aérea, receptores de estiramiento que detectan volumen pulmonar, y fibras C/receptores J que detectan edema y congestión vascular	Fibrosis pulmonar Broncoconstricción Cáncer pulmonar Neumonía Síndrome de distrés respiratorio agudo Fibrosis quística Asma
Estimulación de la pared torácica o mecanorreceptores de los músculos respiratorios: sensores que responden	Enfermedades neuromusculares que causan función deteriorada de los músculos
Cambios en el estiramiento muscular, tensión o movimiento	Efusión pleural Arcos costales fracturados Cáncer pulmonar Cifoescoliosis
Aumento en el comando motor: incremento en la actividad motora eferente neuronal desde el SNC hacia los sistemas efectores respiratorios	Ejercicio Músculos respiratorios débiles EPOC Obesidad

Tomado de Spector N, Klein D. Pacientes disneicos crónicamente enfermos: mecanismos y medidas clínicas. AACN Clin Issues 2001;12:220-223.

COMANDO MOTOR-DESAJUSTE AFERENTE¹⁴

Una teoría reciente acerca de la disnea postula que existe un desajuste o disociación entre los comandos motores y la información aferente entrante desde los receptores sensoriales como explicación de la disnea. Algunos estudios realizados sugieren que la existencia de un desequilibrio entre la interrelación de la tensión y el desplazamiento en el músculo respiratorio puede ser el mecanismo neurofisiológico que cause la disnea, dado esto se propuso el concepto de «inoportunidad en la tensión y estiramiento de los músculos respiratorios» como detonante de la disnea (tabla 8-2). Estos estudios sugieren que, bajo condiciones normales, existe una apropiada relación entre la tensión de los músculos respiratorios y el volumen o flujo resultante. En otras palabras, la disnea es el resultado de la disociación entre las señales motoras en curso hacia los músculos respiratorios y la información aferente entrante. Las fuentes potenciales de la información aferente incluyen no solamente los músculos respiratorios, sino también diversos receptores a través del sistema respiratorio. Esta disociación entre la actividad motora central y la retroalimentación aferente ha sido también denominada «disociación neuromecánica». Cuando existe una adecuada sincronización entre el comando motor y la información aferente entrante desde la detección de los receptores, no debería haber sensación de disnea (fig. 8-4). En contraste, cuando existe una sincronización inadecuada, el desacoplamiento neuromecánico resultante puede contribuir a la génesis de la disnea.

TABLA 8-2 Mecanismos de los diferentes síntomas relacionados con la disnea

Elemento de descripción	Fisiopatología
Sensación de constricción del tórax	Broncoconstricción, edema intersticial (asma, isquemia del miocardio)
Mayor esfuerzo o trabajo de la respiración	Obstrucción de vías respiratorias, enfermedades neuromusculares (EPOC, asma moderada o intensa, miopatía o cifoescoliosis)
Sed de aire, necesidad de respirar o urgencia para hacerlo	Mayor «impulso» respiratorio (insuficiencia cardíaca congestiva, embolia pulmonar, obstrucción moderada o grave del flujo aéreo)
Imposibilidad de respirar profundamente o de modo satisfactorio	Distensión pulmonar (asma, EPOC) y restricción del volumen respiratorio (fibrosis pulmonar, restricción de la pared torácica)
Respiración «pesada», rápida o acelerada	Desacondicionamiento

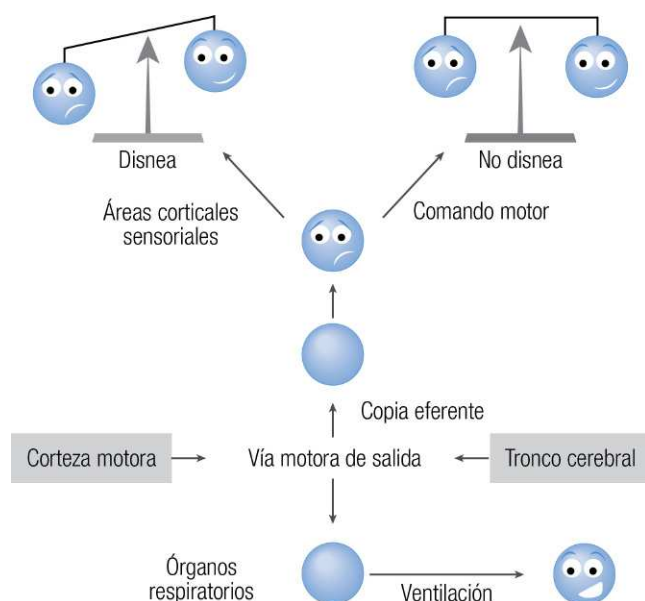


FIGURA 8-4

Comando motor y desajuste aferente. La disnea es el resultado de la disociación entre las amplitudes de la descarga central eferente (comando motor) y la entrada sensorial aferente (retroalimentación) de los mecanorreceptores periféricos. (Adaptado de Nishino T. *Dyspnea: underlying mechanisms and treatment*. Br J Anaest 2011;106[4]:463-74.)

METABORRECECEPTORES

Los metaborreceptores localizados en el músculo esquelético se cree que responden a cambios locales en el ambiente tisular con respecto a los subproductos del metabolismo. Los metaborreceptores pueden ser una fuente de la señalización neurológica aferente que lleva a la sensación de disnea durante el ejercicio, como el ejercicio extenuante que produce una sensación de disnea con un aumento en la ventilación en los sujetos sanos, mientras no sean hipoxémicos o hipercápnicos, y la acidosis metabólica se produce relativamente

tarde en el ejercicio de alta intensidad. Sin embargo, el rol de los metaborreceptores durante el ejercicio y del ejercicio con inducción de disnea sigue siendo indeterminado.¹⁴

Etiología de la disnea

Cuando nos enfrentamos a un paciente con disnea de causa poco clara, es útil comenzar con el análisis detallado de la enfermedad o el estado patológico, considerando las amplias categorías fisiopatológicas que explican la gran mayoría de los casos (fig. 8-5), y que se abordan a continuación.¹³

DISNEA DEL APARATO RESPIRATORIO

Trastorno en el controlador

La hipoxemia y la hipercapnia agudas están asociadas con un aumento en la actividad del controlador respiratorio. La estimulación de los receptores pulmonares, como ocurre en el broncoespasmo pulmonar, el edema intersticial y la embolia pulmonar, también conduce a la hiperventilación y al «hambre de aire», así como a una sensación de opresión en el pecho en el caso del asma. Las grandes altitudes, los estados elevados de progesterona, como durante el embarazo, y las drogas, como el ácido acetilsalicílico, estimulan el controlador y pueden causar disnea incluso cuando el sistema respiratorio es normal.

Trastorno en la bomba ventilatoria

Los trastornos de las vías aéreas (p. ej., asma, enfisema, bronquitis crónica, bronquiectasias) conducen al aumento de la resistencia de las vías aéreas y al aumento del trabajo respiratorio. La hiperinflación pulmonar aumenta aún más el trabajo respiratorio y puede producir sensación de incapacidad para respirar profundamente. Los trastornos que influyen en la rigidez de la pared torácica, como la cifoescoliosis, o que debilitan los músculos ventilatorios,

83

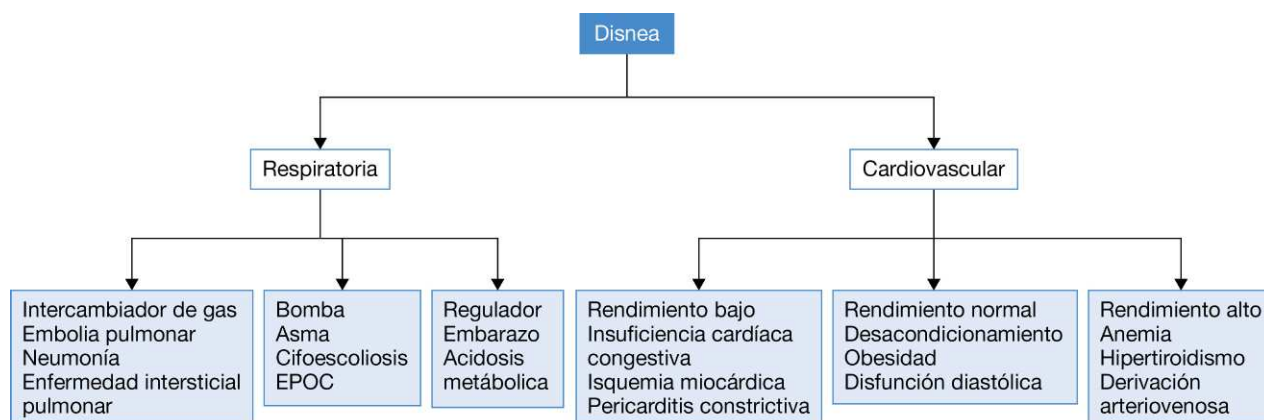


FIGURA 8-5

Fisiopatología de la disnea.

como sucede en la miastenia *gravis* o el síndrome de Guillain-Barré, también se asocian con un mayor esfuerzo respiratorio. Los grandes derrames pleurales pueden contribuir a la disnea, ya sea mediante el aumento del trabajo respiratorio o estimulando los receptores pulmonares si la atelectasia asociada está presente.

Trastorno en el intercambiador del gas

La neumonía, el edema pulmonar y la aspiración son condiciones que alteran el intercambio del oxígeno. La enfermedad vascular del pulmón, la enfermedad pulmonar intersticial y la congestión vascular pulmonar pueden producir disnea por estimulación directa de los receptores intrapulmonares. En estos casos, el alivio de la hipoxemia típicamente tiene solo un pequeño impacto en la intensidad de la disnea.

DISNEA DEL APARATO CARDIOVASCULAR¹⁰⁻¹⁵

Alto rendimiento cardíaco

La anemia de leve a moderada se asocia con la incomodidad respiratoria durante el ejercicio. La derivación intracardíaca de derecha a izquierda puede conducir a un alto gasto cardíaco y a la disnea. En sus etapas posteriores, estos trastornos pueden complicarse por el desarrollo de hipertensión pulmonar, lo que contribuye a la disnea. La dificultad respiratoria asociada a la obesidad es probablemente causada por múltiples mecanismos, incluyendo la presencia de un alto gasto cardíaco y el deterioro en la función de la bomba ventilatoria.

Gasto cardíaco normal

El desacondicionamiento cardiovascular se caracteriza por el desarrollo del metabolismo anaerobio y la estimulación de los quimiorreceptores y metaborreceptores. La disfunción diastólica (causada por la hipertensión, la estenosis aórtica o la miocardiopatía hipertrófica) es cada vez más frecuentemente una reconocida causa de la disnea inducida por el ejercicio. La enfermedad pericárdica (p. ej., pericarditis constrictiva) es una causa relativamente poco frecuente de la disnea crónica.

Bajo gasto cardíaco

Las enfermedades del miocardio que resultan de una enfermedad arterial coronaria y miocardiopatías no isquémicas resultan en un mayor volumen del ventrículo izquierdo al final de la diástole y una elevación del ventrículo izquierdo en onda al final de la diástole, así como en presiones capilares pulmonares. Los receptores pulmonares son estimulados por las presiones vasculares elevadas y el resultante edema intersticial, causando la disnea.

DISNEA CON APARATOS RESPIRATORIO Y CARDIOVASCULAR NORMALES

La anemia de leve a moderada se relaciona con incomodidad respiratoria durante el ejercicio. Se cree que

esto se relaciona con la estimulación de los receptores metabólicos; la saturación de oxígeno es normal en los pacientes con anemia. Es probable que la disnea relacionada con la obesidad se relacione con múltiples mecanismos, incluidos el gasto cardíaco alto y la disfunción de la bomba ventilatoria (distensibilidad disminuida de la pared torácica). La pérdida de condicionamiento cardiovascular (mala condición física) se caracteriza por el desarrollo temprano del metabolismo anaerobio y la estimulación de quimiorreceptores y receptores metabólicos.^{11,16}

Causas de disnea

La insuficiencia cardíaca congestiva es probablemente la causa más común de disnea de esfuerzo y disnea paroxística nocturna. Las siguientes causas más comunes de disnea son las enfermedades del pulmón que se caracterizan por el bloqueo del flujo del aire, como el asma bronquial, la EPOC y una amplia variedad de enfermedades obstructivas menos frecuentes. La disnea puede acompañar incluso a todo un espectro variable de enfermedades intersticiales del pulmón y a menudo se encuentra en junto con la hipertensión pulmonar independientemente de la causa subyacente. Las enfermedades neuromusculares, los estados anémicos, la falta de acondicionamiento físico, los trastornos metabólicos, las respuestas inducidas por agentes farmacológicos y la ansiedad pueden ser factores asociados a la disnea. En varios de estos y otros trastornos asociados, la disnea es el factor limitante en el ejercicio, por ejemplo, en más de un tercio de los pacientes con enfermedad cardíaca.² Para la mayor comprensión de las causas de la disnea, se ha clasificado según el tiempo de evolución, para orientarnos más acerca de los probables trastornos que se están produciendo en el paciente.¹⁷

Pruebas diagnósticas en la disnea

Cuando se sospecha que el reflujo gastroesofágico es la causa de la disnea, debe considerarse una esofagografía modificada con bario o una determinación del pH esofágico durante 24 h. Pueden estar indicadas otras pruebas más invasivas, como la cateterización cardíaca y la biopsia pulmonar, cuando los resultados de las pruebas menos invasivas no han sido concluyentes. Cuando sea posible, el establecimiento definitivo de la causa de la disnea se realizará observando que el tratamiento específico la elimina. Debido a que la disnea puede ser debida a más de una entidad de forma simultánea, puede ser necesario tratar más de una patología.¹

Para valorar a los pacientes con disnea inexplicada son esenciales la radiografía de tórax, el electrocardiograma, las pruebas de función pulmonar, la prueba de esfuerzo con control electrocardiográfico, y la pulsioximetría en reposo y durante el ejercicio. La utilidad de pruebas pulmonares más detalladas con presiones máximas

inspiratorias y espiratorias, curvas de flujo-volumen o provocación con metacolina, y de la tomografía computarizada del tórax y la ecocardiografía dependen de la anamnesis y la exploración física, y del resultado de estas pruebas.

CONCEPTUALIZACIÓN DE LA DISNEA

Dentro de la conceptualización de la disnea existen términos que definen a la disnea según su período de aparición. Existen, además, algunos términos utilizados para definir tipos especiales de disnea, que se mencionan a continuación:

- **Ortopnea:** disnea que se produce en decúbito supino, típica de la insuficiencia cardíaca congestiva.
- **Trepopnea:** disnea que solo se produce en decúbito lateral izquierdo o derecho. Se produce en enfermedades cardíacas y en el derrame pleural o la atelectasia pulmonar significativos.
- **Platipnea:** disnea que solo se produce en posición erecta, que mejora en decúbito. Normalmente se acompaña de ortodesoxia (desoxigenación en posición erecta y mejoría en decúbito). Ocurre, por ejemplo, en el síndrome hepatopulmonar.
- **Disnea paroxística nocturna:** disnea de aparición brusca tras algunas horas de sueño que despierta al paciente de forma brusca, y desaparece o mejora cuando el paciente se sienta con las piernas colgando. Suele autolimitarse a unos 30 min. Se produce en la insuficiencia cardíaca izquierda.

Otros términos muchas veces asociados a la disnea, pero que tienen diferentes significados, son:

- **Taquipnea:** aumento de la frecuencia respiratoria.
- **Hiperpnea:** aumento de la profundidad de las respiraciones.
- **Hiperventilación:** respiración excesiva, con sensación o no de disnea. La cuantificación de la disnea se basa en la cantidad de ejercicio físico necesario para producirla.⁹ Para ello se utilizan diversas escalas, la más sencilla para su utilización es la del British Medical Research Council (tabla 8-3).

También se debe diferenciar entre la disnea aguda y la disnea crónica:

- **Disnea aguda:** sensación subjetiva de falta de aire o respiración dificultosa en evolución de minutos a horas.^{5,9,18} Dado que la intensidad de la disnea es variable y que además depende de la subjetividad del paciente, se considera que la disnea aguda es aquella cuyo inicio de su percepción es de menos de 1 semana de evolución (generalmente de minutos a horas) (tabla 8-4).
- **Disnea crónica:** sensación subjetiva de «falta de aire» o respiración dificultosa de más de 1 mes de evolución.^{5,16-18} (tabla 8-5).

TABLA 8-3 Escala de disnea del British Medical Research Council

Grado	Descripción
0	Ausencia de disnea o solo con ejercicio extremo o intenso
1	Disnea al caminar rápido en llano o al subir una pendiente poco pronunciada
2	Debido a la disnea camina más despacio que las personas de la misma edad en llano o tiene que pararse para respirar cuando camina a su propio paso en llano
3	Tiene que parar para respirar tras caminar en llano unos 100 m, o tras pocos minutos
4	Disnea que le impide salir de casa o que aparece al vestirse o desvestirse

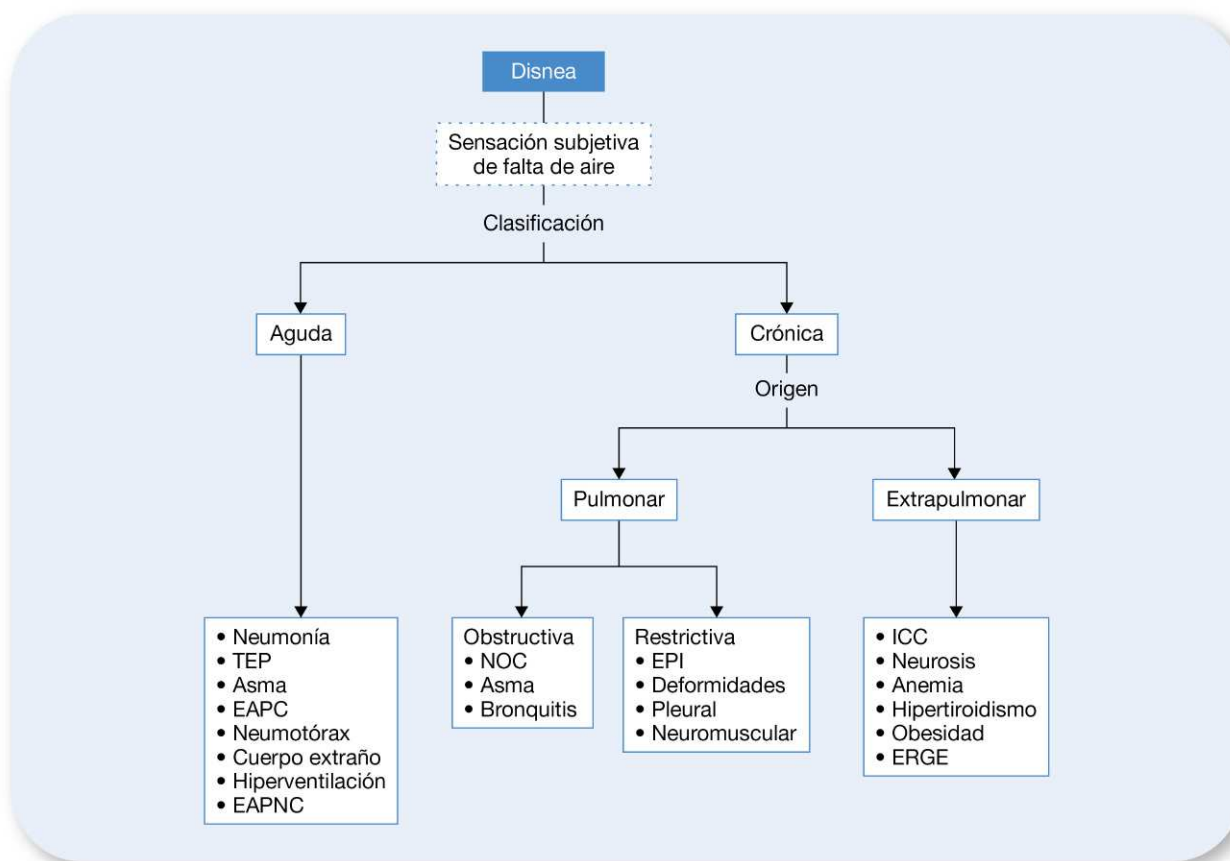
Por cortesía del British Medical Research Council.

TABLA 8-4 Causas de disnea aguda

Causas	Orientación clínica
Patología cardíaca	Ortopnea, disnea paroxística nocturna, oliguria y edemas Aumento de la presión venosa yugular Ritmo de galope, crepitantes finos bilaterales inspiratorios no modificables con la tos, hepatomegalia Radiografía torácica: cardiomegalia, infiltrado perihiliar, líneas B de Kerley
Edema agudo pulmonar	Disnea de aparición brusca con cianosis, diaforesis, expectoración espumosa rosada Auscultación pulmonar: estertores húmedos
Taponamiento cardíaco	Disnea, hipotensión, taquicardia, aumento de la presión venosa yugular y pulso paradójico Electrocardiograma: bajos voltajes Radiografía torácica: cardiomegalia con campos pulmonares claros Ecocardiograma: derrame pericárdico con elevación de la presión intrapericárdica
Disnea como equivalente a <i>angor</i>	Antecedente de cardiopatía isquémica, factores de riesgo vascular Se debe realizar electrocardiograma y monitorización de creatina fosfocinasa y troponinas
Mixoma	Disnea de aparición repentina que se produce solo en determinadas posiciones (que también puede desencadenar un síncope)
Edema pulmonar no cardiogénico	
Síndrome de distrés respiratorio del adulto	Secundario a sepsis, politraumatismo o aspiración

TABLA 8-5 Causas de disnea crónica

Causas	Orientación clínica
Enfermedades respiratorias	
<i>De la vía aérea</i>	
Obstrucción alta	Tumores o estenosis fibrótica que siguen a la traqueostomía o a la intubación orotraqueal prolongada (estridor y retracción inspiratoria de las fosas supraclaviculares)
Asma	Síndrome de apnea obstructiva del sueño
Bronquitis crónica, enfisema	Síntomas episódicos: tos, disnea en reposo o tras el ejercicio, sibilancias, opresión torácica
	Tabaquismo
	Tos con expectoración al menos tres veces al año durante 2 años consecutivos
	Disnea de esfuerzo progresiva
Fibrosis quística	Hasta el 7% de los casos se inician en la edad adulta
	Infección crónica de las vías respiratorias, bronquiectasias, insuficiencia pancreática exocrina, disfunción intestinal, funcionamiento anormal de las glándulas sudoríparas
Bronquiectasias	Generalmente en pacientes con infecciones respiratorias de repetición
	Pueden presentar broncorrea o ser secas (solo hemoptisis)
	Congénitas o adquiridas
Enfermedades musculares	
Miastenia <i>gravis</i>	Debilidad y fatigabilidad de distribución característica: ptosis, diplopía, afección de pares craneales bajos y debilidad proximal
	La crisis miasténica puede requerir ventilación mecánica
Parálisis diafragmática	Secundaria a lesión medular alta, traumatismo torácico, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica o distrofia muscular
Problemas de la pared torácica	
Deformidades	Cifoescoliosis
	Hipoventilación nocturna
	Deformidad evidente
Carga abdominal	Ascitis, embarazo, obesidad
Otras	Cirugía torácica, paquipleuritis crónica
Parenquimatosas pulmonares	
Enfermedad intersticial	Tos, disnea de esfuerzo, crepitantes secos bibasales e infiltrado reticular
Neoplasias	Síndrome constitucional, tos, hemoptisis o dolor torácico
	Nódulo, masa, infiltrado
	Derrame pleural, adenopatías mediastínicas
Otras	Colagenosis
	Enfermedad de células de Langerhans
	Neumoconiosis
	Alveolitis alérgica
De los vasos pulmonares	
Hipertensión pulmonar primaria	Mujeres con disnea de larga evolución
De la pleura	
Derrame pleural	Dolor pleurítico, percusión mate y abolición del murmullo vesicular
Fibrosis pleural	Historia de tuberculosis, empiema, traumatismo torácico, cirugía previa o exposición a asbesto
Enfermedades cardiovasculares	
Hipertensión venosa pulmonar	Secundaria a valvulopatías o disfunción sistólica del ventrículo izquierdo
Miocardiopatía	Dilatada, obstructiva y restrictiva
Síndromes coronarios	La disnea puede ser equivalente a <i>angor</i>
Enfermedad pericárdica	Pericarditis constrictiva
Enfermedades metabólicas	
Acidosis metabólica	Taquipnea como mecanismo adaptativo
Hiper- o hipotiroidismo	Se asocia a hipertensión pulmonar que mejora cuando la función tiroidea vuelve a lo normal
Enfermedades hematológicas	
Anemia crónica, hemoglobinopatías	Los jóvenes no suelen tener disnea
	Valores de hemoglobina < 78 g/dl
Otras enfermedades	
Obesidad	Multifactorial
	Trastorno ventilatorio restrictivo
Hipoventilación	Ligada a obesidad o a síndrome de apnea central del sueño
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Tos crónica e hiperreactividad bronquial
Exposición a grandes alturas	Disminución de la FiO ₂ ambiental
Alteraciones psicosomáticas	Sin evidencia de patología
Falta de condición física	Sensación de respiración difícil



MAPA CONCEPTUAL

Clasificación de la disnea de acuerdo con su duración, origen y probable etiología. EAPC, edema agudo de pulmón cardiogénico; EAPNC, edema agudo de pulmón no cardiogénico; EPI, enfermedades pulmonares intersticiales; ERGE, enfermedad por reflujo gastroesofágico; ICC, insuficiencia cardíaca congestiva; NOC, neumopatía obstructiva crónica; TEP, tromboembolia pulmonar.

RESUMEN

La disnea es un síntoma cardinal de alguna enfermedad que afecta al sistema cardiorrespiratorio. El mecanismo por el cual se llega a tener este síntoma es la sensación del esfuerzo respiratorio, que se transmite por una señal de la corteza motora a la corteza sensitiva, enviando simultáneamente una señal eferente a los músculos ventilatorios. La disnea comúnmente se encuentra en trastornos en los que el impulso respiratorio se muestra aumentado o en los que el sistema respiratorio está siendo excesivamente saturado, esto ocurre cuando se incrementa el trabajo respiratorio de los músculos respiratorios para producir cambios en los volúmenes pulmonares. Es decir, cuando disminuye la distensibilidad pulmonar o se incrementa la resistencia de las vías aéreas. Estos trastornos se caracterizan por la percepción de «hambre de aire» o por el aumento del esfuerzo respiratorio. El desequilibrio entre las vías de señalización aferentes y eferentes y los circuitos de integración contribuye a la sensación de disnea. La disnea puede originarse en el tallo cerebral debido al incremento en

la actividad respiratoria y a la disminución de la distensibilidad, resultado de la estimulación de receptores irritativos vagales; mientras que la información aferente de receptores en las vías aéreas, el pulmón y la pared torácica probablemente pase a través del tallo cerebral antes de alcanzar la corteza sensitiva.^{6,8}

Bibliografía

1. Goldman L, ed. Cecil Tratado de Medicina Interna. 24.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2009.
2. Buckner JK, Ditchey RV, Good JT Jr. Frontline Cardiopulmonary Topics Dyspnea. A monograph for primary care physicians. Snowdrift Pulmonary Foundation; 2001. Disponible en: <http://www.getsurfedenver.com/drtompetty/wpcontent/uploads/2011/12/FrontlineCardiopulmonaryDyspnea.pdf> [consultado el 11 de julio de 2017].
3. Lansing RW, Gracely RH, Banzett RB. The multiple dimensions of dyspnea: review and hypotheses. Respir Physiol Neurobiol 2009;167(1):53-60.
4. Spector N, Connolly MA, Carlson KK. Dyspnea: applying research to bedside practice. AACN Adv Crit Care 2007;18:45-60.
5. Rodríguez García JL. Green Book: Diagnóstico y tratamiento médico. Madrid: Marban; 2015.

6. Gigliotti F. Mechanisms of dyspnea in healthy subjects. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 2010;5(3):195-201.
7. Dvorkin MA, Cardinali DP, Iermoli RH. Best y Taylor. *Bases fisiológicas de la práctica médica*. 14.^a ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2010.
8. Barret KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL. *Ganong Fisiología Médica*. 25.^a ed. Madrid: McGraw-Hill; 2016.
9. Thomas JR, von Gunten CF. Management of dyspnea. *J Support Oncol* 2003;1(1):23-34.
10. Higuera Ramírez FJ. PROAMI. Programa de Actualización en Medicina Interna. México, D. F.: Editorial Médica Panamericana; 2002.
11. Kasper LD, Fauci A, Hauser LS, Longo LD, Jameson J, Loscalzo J. Harrison. *Principios de medicina interna*. 19.^a ed. Madrid: McGraw-Hill; 2016.
12. Rozman C, Carcellach F, eds. Farreras y Rozman. *Medicina Interna*. 18.^a ed. Barcelona: Elsevier; 2016.
13. Loscalzo J. Harrison's Pulmonary and critical care, Derived from Harrison's Principles of Internal Medicine. 17.^a ed. Nueva York: McGraw-Hill; 2010.
14. Nishino T. Dyspnea: underlying mechanisms and treatment. *Br J Anaest* 2011;106(4):463-74.
15. Stoekel MC, Esser RW, Gamer M, Büchel C, von Leupoldt A. Brain response during the anticipation of dyspnea. *Neural Plasticity* 2016;2016:6434987.
16. Sanchez O, Caumont-Prim A, Riant E, et al. Pathophysiology of dispnoea in acute pulmonary embolism: A cross-sectional evaluation. *Respirology* 2017;22(4):771-7.
17. O'Donnell DE, Elbehairy AE, Faisal A, Webb KA, Neder JA, Mahler DA. Exertional dyspnea in COPD: the clinical utility of cardiopulmonary exercise testing. *Eur Respir Rev* 2016;25:333-47.
18. Salerno FR, Parraga G, McIntyre W. Why is your patient still short of breath? Understanding the complex pathophysiology of dyspnea in chronic kidney disease. *Semin Dial* 2016;30(1):50-7.

Vértigo

Armando González Romero y Armando González Gutiérrez

INTRODUCCIÓN

El vértigo es solo un síntoma que se asocia a muchas patologías diferentes y que alarma y preocupa demasiado al paciente que lo sufre. Se puede presentar en todas las edades y sin predilección de género. Es una causa muy frecuente de consulta médica, tanto en la medicina general como en las especialidades. Según los estudios de los National Institutes of Health norteamericanos, el 42% de la población visitará al doctor quejándose de mareo por lo menos una vez en su vida. Para millones de estas personas, la causa del problema se ubicará probablemente en el oído interno.¹

Las causas patológicas son múltiples y variadas, y constituyen un verdadero reto diagnóstico para el clínico, porque él debe llevar a cabo el diagnóstico diferencial entre las posibles enfermedades que causan los síntomas del paciente. Un preciso conocimiento de la fisiopatología permitirá al médico dirigir la investigación clínica y paraclínica para determinar lo primordial: si el **vértigo** o el **mareo** son de origen **central** (en el sistema nervioso central [SNC]) o **periférico** (en el sistema vestibular del oído interno).

En un paciente con sensación de giro, o alucinación del movimiento, lo más probable es que su patología se deba a una alteración en el sistema vestibular (oído interno).

Algunas patologías que originan vértigo se presentan relacionadas con la edad. Por mencionar algunos ejemplos: en la tercera edad, los pacientes que presentan isquemia transitoria del sistema vertebrobasilar tienen vértigo secundario a la alteración de la circulación cerebral que puede simular una lesión vestibular periférica, sin serlo; en el otro extremo, durante la infancia existe normalmente la proliferación de tejido linfático en la rinofaringe y este, cuando es hiperplásico, puede obstruir la trompa de Eustaquio, propiciando infecciones del oído medio (otitis medias) y vértigo como consecuencia.

En ambos casos, el síntoma vértigo es el mismo, aunque diferentes la presentación, la fisiopatología, el tratamien-

to y el pronóstico. Por eso es tan importante elaborar un buen diagnóstico etiopatogénico y establecer si es un vértigo central o periférico.

CONCEPTO

Los conceptos «vértigo» y «mareo» suelen usarse frecuentemente como sinónimos, y no lo son. Por lo tanto, es imperioso establecer sus diferencias. Corvera² enfatiza las definiciones:

- **Vértigo** (del latín *vertigo*) significa movimiento circular: trastorno del sentido del equilibrio caracterizado por una sensación de movimiento rotatorio del propio cuerpo o de los objetos que lo rodean.
- **Mareo** (de «mar», y este del latín *mare*); según el Diccionario de la Lengua Española, marearse significa «desazonarse, turbársele la cabeza, revolviéndosele el estómago; lo cual suele suceder con el movimiento de la embarcación, del carruaje —o cualquier vehículo en movimiento—, y en el curso de algunas enfermedades».

Recientemente se usa el término «cinetosis» como una palabra más específica para designar al mareo que sufre una persona durante la traslación rápida en los vehículos.

Generalmente, a los síntomas anteriores se asocia la sensación de inestabilidad o desequilibrio, que puede llegar a provocar la caída del paciente.

Con respecto al equilibrio, es la capacidad que nos permite mantener una determinada posición con respecto al espacio, efectuar un movimiento con la precisión adecuada, o bien situar nuestro centro de gravedad dentro de la base de sustentación. Para mantener el equilibrio, es imprescindible que el individuo esté bien orientado en el espacio; por ello, el vértigo se acompaña necesariamente de inestabilidad o desequilibrio.

En el equilibrio participan tres órganos o sistemas: 1) sistema vestibular; 2) sistema visual, y 3) sistema propioceptivo. Cuando los estímulos aferentes de estos sistemas no concuerdan entre sí, porque alguno no

funciona normalmente, no se logrará la integración del equilibrio en el SNC.

Gil Carcedo³ define el vértigo como «la sensación de desequilibrio, de origen vestibular, que se caracteriza clínicamente por sensación de desplazamiento, manifestaciones neurovegetativas, alteraciones del tono muscular y nistagmo».

Hay que insistir en que el vértigo no es una enfermedad, es un síntoma, que puede aparecer en procesos patológicos de distinta índole; pero sobre todo es el síntoma fundamental y específico con que cursan las diferentes alteraciones del sistema vestibular localizado en el oído interno.

El vértigo suele definirse, de forma más precisa, como «alucinación de movimiento» (sentida solo por el paciente, cuando este tiene una disfunción en un solo oído), que altera el equilibrio del paciente y siente que gira en relación con su entorno (vértigo subjetivo), o bien que las cosas giran, o se desploman, a su alrededor (vértigo objetivo). Según Corvera, «el vértigo así definido es siempre síntoma de afección del sistema vestibular, pudiendo esta afección encontrarse en cualquier parte del sistema, bien sea en el oído interno, los nervios acústicos, los núcleos vestibulares y aun en las vías de asociación de los núcleos vestibulares con el cerebelo, los núcleos oculomotores o la sustancia reticular».²

Cuando la intensidad o la duración del vértigo llegan a su límite máximo, se presentan síntomas de origen neurovegetativo como sudoración fría, palidez, náuseas y vómito.

BASES ANATOMOFISIOLÓGICAS. OÍDO INTERNO

Como es bien sabido, el oído se encarga de la audición y el equilibrio; desde el punto de vista anatómico y fisiológico, se divide en tres segmentos: oído externo, medio e interno. Para el tema que nos ocupa, analizaremos solo la parte del oído interno encargada del equilibrio (fig. 9-1).

Desarrollo

El oído interno se inicia desde la tercera semana de la gestación, como un engrosamiento ectodérmico, denominado «placoda ótica» (localizada en las partes laterales de la porción cefálica del embrión), que se invagina en el mesodermo para formar la cápsula ótica dentro de los huesos temporales. Esta cápsula se alargará y formará una serie de cavidades y conductos, por lo que se ha llamado «laberinto», y se distinguen una porción anterior (laberinto anterior) que corresponde a la cóclea (encargada de la audición) y otra porción posterior (laberinto posterior) llamada también «sistema vestibular» (encargado de mantener el equilibrio). Ambos laberintos se encuentran comunicados por un conducto llamado «conducto reuniens» (conducto que los reúne).

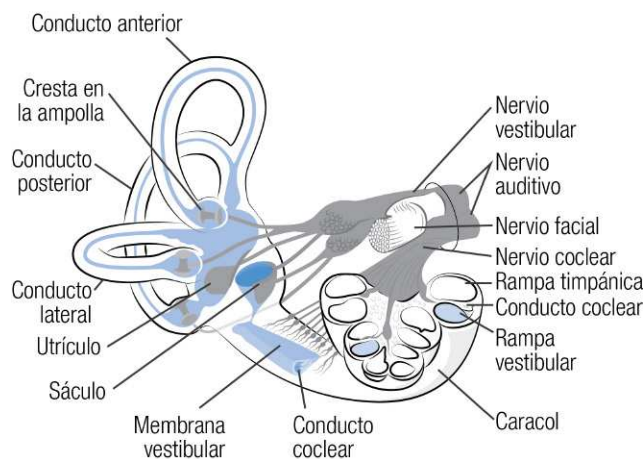


FIGURA 9-1

Anatomía del oído interno. Está compuesto por el laberinto anterior, que contiene la cóclea o caracol, donde se encuentra el órgano de Corti, encargado de la recepción de los sonidos (audición), y por el laberinto posterior, que contiene los tres conductos semicirculares, con sus crestas vestibulares, y el utrículo y el sáculo, con sus correspondientes máculas o membranas otolíticas, encargados del equilibrio.

A las 23 semanas, el oído interno humano ya ha alcanzado el tamaño definitivo, como el del adulto, y a las 26 semanas ya está enviando información al cerebro.⁴ La cápsula ótica se osifica (origen endocondral) y forma el laberinto óseo, que contiene en su interior a otro laberinto, el membranoso, que es mucho más pequeño.⁵

El laberinto óseo está lleno de un líquido llamado «perilinf» (similar al líquido cefalorraquídeo [LCR], con alto contenido en sodio) que rodea al laberinto membranoso (fig. 9-2).

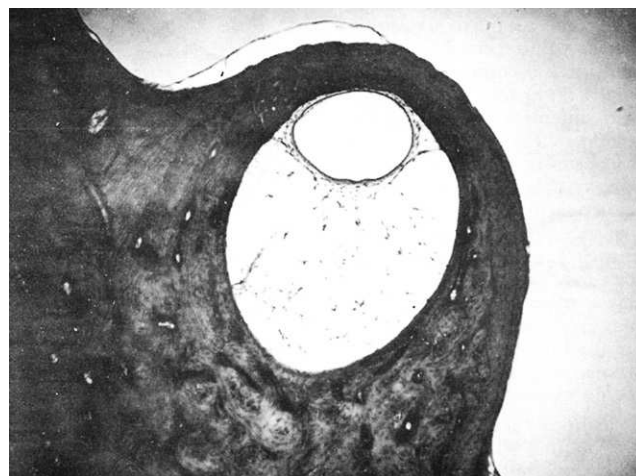


FIGURA 9-2

Vista microscópica de un corte transversal del conducto semicircular externo (laberinto óseo, en gris oscuro). Obsérvese el tamaño del conducto membranoso (laberinto membranoso, círculo pequeño claro) lleno de endolinfa, dentro del conducto óseo, que contiene un delicado estroma de sostén y perilinfa. (Tomado de De Weesse DD, Saunders WH. Tratado de otorrinolaringología. 4.ª ed. México, D. F.: Interamericana; 1974.)

Este, a su vez, también está lleno de un líquido llamado «endolinfa» (con alto contenido de potasio), que es producido en la estría vascular localizada marginalmente en el mismo laberinto membranoso. La diferencia en la composición química entre la perilinfa y la endolinfa proporciona la energía electromagnética necesaria para las células sensitivas. Según Lalwani, «el oído interno es único debido a que las células sensitivas dependen de la energía brindada por otras células». ⁴ Estas células están en la estría vascular y son las encargadas de bombear potasio a la endolinfa para conservar la diferencia entre las concentraciones de sodio y potasio.

Órganos del equilibrio

Como ya se ha mencionado, las funciones del oído interno son la audición y el equilibrio, que se realizan gracias a la existencia de epitelios sensitivos con células ciliadas, altamente especializadas. Estos constituyen unos organillos intralaberínticos, que se encuentran entre los más pequeños del cuerpo.

El sistema del equilibrio vestibular es más complejo que el sistema auditivo, debido sobre todo al componente motor (muscular) involucrado. No hay una estructura que por sí sola cumpla con el completo funcionamiento del equilibrio, porque se involucran múltiples sistemas que originan diferentes impulsos sensoriales:

- De los órganos vestibulares terminales (oído interno).
- Del sistema visual.
- Del sistema propioceptivo.

Los órganos vestibulares del oído interno detectan los movimientos angulares y los movimientos lineales. Cuando se presenta el vértigo por un movimiento giratorio (angular) o se presenta lateropulsión como consecuencia de una aceleración lineal, podemos identificar el oído afectado, ya que sabemos que cuando un oído disminuye su función, existe lateropulsión contralateral originada por el oído sano. Cuando hay vértigo, hay nistagmo, que se manifiesta por movimientos oculares como consecuencia de reflejos vestibulooculomotores.

El sistema propioceptivo proporciona la información sensorial que contribuye al sentido de la posición propia y del movimiento. Además, incluye la conciencia de posición y movimiento articular, la velocidad y la detección de la fuerza de movimiento. La propiocepción es, entonces, la mejor fuente sensorial para proveer la información necesaria para mediar el control neuromuscular y así mejorar la estabilidad articular funcional. Los receptores de la propiocepción se encuentran en:

- Husos musculares.
- Órganos tendinosos de Golgi.
- Receptores articulares (posiciones extremas), piel (tacto) y receptores vestibulares.

Toda la información se integra en el tallo encefálico y el cerebelo, con una importante influencia de la corteza

cerebral, como los lóbulos frontal, parietal y occipital. La información integrada provoca diversas reacciones motoras estereotípicas, de movimiento ocular, control postural e impulsos de salida perceptuales, tendentes a mantener el equilibrio. ⁶

En el sistema vestibular, los epitelios sensoriales de los organillos tienen un tipo especial de células ciliadas o pilosas, llamadas también «estereocilios», que tienen la propiedad de flexionarse como respuesta a los estímulos mecánicos (cilios mecanorreceptores). En el laberinto anterior (caracol), se encuentran las células ciliadas en el órgano de Corti, encargado de la audición. En el laberinto posterior, relacionado con el equilibrio, se encuentran los epitelios sensitivos en los tres conductos semicirculares (lateral, superior y posterior) y en dos máculas, localizadas una en el utrículo y otra en el sáculo.

Por la asignación del tema y las limitaciones de espacio, solo nos referiremos al laberinto posterior, o sistema vestibular.

Entre la quinta y la sexta semana de gestación, en el laberinto membranoso posterior ya se encuentran formadas las cinco estructuras neuroepiteliales sensitivas diferentes antes mencionadas: tres en los conductos semicirculares, y dos máculas, u órganos otolíticos, ubicadas, cada una de ellas, en el utrículo y el sáculo (fig. 9-3).

Los tres conductos semicirculares de cada oído interno guardan una posición perpendicular entre sí, lo cual les permite detectar, desde cualquier ángulo, los movimientos giratorios de la cabeza (movimientos angulares). Los conductos semicirculares posterior y superior se fusionan en uno de sus extremos. Estos conductos semicirculares se ensanchan cerca de su desembocadura en el utrículo; son tres ensanchamientos que reciben el nombre de «ámpulas» o «ampollas» y contienen en su interior la cresta ampular, formada por neuroepitelio especializado, con células ciliadas (o pilosas); el extremo de los cilios está cubierto por una cúpula de material gelatinoso en forma de una prominencia piramidal, creada para interceptar y detectar la dirección de la endolinfa desplazada con los movimientos (movimientos angulares) durante el giro de la cabeza. Con los movimientos giratorios, la endolinfa, al desplazarse por inercia, dobla la cúpula de la cresta ampular originando estímulos mecánicos que las células ciliadas transforman en estímulos bioeléctricos. Esta transformación de energía mecánica a bioeléctrica se denomina «transducción».

La importancia funcional de tener dos laberintos es que normalmente actúan coordinados: durante un movimiento giratorio, un laberinto produce una señal excitatoria y el otro produce una señal inhibitoria. Estas señales «pareadas» se integran después en el tallo cerebral para mantener el equilibrio.

Cada célula sensorial tiene aproximadamente 100 estereocilios en su extremo apical; los estereocilios son de diferentes tamaños y se hallan colocados en tres o más filas: cilios cortos, medios y altos. Estos poseen cen-

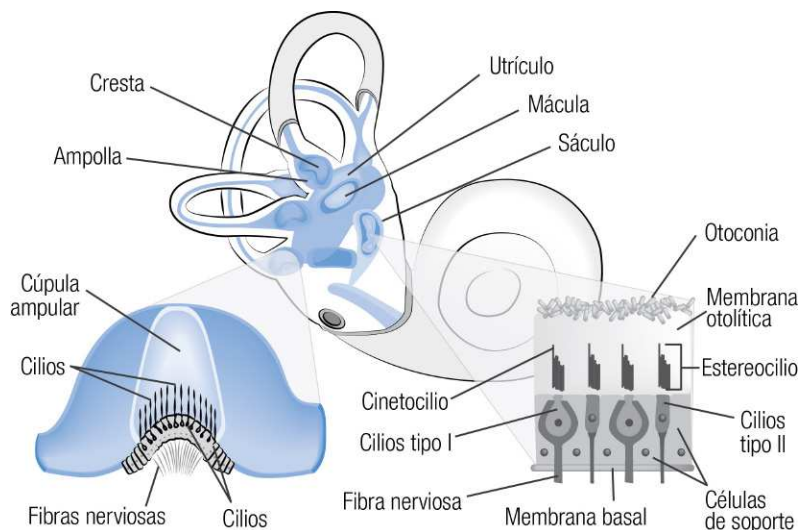


FIGURA 9-3

Laberinto posterior. En las ámpulas o ampollas (dilataciones en uno de los extremos de cada conducto semicircular) que desembocan en el vestíbulo del utrículo, se encuentran las crestas ampulares, que contienen en su interior neuroepitelio especializado, con células ciliadas (o pilosas); el extremo de los cilios está cubierto por una cúpula de material gelatinoso en forma de prominencia piramidal, creada para interceptar y detectar la dirección de la endolinfa desplazada con los movimientos (movimientos angulares) durante el giro de la cabeza. En el utrículo y el sáculo se encuentran las máculas o membranas otolíticas, llamadas así por contener otolitos, también llamados «otoconias», localizados en la superficie de la membrana gelatinosa. Esta membrana cubre los estereocilios y los cinetocilios, o kinocilios, estimulados por la gravedad y el movimiento lineal de los otolitos.

tros que constan de filamentos paralelos de actina. Esta última se encuentra recubierta por diversas isoformas de miosina. Adyacente a los estereocilios altos de cada célula pilosa, se encuentra un solo cilio muy especial, llamado «cinetocilio», que está constituido por nueve pares de microtúbulos periféricos circundantes y un par de microtúbulos centrales unidos por brazos de dineína. Este cinetocilio no es móvil, a diferencia de los otros cilios móviles que se encuentran en otras partes del organismo (fig. 9-4).

Se piensa que su función radica en inducir la polarización de los estereocilios a los cuales está conectado en puntos de unión, desde la fila más corta hasta la más alta. La flexión en la dirección del cilio más alto abre los puntos de unión provocando la entrada de iones de calcio y potasio (K^+ y Ca^{2+}). Esto ocasiona que la célula se des-

polarice; después, cuando el cilio se flexiona hacia el cilio pequeño, cierra los puntos de unión de los estereocilios y la célula se hiperpolariza.

Las células pilosas tienen sinapsis en su polo basal con neuronas aferentes y eferentes (fig. 9-5).

Cuando una célula se estimula mecánicamente (por flexión de la cresta ampular), se libera una sustancia química (neurotransmisor) que regula la actividad eléctrica de las neuronas aferentes.

Los cinetocilios de la cresta ampular del conducto horizontal se orientan hacia el lado utricular (es decir, hacia el vestíbulo) durante la estimulación, lo cual produce un flujo endolinfático «ampulopetal». En contraste, los cinetocilios de los conductos semicirculares superior y posterior se orientan hacia el lado del conducto produciendo un flujo endolinfático ampulofugal. En respuesta, las neuronas eferentes originadas en el tallo cerebral hacen contacto con la célula pilosa para regular la amplificación de las señales neurales que vienen del cerebro (fig. 9-6).

Como ya se ha mencionado, cuando un laberinto vestibular origina una respuesta excitatoria, el del lado opuesto, a su vez, origina una reacción inhibitoria. Esta información simultánea se integra en el tallo cerebral para controlar el equilibrio.

Los otros dos organillos que integran el sistema vestibular son las máculas del utrículo y el sáculo, llamadas también «órganos otolíticos». Los órganos otolíticos (al igual que los conductos semicirculares) funcionan en formato par, por su ubicación en cada laberinto de sus correspondientes oídos internos. Las dos máculas utriculares se encuentran aproximadamente en el plano horizontal, y las dos máculas saculares se encuentran en el plano vertical, con una angulación aproximada de 30° hacia adentro, respecto al plano sagital de la base del cráneo.

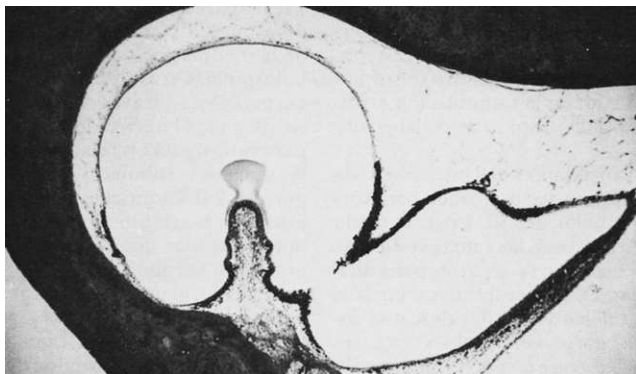
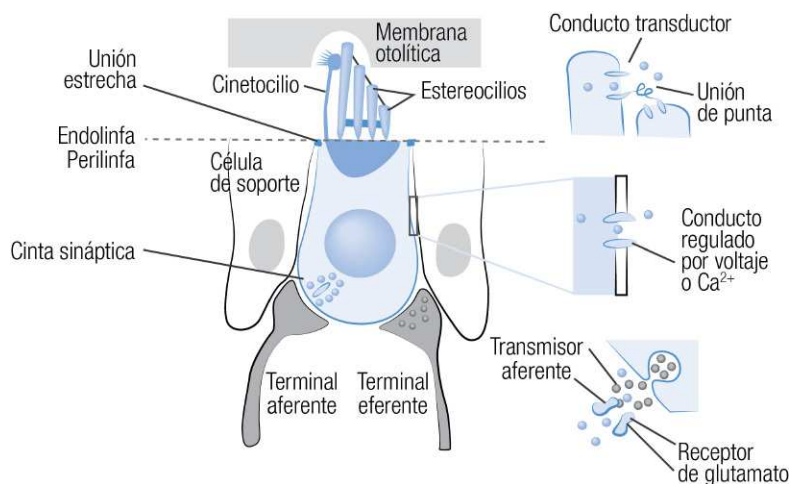


FIGURA 9-4

Imagen de microscopía electrónica que muestra la ampolla, o ampolla, de un conducto semicircular cerca de su unión con el utrículo (de cobayo). La formación anatómica vertical, que se proyecta en el centro del espacio ampular, es la cresta que se flexiona con el desplazamiento inercial de la endolinfa, despolarizando así las células ciliadas que envían el estímulo a través de las neuronas aferentes. (Tomado de De Weesse DD, Saunders WH. Tratado de otorrinolaringología. 4.ª ed. México, D. F.: Interamericana; 1974.)

FIGURA 9-5

La célula pilosa tiene decenas de estereocilios acomodados en filas según su tamaño. Detrás del estereocilio más largo se encuentra un solo cinetocilio, con una dilatación bulbosa en su extremo distal, conectado con los estereocilios a través de conductos transductores. La neurotransmisión de las células pilosas a las neuronas aferentes ocurre en su polo basal. Los conductos de voltaje son regulados por calcio en la membrana basolateral de la célula pilosa, y dan forma a la respuesta eléctrica de la célula provocada por el estímulo mecánico. (Tomado de Lalwani AK. Diagnóstico y tratamiento. En: Rodríguez Perales MA, Saynes Marín FJ, Hernández Valencia G, eds. Otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello. México, D. F.: McGraw-Hill; 2009. p. 584.)



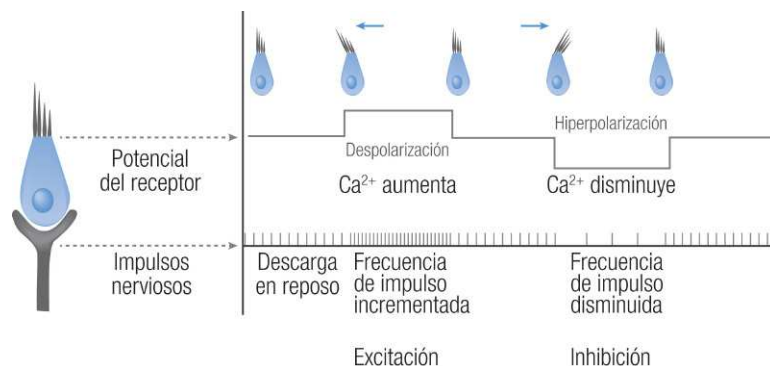
Las máculas son estructuras planas de forma ovoide que también están formadas por células ciliadas (pilosas) mecanorreceptoras, que, al igual que en las crestas ampulares, sobresalen de la superficie macular y están cubiertas por una membrana gelatinosa que contiene en su superficie cristales de carbonato de calcio, llamados «otoconias» u «otolitos» (fig. 9-7).

Las otoconias tienen una densidad mayor que la del agua y, por ello, cuando la cabeza experimenta un movimiento lineal (hacia adelante o atrás, hacia arriba o hacia abajo, o de izquierda a derecha), las membranas otolíticas de ambos laberintos se deslizan, por la acción de la gravedad, haciendo que la punta de los estereocilios se doble o flexione, originando con ello la liberación de neurotransmisores necesarios para que ocurra la despolarización y se transmitan las señales por las neuronas aferentes al cerebro, igual que sucede en las crestas ampulares.

Esta información hace «sentir» o detectar la acción de la gravedad (aceleración lineal). La recuperación del movimiento de flexión de los estereocilios altos hacia los más cortos ocasiona que los conductos transductores se cierren y la célula se hiperpolarice, igual que sucede también en las crestas ampulares.

FIGURA 9-6

Regulación de la actividad de una fibra nerviosa aferente por la deflexión del haz de estereocilios. Los cilios de la célula pilosa son flexionados en la dirección del cilio más largo, por la corriente de la endolinfa, lo cual origina la despolarización de la célula pilosa, abriendo los canales de calcio y provocando un incremento en su velocidad. El movimiento de recuperación de los cilios, en el sentido contrario, provoca la hiperpolarización y cierra los canales con disminución del calcio. También se ocasiona una disminución de la velocidad del movimiento ciliar por inhibición. (Tomado de Lalwani AK. Diagnóstico y tratamiento. En: Rodríguez Perales MA, Saynes Marín FJ, Hernández Valencia G, eds. Otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello. México, D. F.: McGraw-Hill; 2009. p. 585.)



Las máculas del utrículo y el sáculo tienen células ciliadas ubicadas en todas direcciones (bidireccionales). Esto permite que puedan recibir estímulos lineales de todos lados, y, en respuesta, producen señales tanto excitatorias como inhibitorias con los cambios en la posición de la cabeza. Cuando ocurre una deflexión céfalica prolongada en una determinada posición, se produce un potencial de adaptación para mantener el equilibrio (fig. 9-8).

El oído interno a través del utrículo y el sáculo envía información respecto de la posición de la cabeza al cerebro y a la médula espinal, retransmitiendo cambios en la orientación a la musculatura antigravitatoria. Estos reflejos vestibuloespinales son importantes para mantener la postura, el equilibrio y el tono muscular en reposo. El cerebelo regula también estos efectos.⁴

Cuando se estimula el utrículo o los conductos semi-circulares, se producen —como ya se ha dicho— reacciones determinadas y definidas. Cuanto mayor sea la estimulación, tanto más violentas serán las respuestas. Las reacciones más importantes son el nistagmo y el vértigo. Las náuseas, el vómito y la sudoración fría que acompañan a los estímulos severos se presentan porque el núcleo dorsal motor del décimo par craneal está localizado cerca del núcleo vestibular, en el tallo cerebral.

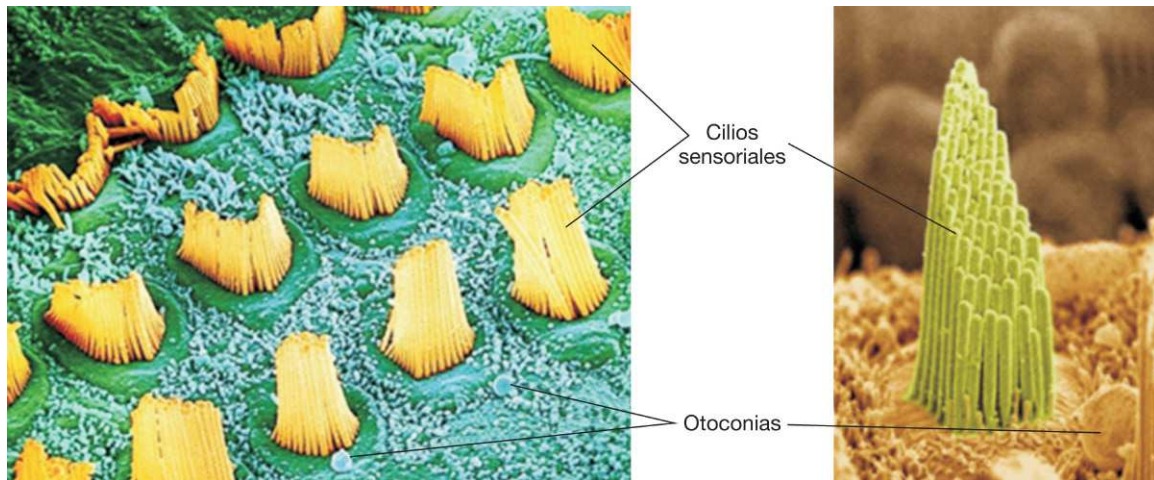


FIGURA 9-7

Imagen de microscopia electrónica de los estereocilios y las otoconias. En el utrículo y el sáculo se encuentran los organillos llamados «máculas» o «membranas otolíticas». Las dos máculas utriculares se encuentran aproximadamente en el plano horizontal, y las dos máculas saculares se encuentran en el plano vertical, con una angulación aproximada de 30° hacia dentro con respecto al plano sagital de la base del cráneo. Las máculas son estructuras planas de forma ovoide que también están formadas por células ciliadas (pilosas) mecanorreceptoras, que, al igual que en las crestas ampulares, sobresalen de la superficie macular y están cubiertas por una membrana gelatinosa que contiene en su superficie cristales de carbonato de calcio llamados «otoconias» u «otolitos».

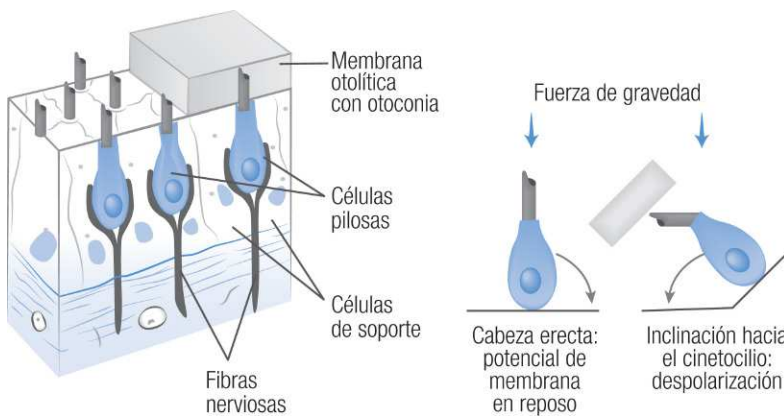


FIGURA 9-8

Organización y fisiología de la mácula. Las máculas de los órganos otolíticos hacen posible «sentir» la gravedad (aceleración lineal). Cuando la cabeza se inclina de un lado a otro, la gravedad ocasiona una fuerza de cizalla entre la membrana otolítica y la superficie de la mácula. Esto da lugar a una flexión de los estereocilios que origina que los conductos transductores se abran y se produzca la despolarización de la célula pilosa. (Tomado de Lalwani AK. *Diagnóstico y tratamiento*. En: Rodríguez Perales MA, Saynes Marín FJ, Hernández Valencia G, eds. *Otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello*. México, D. F.: McGraw-Hill; 2009. p. 586.)

FISIOPATOLOGÍA

La subjetiva orientación del cuerpo en el espacio está controlada por un complicado conjunto de sistemas que incluye:⁷

- Los globos oculares y sus músculos.
- El sistema propioceptivo.
- El laberinto posterior.
- Los nervios vestibulares del VIII par craneal.
- El núcleo vestibular del tallo cerebral.
- Las vías neurales desde el núcleo vestibular al cerebro medio y al lóbulo temporal (fascículo longitudinal medial).
- El mecanismo de coordinación en el cerebelo.
- El tracto vestibuloespinal (médula espinal).
- Las fibras aferentes que se originan en los músculos y tendones y se desplazan por el tracto vestibuloespinal.

La alteración funcional de cualquiera de las partes o sistemas arriba mencionados puede producir mareo e inestabilidad en el equilibrio, pero el verdadero vértigo (sensación objetiva o subjetiva de rotación o giro) solo se produce cuando existe una alteración funcional del sistema vestibular, formado por los conductos semicirculares, utrículos y sáculos (órganos terminales del equilibrio), los nervios vestibulares (división del VIII nervio craneal) y el núcleo vestibular del tallo cerebral.⁷

Sistema vestibular

Este puede dividirse en aparato vestibular y núcleos vestibulares centrales. El primero, dentro del oído interno, detecta el movimiento y la posición de la cabeza, y transduce esta información a una señal neural. Los segundos

se ocupan principalmente de conservar la posición de la cabeza en el espacio. Los haces nerviosos que descienden desde estos núcleos median los ajustes de la cabeza sobre el cuello y de la cabeza sobre el cuerpo.

Transmisión de los estímulos al sistema nervioso central

En el ganglio vestibular están situados los cuerpos celulares de las 19.000 neuronas que inervan las crestas y las máculas a cada lado. Cada nervio vestibular termina en el núcleo vestibular ipsilateral:⁸

- Las fibras de los conductos semicirculares terminan principalmente en las divisiones superior y media del núcleo vestibular, y se proyectan a los núcleos que controlan el movimiento ocular.
- Las fibras provenientes del utrículo y el sáculo se proyectan predominantemente en la rama lateral (núcleo de Deiters) del núcleo vestibular y después establecen proyecciones con la médula espinal (fascículo vestibuloespinal lateral).

Los núcleos vestibulares se proyectan al tálamo y, desde allí, a dos partes de la corteza somatosensitiva primaria. Las conexiones ascendentes de los núcleos de los pares craneales en gran parte se ocupan de los movimientos oculares. Si el sistema vestibular, los globos oculares y el sistema propioceptivo están intactos, nuestra orientación en el espacio y nuestro equilibrio serán estables, porque son los sistemas que controlan el equilibrio.

En resumen, el equilibrio es una interacción compleja entre la información de entrada desde el oído interno, los ojos y la musculatura corporal incluyendo la de la columna cervical. Estas señales se integran en el tallo cerebral, el cerebelo y la corteza cerebral.

Nistagmo

El nistagmo es un movimiento repetitivo de ambos ojos que no debe presentarse en situaciones normales. Las alteraciones del laberinto y algunos trastornos del SNC producen nistagmo, por lo tanto, es muy importante estudiar si existe nistagmo y de qué tipo.

El nistagmo se define como oscilaciones involuntarias, de repetición rítmica, de uno o ambos ojos, en alguna o en todas las posiciones de mirada. El movimiento puede ser horizontal, vertical, rotatorio, oblicuo o una combinación de estos. Se presenta con un movimiento lento del ojo en una dirección, seguido a continuación por un movimiento rápido compensador en la dirección opuesta. Las variedades de nistagmo se definen con diversos términos. Los más usados son:⁹

- **Nistagmo horizontal:** que se manifiesta en el plano horizontal.
- **Nistagmo rotatorio:** que se manifiesta en el plano frontal.

TABLA 9-1 Diferencias entre el nistagmo de origen central y el nistagmo de origen periférico

Características	Nistagmo central	Nistagmo periférico
Latencia	No	Sí
Fatiga	No	Sí
Síntomas vagales	Pocos	Muchos
Dirección	Cambiante	Fija
Duración	Larga	Corta

- **Nistagmo vertical:** que se manifiesta en el plano sagital.
- **Nistagmo pervertido:** que es cualquier desviación de la respuesta esperada.
- **Nistagmo variable:** que es aquel que presenta una dirección diferente en cada ojo.
- **Nistagmo de posición:** que es el que aparece en los cambios de posición de la cabeza.
- **Nistagmo espontáneo:** que ocurre sin que exista estimulación.
- **Nistagmo provocado:** que es el producido por una estimulación artificial.
- **Nistagmo de primer grado:** que aparece únicamente cuando los ojos miran solo en la dirección del componente rápido.
- **Nistagmo de segundo grado:** que es el que aparece cuando los ojos miran hacia el frente.
- **Nistagmo de tercer grado:** que es el que aparece cuando los ojos miran en la dirección del componente lento.

El nistagmo espontáneo es la indicación de la existencia de un proceso patológico en el sistema vestibular (estatinético). El nistagmo vertical y el nistagmo diagonal indican frecuentemente lesiones del SNC. El nistagmo en diferente dirección en los dos ojos es siempre indicativo de lesión en el SNC.

Los nistagmos de primero y segundo grado se consideran normales después de la estimulación artificial. El nistagmo de tercer grado siempre se considera anormal, excepto en caso de que se haya estimulado excesivamente.

Para diferenciar las características entre el nistagmo de origen central y el de origen periférico, véase la [tabla 9-1](#).

ESTUDIO DEL VÉRTIGO

De inicio, es imperativo elaborar una buena historia clínica. Hay que descartar algunas patologías sistémicas que producen vértigo o mareo, como la diabetes mellitus, la hipertensión, enfermedades cardiovasculares o neurológicas. La exploración física general debe incluir una exhaustiva exploración otorrinolaringológica y otoneurológica en busca de nistagmo, alteraciones del equilibrio o lesiones de los pares craneales.

Es muy importante investigar el inicio y la duración del vértigo porque son significativos para el diagnóstico etiológico:

- Si el vértigo se desencadena con los movimientos cefálicos o corporales, de forma episódica paroxística y con una duración fugaz, de segundos, lo más probable es que corresponda a un vértigo postural paroxístico benigno (VPPB).
- Cuando el vértigo es intenso con una duración de horas y se acompaña de hipoacusia neurosensorial fluctuante y acúfenos, acompañado de náuseas y vómito, es probable que corresponda a una enfermedad de Ménière (llamada también «hidrops laberíntico»).
- El vértigo intenso, sin hipoacusia, con náuseas, que dura días y en el que no hay síntomas de alteración en el SNC, generalmente corresponde a una neuritis vestibular secundaria a una infección viral.
- El vértigo súbito con duración de minutos o días, en adultos, que se asocia con desequilibrio al deambular, disartria, síntomas neurovegetativos, debilidad y otros síntomas neurológicos, generalmente se debe a un vértigo de origen central secundario a un accidente cerebrovascular.

La mayoría de las patologías que producen vértigo pueden ser sospechadas con una buena historia clínica. Si la enfermedad afecta a un oído o el sistema vestibular, el paciente tendrá vértigo, nistagmo y el equilibrio será alterado. En síntesis, cualquier patología que cause disminución unilateral de la función vestibular causará vértigo. Entonces, lo primordial para el diagnóstico es establecer en qué sistema vestibular (izquierdo o derecho) está disminuida la función.

La función vestibular se mide mediante «pruebas» calóricas. Estas consisten en irrigar ambos oídos, con la membrana timpánica íntegra (a través de los conductos auditivos externos), con agua fría a 30 °C y agua caliente a 44 °C (7 °C por debajo y por encima de los 37 °C, la temperatura corporal normal). Estas pruebas provocarán nistagmo horizontal rotatorio con una duración de 1 a 3 min en los laberintos normales. Comparando la duración del nistagmo de cada oído, podemos saber cuál de ellos está menos activo (hiporreflexia), lo cual significa que es el laberinto afectado.

El estudio es completado con la audiometría, la electronistagmografía, y la exploración de los pares craneales y neurológica. Cuando se sospechan tumores, son muy útiles los estudios de imagen como la resonancia magnética (RM) con medio de contraste (gadolinio).

CLASIFICACIÓN DEL VÉRTIGO

Cada enfermedad que produce vértigo tiene una fisiopatología específica relacionada con la etiología. Para su estudio y tratamiento correcto, la prioridad del médico

será establecer si el vértigo es de origen periférico o de origen central:

- **Vértigo periférico:** se origina en el sistema vestibular (oído interno). Es de intensidad grave: el paciente tiene la sensación de que él está girando o de que su entorno gira. La duración de los ataques es de minutos, horas o días (según la enfermedad que lo origina). Se acompaña de nistagmo espontáneo y se presentan síntomas neurovegetativos (náuseas, vómito, palidez, sudoración fría, etc.). El paciente casi nunca pierde la conciencia.
- **Vértigo central:** se origina en el SNC. El vértigo es de intensidad moderada y la sensación es más parecida a la inestabilidad en el equilibrio. Su presentación es insidiosa. Los ataques vertiginosos duran semanas. En ocasiones, no hay nistagmo aparente.

Boies¹⁰ clasifica el vértigo de acuerdo con su etiología para proporcionar una guía que ayude al diagnóstico diferencial:

1. Ojo:
 - a. Errores de refracción.
 - b. Glaucoma simple.
2. Sistema propioceptivo:
 - a. Alcoholismo crónico.
 - b. Diabetes.
 - c. Tabes dorsal.
 - d. Vértigo cervical.
3. SNC:
 - a. Trastornos circulatorios: insuficiencia vertebro-basilar, hipotensión postural, anemia.
 - b. Infección.
 - c. Tumores.
 - d. Migraña.
 - e. Traumatismo.
 - f. Epilepsia (pequeño mal).
 - g. Exposición a tóxicos.
4. Psiconeurosis (síncope simple).
5. Vértigo de origen otológico:
 - a. Asociado con otitis media aguda.
 - b. Asociado con otitis media crónica (colecsteatoma).
 - c. Postraumático: contusión laberíntica, fractura del hueso temporal.
 - d. VPPB.
 - e. Vértigo vestibular súbito: neuronitis vestibular.
 - f. Neurinoma del acústico.
 - g. Hidrops endolinfático:
 - Enfermedad de Ménière.
 - Alérgico.
 - Luético.
6. Vértigo inespecífico.

A continuación describiremos brevemente solo las patologías vertiginosas más frecuentes, siguiendo la clasificación de síndromes periféricos y centrales.

SÍNDROMES VERTIGINOSOS PERIFÉRICOS¹¹

Neuronitis vestibular

Es la causa más común de vértigo agudo, con una incidencia de 170 casos por 100.000 personas. Su etiología se atribuye a una infección viral por el virus del herpes simple. La infección afecta al ganglio y los nervios vestibulares del VIII par craneal, disminuyendo su función (oído afectado), y esto causa el desequilibrio. El vértigo es intenso e incapacitante, dura semanas. Los medicamentos antivirales no han probado ser útiles en el tratamiento; son útiles los antieméticos, los inhibidores laberínticos y los corticoides, por un período corto, para facilitar el proceso de compensación vestibular central.

Vértigo postural paroxístico benigno

El vértigo postural paroxístico benigno (VPPB) es la causa más frecuente de vértigo periférico. Es un cuadro vertiginoso vestibular periférico endolaberíntico, laberíntico puro, porque no tiene participación coclear. Fue descrito inicialmente por Barany en 1921. Su etiología puede ser postraumática o idiopática. Los síntomas típicos son un vértigo de corta duración (segundos o pocos minutos) que se presenta con los cambios posturales de la cabeza o el cuerpo, y deja una sensación de desequilibrio entre los episodios vertiginosos. Para explicar la fisiopatología, se han acuñado términos como «cupulolitiasis» (Schucknecht),¹² que involucra a las otoconias que, por alguna razón (frecuentemente en un traumatismo cervical o cefálico), se desprenden de la membrana otolítica del utrículo y se adhieren a la cúpula de la cresta ampular, provocando su excitación. Cuando se sospecha que las otoconias flotan en la endolinfa de los canales semicirculares, se utiliza el término «canalitiasis». El canal más afectado, en el 90% de los casos, es el canal posterior. El tratamiento es la rehabilitación con ejercicios posturales, recostando al paciente en posición de decúbito dorsal y lateral en ambos lados, con la cabeza colgando a 30°, para facilitar la reposición de los otolitos en el canal correspondiente —en el posterior o en el lateral— (maniobra de Epley Semont). Se inician en el consultorio y el paciente los deberá continuar en su casa, varias veces al día, hasta que desaparezcan los síntomas, que son característicamente paroxísticos y posturales.

La repetición de estímulos, varias veces, mediante los ejercicios posturales, colocando la cabeza hacia el oído afectado y en posición lateral y en decúbito dorsal, causa «fatiga» del neuroepitelio e inhibe la aparición del ataque. Pasado algún tiempo, los vértigos pueden de nuevo presentarse durante algunas semanas. Si el VPPB dura más de 3 o 4 meses, deberá efectuarse una RM encefálica para descartar otras patologías del SNC.¹³

El diagnóstico es esencialmente clínico. Se confirma con las clásicas pruebas posicionales de Dix-Hallpike (con

el paciente sentado, se acuesta súbitamente al paciente, con la cabeza colgando 30° y en posición lateral de uno y otro lado), con el fin de comprobar las características del nistagmo —horizontal, vertical o rotatorio— en el canal semicircular afectado, que producirán nistagmo cuando es estimulado por el desplazamiento de la endolinfa con los movimientos posturales.

Para el control de las náuseas y el vértigo, se da tratamiento médico sintomático por períodos cortos. Eventualmente, en los casos crónicos, cuando la sintomatología no cede a la rehabilitación postural laberíntica, se requiere cirugía (neurectomía del nervio singular de la cresta ampular afectada).

Enfermedad de Ménière

Es una enfermedad del oído interno, típicamente caracterizada por la tríada sintomatológica: vértigo, acúfenos (*tinnitus*) e hipoacusia sensorial fluctuante. Generalmente, es unilateral, pero en un 25% de los pacientes puede ser bilateral. En la mayoría de los casos la etiología es idiopática, pero en algunos casos se sospechan patologías autoinmunes, infecciosas, alérgicas e incluso hereditarias. La enfermedad es también llamada «hidrops laberíntico» porque se atribuye en la fisiopatología un desequilibrio en la homeostasis de la endolinfa (alteraciones en las concentraciones de sodio y potasio). Cuando existe un aumento del líquido endolinfático en el laberinto membranoso (*hidrops*), el paciente percibe una sensación de plenitud en el oído interno, con un incremento de los acúfenos y una disminución de la audición. Cuando la presión del *hidrops* sigue aumentando, se presenta un intenso vértigo asociado a los síntomas neurovegetativos y desequilibrio, que incapacitan al paciente.

SÍNDROMES VERTIGINOSOS CENTRALES

Migraña vestibular

Los pacientes con migraña, en un 25% de los casos, tienen intolerancia a los movimientos durante las crisis, con sensación de mareo, más que vértigo verdadero. Afecta al 10% de los hombres y al 30% de las mujeres. Los síntomas van de moderados a intensos y la duración puede ser de minutos hasta 3 días. La fisiopatología de la migraña asociada a síntomas vestibulares (migraña vestibular) no ha sido completamente comprendida. Existe una teoría que considera la posibilidad de un factor hereditario en el cual un gen (*CACNA1A*) transmite una alteración en los canales de calcio neuronales, que produce migraña asociada a ataxia episódica.¹²

Isquemia transitoria

Son ataques súbitos de insuficiencia circulatoria en los cuales se reduce el flujo sanguíneo a causa de arritmias

cardíacas o trombos plaquetarios. En el 75% de los casos corresponden a la circulación del sistema vertebrobasilar. Los síntomas neurológicos son aislados o focalizados y se presentan desequilibrio, diplopía y debilidad.

Enfermedades cerebrovasculares

Los accidentes vasculares cerebrales son una causa muy frecuente de muerte y/o discapacidad en los adultos. El sistema circulatorio vertebrobasilar irriga al cerebro, el cerebelo y el oído interno (audición y equilibrio). El infarto cerebeloso puede originar vértigo agudo aislado, aun sin otros daños neurológicos, excepto que el paciente con infarto cerebeloso es incapaz de deambular sin soporte (apoyo o bastón) durante la fase del vértigo agudo. Además del vértigo, puede existir hipoacusia, por los problemas circulatorios centrales, periféricos o ambos. La evaluación clínica debe dirigirse a identificar la etiopatogénesis y establecer el tratamiento específico.

Esclerosis múltiple

Es una enfermedad inflamatoria autoinmune y desmielinizante del SNC que se presenta generalmente entre los 20 y los 40 años. Los procesos inflamatorios duran al inicio horas y después semanas o meses. El vértigo o el mareo se presentan en un tercio de los pacientes, durante el curso de la enfermedad. En ocasiones, el vértigo se parece al de la neuritis vestibular.

Los síntomas están asociados a alteraciones oftalmológicas (neuritis óptica, disfunción del nervio motor ocular), neuralgia trigeminal, mielopatías, ataxia y disfunción de la vejiga. Los síntomas se presentan en diferentes momentos y no todos al mismo tiempo. La RM y el análisis del LCR son útiles para establecer el diagnóstico.

Neurinoma del acústico

El nombre «neurinoma del acústico» fue introducido en 1910 por Verocay¹⁴ y ha persistido hasta la actualidad, pero en sentido estricto el nombre correcto sería el de «schwannoma de la rama vestibular del VIII par craneal», porque el tumor proviene de las células de Schwann del nervio vestibular, y no de la rama acústica o coclear. Es un tumor benigno, infrecuente (1 por 100.000 habitantes), de lento crecimiento, que origina hipoacusia neurosensorial unilateral y acúfenos (*tinnitus*) lentamente progresivos. Inicialmente, no se presenta el vértigo, solo lo hace después de que el tumor ha crecido y se expande hasta el ángulo pontocerebeloso y el cerebelo, y es incompatible con la vida porque distorsiona el tronco cerebral interfiriendo en la irrigación sanguínea y la circulación del LCR, produciendo hidrocefalia e hipertensión intracraneal.

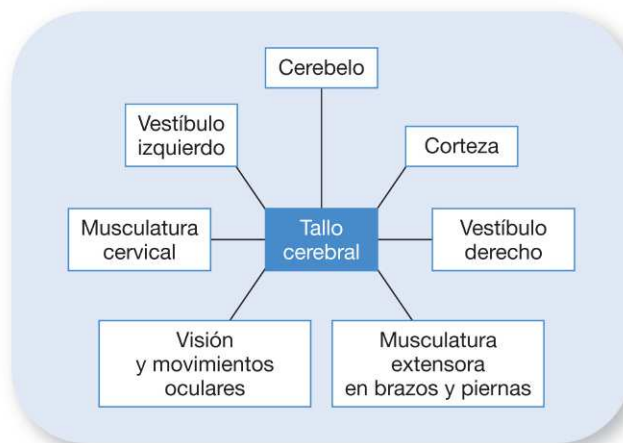
La sintomatología está en relación con el tamaño del tumor y su localización: intracanalicular (dentro del canal del conducto auditivo interno [CAI]) o extracanalicular (fuera del CAI). El síntoma inicial son los acúfenos, seguido por la hipoacusia unilateral de percepción (sensorial) progresiva. Finalmente, se presentan los síntomas vestibulares (vértigo y desequilibrio). Al inicio pueden simular un VPPB o una enfermedad de Ménière, por lo que son necesarios los estudios de imagen (RM encefálica, con contraste [gadolinio]) y el estudio otoneurológico y neurológico para establecer el diagnóstico correcto.

Cuando el tamaño del tumor aumenta, afecta al nervio facial (VII par), al nervio motor ocular externo (VI par) y al nervio trigémino (V par). En los casos avanzados, por compresión, también afecta al IX, X, XI y XII pares craneales, incluido el cerebelo, causando un síndrome cerebeloso que se manifiesta con ataxia, alteraciones del tono muscular, sinergia, dismetría, adiadococinesia y fatiga facial.

RESUMEN

El vértigo es un síntoma que se presenta en un gran número de patologías y es motivo de frecuentes consultas al médico y de visitas al servicio de urgencia de los hospitales.

Una historia clínica completa, con una adecuada exploración otorrinolaringológica y neurológica, permite al médico elaborar un diagnóstico presuntivo que podrá ser corroborado con las pruebas complementarias (estudios audiométricos, estudios de función vestibular) y de imagen: tomografía computarizada o RM con contraste (gadolinio) cuando se quieren descartar neoplasias intracraneales.



MAPA CONCEPTUAL

Control del equilibrio. El cerebelo y la corteza cerebral ejercen control sobre la integración sensitiva y el proceso del control motor que ocurre predominantemente en el tallo cerebral.

Lo primordial es establecer si el vértigo es de origen periférico (en el sistema vestibular del oído interno) o si es de origen central (SNC).

Los vértigos más frecuentes son los de origen periférico: VPPB, que se desencadena cuando el paciente gira su cabeza en determinada posición; neuritis vestibular (infección viral de la rama vestibular del VIII par craneal, generalmente por el virus del herpes simple), y enfermedad de Ménière, llamada también «hidrops laberíntico» porque en su fisiopatología se presupone que existe un aumento de la endolinfa en el laberinto membranoso, o bien una reducción de la absorción de la misma, que origina la disfunción del sistema vestibular.

Los vértigos de origen central, aunque menos frecuentes en comparación con los periféricos, son más graves en su pronóstico; los más frecuentes son migraña vestibular, isquemia transitoria, enfermedades cerebrovasculares, esclerosis múltiple y neurinoma del nervio acústico.

La presentación clínica, la etiología y la fisiopatología son diferentes en cada caso, al igual que su tratamiento. El estudio del vértigo o del mareo, y de los acúfenos o la hipoacusia que en algunos casos se presentan, son la base para el diagnóstico, el cual será corroborado con pruebas complementarias específicas para cada caso.

Bibliografía

1. Vestibular Disorders Association. Disponible en: www.vestibular.org [consultado el 11 de julio de 2017].
2. Corvera Bernardeli J. Neurología clínica. México, D. F.: Salvat Mexicana de Ediciones; 1990.
3. Gil-Carcedo LM. Otolología. México, D. F.: Editorial Médica Panamericana; 2007.
4. De Weesse DD, Saunders WH. Anatomía del oído. Tratado de otorrinolaringología. 4.ª ed. México, D. F.: Interamericana; 1974. p. 275.
5. Lalwani AK. Diagnóstico y tratamiento. En: Rodríguez Perales MA, Saynes Marín FJ, Hernández Valencia G, eds. Otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello. México, D. F.: McGraw-Hill; 2009. p. 582.
6. Carrillo V. Fisiología vestibular. Disponible en: <https://es.scribd.com/document/52437724/Fisiologia-Vestibular> [consultado el 11 de julio de 2017].
7. DeWeesse DD, Saunders WH. Differential diagnosis of dizziness and vertigo. En: Paparella D, Shumrick MM, eds. Otolaryngology. Vol. 2. Filadelfia: W. B. Saunders Co.; 1973. p. 432.
8. Hall EJ, ed. Guyton y Hall. Tratado de Fisiología Médica. 13.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2016.
9. De Weesse DD, Saunders WH. Tratado de otorrinolaringología. 4.ª ed. México, D. F.: Interamericana; 1974.
10. Boies LR Jr. Fundamentals of Otolaryngology. 5.ª ed. Filadelfia: W. B. Saunders Co.; 1978.
11. Samy HM, Hamid MA, Friedman M. Dizziness, vertigo, and imbalance. 2014. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/2149881-overview> [consultado el 10 de septiembre de 2015].
12. Schucknecht HF. Cupulolithiasis. Arch Otolaryngol 1969;70:705-78.
13. Kim GW, Baloh RW. Clinical spectrum of episodic ataxia type 2. Neurology 2004;62(1):17-22.
14. Gil-Carcedo LM. Síndromes vestibulares periféricos endolaberínticos. En: Gil-Carcedo LM, ed. Otolología. México, D. F.: Editorial Médica Panamericana; 2007. p. 361.

Página deliberadamente en blanco

SECCIÓN

II

Fisiopatología de los signos

Página deliberadamente en blanco

Edema

Raul A. Uribe Olivares

INTRODUCCIÓN

En 1882, Heinrich Quincke (1842-1922) publicó un artículo sobre el edema localizado agudo en la piel y las mucosas faríngeas en el que expuso el resultado de sucesivas observaciones de los síntomas típicos y las diferencias con otros síndromes; si bien no fue el primero, sí fue el más preciso y completo de su tiempo.

En 1896, Ernest Starling describió el rol de las presiones hidrostáticas y coloidosmóticas (también llamadas oncóticas y actualmente más conocidas como «fuerzas de Starling»), en las que se demuestra el intercambio de líquido a través de las membranas de los capilares en función de presiones equilibradas en los espacios celulares, con lo cual el angioedema que había observado Quincke tendría una explicación años más tarde.^{1,2}

El agua constituye el líquido más abundante en el organismo y representa alrededor de un 60% del peso corporal total; de ese porcentaje, un 40% corresponde al líquido intracelular, y un 20%, al líquido extracelular, el cual se subdivide en plasma y líquido intersticial. Cuando se presenta alguna alteración en los porcentajes de cada espacio, sumada a una disfunción tisular y de la vasomotilidad, aparece el edema.

CONCEPTO

«Edema» procede del griego *oidema*, que significa «hinchazón». Es un signo que aparece en muchas enfermedades y se manifiesta como una hinchazón de los tejidos blandos, debido a la acumulación anormal de líquido en el compartimento intersticial o espacio tisular transcelular, este puede aumentar varios litros antes de que sea evidente.

Se denomina «edema» a la presencia excesiva de líquido en el espacio intersticial, en estrecha relación con el aumento de volumen en el tejido blando, debido al desequilibrio entre las presiones capilares y tisulares, que se hace notorio dentro de las primeras 72 h, puesto que necesita aumentar hasta 70 veces su filtración normal, ya sea por un mecanismo de daño, obstrucción o alteración de la micro- o macrocirculación. Definimos entonces

la anasarca como edema masivo o generalizado, y el hidrotórax y la ascitis se consideran formas localizadas especiales de edema.

Se debe prestar debida atención al paciente que comunica dificultad para calzarse, «hinchazón» de piernas, sobre todo por las tardes, o un anillo que presiona más de lo normal, estos datos pueden determinar la presencia de edema.

BASES ANATOMOFISIOLÓGICAS

La principal función del intercambio capilar es el transporte de moléculas nutricionales a los tejidos y la excreción de los desechos. Anatómicamente, las arterias y las venas tienen varios tamaños que se adecuan a los tipos de moléculas que se encargan de intercambiar. La mayoría de las veces los capilares son cortos y tienen un tamaño aproximado de 0,25 a 1 μm , con las fibras musculares en dirección natural con el flujo sanguíneo; están formados por una capa de células endoteliales escamosas planas que mide alrededor de 10-30 μm y cuyo extremo puede disminuir su grosor hasta 0,2 μm o menos. El diámetro de la luz de un capilar varía entre los 8 y los 10 μm , tamaño suficiente para permitir el intercambio molecular.^{1,3-5}

La mayor parte del líquido que se filtra desde los extremos arteriales de los capilares sanguíneos fluye entre las células y es reabsorbido hacia los extremos venosos de los capilares sanguíneos. Una décima parte del líquido entra en los capilares linfáticos y vuelve hacia la sangre a través del sistema linfático (fig. 10-1). Esto es de suma importancia, ya que las sustancias de alto peso molecular, como las proteínas, no pueden ser reabsorbidas desde los tejidos de ninguna otra forma, lo cual es posible gracias a las válvulas que se encuentran en los extremos de los capilares linfáticos terminales y en el recorrido de los vasos mayores hasta el punto en que se vacían a la circulación sanguínea.⁶

Los vasos de intercambio son los capilares (con diámetro de 4-8 μm) y las vénulas poscapilares (de 15 μm), y poseen pericitos, pero no musculatura lisa. Algunos intercambios pueden realizarse parcialmente en las arteriolas,

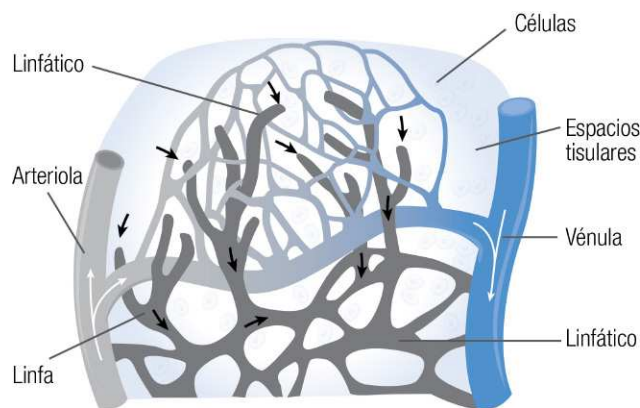


FIGURA 10-1

Esquema de la microcirculación.

como el oxígeno (O_2). Poseen una sola capa de células endoteliales, que funciona como una barrera semipermeable que limita el paso de macromoléculas y células de la sangre, pero permite el intercambio de agua y solutos de bajo peso molecular a través de la célula endotelial por endocitosis o por acuaporinas, o a través de los espacios interendoteliales, que son estructuras dinámicas que pueden regular su permeabilidad. Estos espacios son túneles tortuosos cuya luz, de unos 20 nm, está parcialmente ocluida por diferentes moléculas de adhesión.⁷

La permeabilidad capilar está regulada por diferentes mecanismos. El aumento del flujo sanguíneo aumenta la producción de óxido nítrico, y este aumenta la producción de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) y, por lo tanto, la permeabilidad. El péptido natriurético auricular también aumenta el GMPc y la permeabilidad capilar. El factor de crecimiento del endotelio vascular, también denominado «factor de permeabilidad», aumenta la permeabilidad a las proteínas, en cambio, la angiopoyetina 1 la reduce (como en los tumores).^{7,8}

La barrera endotelial tiene características diferentes en los distintos tejidos. Existen tres tipos de capilares, llamados «continuos», «fenestrados» y «discontinuos». Los capilares continuos se caracterizan porque no permiten el paso de agua y solutos por los espacios paracelulares y todo su transporte es transendotelial. Los capilares fenestrados permiten el paso de agua y solutos polares de bajo peso molecular, presentan multitud de perforaciones de 50-60 nm de diámetro. Los capilares discontinuos presentan espacios entre una célula y otra de unos 100 nm, por lo que son muy permeables a las proteínas.⁸

La difusión de una sustancia (J_s) desde el plasma hacia el líquido intersticial depende de la permeabilidad a dicha sustancia (P), de la superficie de intercambio (S) y del gradiente de concentración entre el plasma y el líquido intersticial ($C_p - C_i$):

$$J_s = P \times S \times (C_p - C_i)$$

La permeabilidad depende de si el soluto es polar o apolar. Las sustancias apolares difunden rápidamente a

través de la superficie endotelial, como el O_2 y el dióxido de carbono (CO_2). Las sustancias polares difunden más lentamente (a excepción del agua), lo que se realiza a través de los espacios transcelulares y las fenestraciones del endotelio. Otro factor es el tamaño de la molécula y es inversamente proporcional a su peso molecular. La temperatura también es un factor, aunque de menor importancia, pues en condiciones fisiológicas no varía.¹

Las dimensiones de los espacios paracelulares y de las fenestraciones no tienen mayor influencia, pues existe una barrera glucoproteica electronegativa, el glucocálix, que impide el paso de partículas negativas como la albúmina y otras proteínas electronegativas.

La superficie de intercambio varía dependiendo del número de capilares abiertos. Cuando aumenta el flujo capilar y, por lo tanto, el número de capilares abiertos, aumenta la superficie de intercambio y la difusión.^{1,8}

Si la velocidad de difusión es muy alta (como es el caso del O_2 y el CO_2), la difusión no limita el intercambio, pero aumenta cuando el flujo es alto. Si la velocidad de difusión es baja, se limita el intercambio y este no cambia si aumenta el flujo.^{1,7,8}

Los capilares pueden sufrir disminución de la velocidad en el intercambio debido a tres razones:⁸

1. El tamaño de los poros de los capilares; en la mayoría de los capilares, el tamaño de los poros es de 6-7 nm. Los poros de algunas membranas capilares, como las sinusoides capilares hepáticas, son mayores y, por tanto, son mucho más permeables a las sustancias disueltas en el plasma.
2. Las sustancias que difunden en agua y la mayor parte de los electrolitos, como el sodio y el cloruro, tienen un tamaño molecular menor que los poros, lo que permite que difundan rápidamente a través de las paredes de los capilares. Sin embargo, las proteínas plasmáticas tienen un tamaño molecular algo mayor que los poros, lo que dificulta su difusión.
3. La diferencia de concentración de ambos lados de la membrana; cuanto mayor sea el gradiente de concentración de una sustancia a ambos lados de la membrana capilar, mayor será su velocidad de difusión en una de las direcciones a través de la membrana. Por el contrario, las concentraciones de los productos metabólicos de desecho son mayores en los tejidos que en la sangre, lo que hace que se desplacen hacia esta y sean eliminados de los tejidos.

La difusión está regulada también por el volumen de flujo de plasma sin proteínas. Los capilares son muy permeables para el agua y otras moléculas solubles, excepto para las proteínas plasmáticas. Las diferencias de presión hidrostática a través de las paredes de los capilares provocan la salida de plasma sin proteína (ultrafiltrado) hacia el intersticio. Por el contrario, la presión coloidosmótica producida por las proteínas plasmáticas (presión

coloidosmótica) tiende a producir el movimiento de líquido por osmosis desde los espacios intersticiales hacia la sangre. La presión hidrostática del líquido intersticial y la presión coloidosmótica también afectan al filtrado de líquido a través de la pared de los capilares. La velocidad a la que se produce el ultrafiltrado a través de los capilares depende de la diferencia entre la presión hidrostática y la presión coloidosmótica de los capilares y el líquido intersticial, estas fuerzas se denominan «fuerzas de Starling» (fig. 10-2) y son cuatro:^{1,8}

1. **Presión hidrostática capilar (PC):** su función es forzar la salida de líquido a través de la membrana capilar hacia el espacio intersticial.
2. **Presión hidrostática del líquido intersticial (Pli):** tiende a forzar la entrada de líquido hacia el capilar a través de la membrana capilar cuando la Pli es positiva y a forzar la salida hacia el intersticio cuando la Pli es negativa.
3. **Presión coloidosmótica del plasma (π_p):** provoca osmosis de líquido hacia el interior de los capilares a través de la membrana capilar.
4. **Presión coloidosmótica del líquido intersticial (π_{li}):** provoca osmosis de líquido hacia el intersticio a través de la membrana capilar.

La tasa neta de filtrado hacia fuera del capilar depende del equilibrio entre estas cuatro fuerzas así como del coeficiente del filtrado capilar (Kf):

$$\text{Filtrado} = K_f \times (PC - P_{li} - \pi_p + \pi_{li})$$

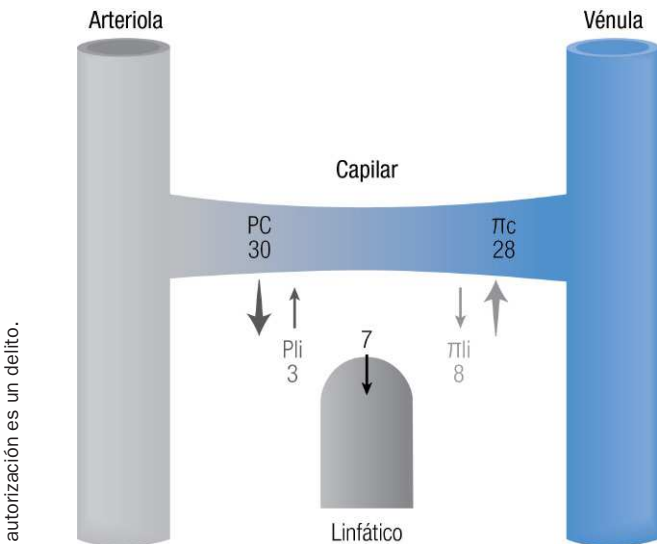


FIGURA 10-2

Equilibrio de las fuerzas de Starling en la microcirculación. Las fuerzas que hacen que salga líquido desde el capilar son la presión hidrostática capilar (PC), 30 mmHg, y la presión coloidosmótica del líquido intersticial (π_{li}), 8 mmHg, mientras que las fuerzas que hacen que entre líquido en el capilar son la presión hidrostática del líquido intersticial (Pli), 3 mmHg, y la presión coloidosmótica del capilar (π_c), 28 mmHg, lo que hace una diferencia de 7 mmHg que son drenados por el vaso linfático.

La presión hidrostática capilar funcional es de aproximadamente 17 mmHg. Cuando la sangre está moviéndose por muchos capilares, la presión promedio de estos es de 30-40 mmHg en los extremos arteriales, de 10-15 mmHg en los extremos venosos y de alrededor de 25 mmHg en la zona media.

La presión hidrostática de líquido intersticial es negativa en el tejido subcutáneo laxo, tiene un valor aproximado de 3 mmHg.

La presión coloidosmótica del plasma tiene un valor promedio de 28 mmHg. Esta es generada por las proteínas plasmáticas, debido a que estas son los únicos componentes disueltos en el plasma y en el líquido intersticial que no atraviesan fácilmente los poros del capilar (tabla 10-1), y, como ya es sabido, solo aquellas moléculas o iones que no atraviesan los poros de una membrana semipermeable ejercen presión osmótica. Estas sustancias ejercen una presión osmótica llamada «presión coloidosmótica». Normalmente, la concentración de proteínas en el plasma tiene un valor promedio de 7,3 g/dl. Aproximadamente 19 mmHg de presión coloidosmótica se deben a las proteínas con carga negativa. Esto se conoce como «efecto Donnan», que hace que la presión coloidosmótica del plasma sea alrededor de un 50% mayor que la debida solo a las proteínas. Las proteínas plasmáticas están constituidas, principalmente, por una mezcla de albúmina, globulinas y fibrinógeno. Aproximadamente el 80% de la presión coloidosmótica total del plasma se debe a la fracción de albúmina; el 20%, a la fracción de globulinas, y solo un pequeño porcentaje al fibrinógeno. Hay que recordar que la presión osmótica está determinada por el número de moléculas disueltas en el líquido y no por la masa de las mismas.^{1,8}

La presión coloidosmótica del líquido intersticial tiene un valor promedio de 8 mmHg. La concentración promedio de proteínas en el líquido intersticial es mucho menor debido a que los capilares son mucho menos permeables a las proteínas plasmáticas y las pequeñas cantidades fugadas son reabsorbidas por los capilares linfáticos. El sistema linfático influye en el volumen de fluido intersticial y la presión del fluido intersticial, ya que equilibra la cantidad de proteína intersticial, el escape de líquidos desde los capilares sanguíneos hacia el intersticio y el retorno de excesos de líquido a la circulación a través de los capilares linfáticos.^{1,3-6,9,10}

TABLA 10-1 Concentraciones de masa relativa de las proteínas plasmáticas

Proteína	g/dl	π_p (mmHg)
Albúmina	4,5	21,8
Globulinas	2,5	6
Fibrinógeno	0,3	0,2
Total	7,3	28

π_p , presión coloidosmótica del plasma.

Intercambio de líquido a través de la membrana capilar

La presión capilar media en los extremos arteriales en los capilares es de 15-25 mmHg más que en los extremos venosos, es por esto por lo que el líquido es filtrado fuera de los capilares en los extremos arteriales, y en los extremos venosos vuelve a ser reabsorbido en los capilares.⁸

La mayor parte del líquido que se filtra desde los extremos arteriales de los capilares sanguíneos fluye entre las células y es reabsorbido hacia los extremos venosos de los capilares sanguíneos. Una décima parte del líquido entra en los capilares linfáticos y vuelve hacia la sangre a través del sistema linfático. Esto es de suma importancia, ya que las sustancias de alto peso molecular, como las proteínas, no pueden ser reabsorbidas desde los tejidos de ninguna otra forma. Esto es posible gracias a las válvulas que se encuentran en los extremos de los capilares linfáticos terminales y en el recorrido de los vasos mayores hasta el punto en que se vacían a la circulación sanguínea.

FISIOPATOLOGÍA

Los mecanismos fisiopatológicos que favorecen la aparición del edema se asocian, de forma aislada o en combinación, a:^{8,7,11}

- Incremento de la presión hidrostática capilar.
- Incremento de la permeabilidad capilar, con la consecuente mayor salida de líquido y escape de proteínas al intersticio.
- Disminución de la presión coloidosmótica capilar.
- Incremento de la presión coloidosmótica tisular, por el incremento de la concentración de proteínas tisulares.
- Disminución del retorno de líquido a la circulación general por obstrucción venosa o linfática.

En la [tabla 10-2](#) se muestran las distintas causas de edema y los mecanismos involucrados.

Incremento de la presión hidrostática capilar

Esta alteración produce la salida de líquido y proteínas del plasma hacia el intersticio debido al daño capilar, que puede ser externo, como un traumatismo, por alérgenos o por microorganismos, lo que puede desencadenar la reacción inmunitaria, alterando la permeabilidad en la membrana capilar, y aparecen los signos de la inflamación.^{1,8-10}

El aumento del volumen circulante y el aumento de las resistencias periféricas (como en la hipertensión arterial) son el ejemplo más representativo.

El incremento en la presión hidrostática capilar también es causado por la obstrucción de grandes vasos, por la disminución del volumen sanguíneo total, como en la

TABLA 10-2 Causas de edema y mecanismos involucrados

Causas de edema	Principal mecanismo
Incremento de la presión de filtrado capilar	
Alergia	Vasodilatación
Retención de Na ²⁺	↑ Volumen
Infecciones bacterianas	Vasodilatación
Intoxicación	Vasodilatación
Inflamación	Vasodilatación
Incremento de la presión hidrostática capilar	
Hipertensión arterial	↑ Resistencia periférica, vasoconstricción, ↑ gasto cardíaco
Obstrucción venosa:	
Trombosis	Trombo
Hepatopatías obstructivas	Hipertensión portal
Exceso de sangre arterial	↑ Volumen
Trastornos cardíacos	↓ Gasto cardíaco, ↑ volumen
Edema agudo de pulmón	↓ Gasto cardíaco, ↑ volumen
Embarazo	Retención de Na ²⁺
Medicación con bloqueadores de calcio	Vasoconstricción
Insuficiencia renal	Retención de Na ²⁺
Insuficiencia cardíaca	↓ Gasto cardíaco, ↑ volumen
Disminución coloidosmótica plasmática (pérdida de proteínas)	
Hepatopatías (cirrosis)	↓ Síntesis de proteínas
Síndrome nefrótico	Pérdida de proteínas
Inanición, malnutrición	↓ Síntesis de proteínas
Quemaduras o lesiones cutáneas graves	Pérdida de proteínas
Incremento de la presión coloidosmótica intersticial	
Obstrucción linfática:	
Filariasis (elefantiasis)	Obstrucción linfática
Cáncer (linfomas, etc.)	Efecto de masa sobre vasos venosos y linfáticos
Cirugías (resección, extirpación)	Lesión de vasos linfáticos

insuficiencia cardíaca, etc., lo que provoca una elevación en la circulación sanguínea capilar.

En la insuficiencia cardíaca se puede observar edema al perderse la relación entre las fuerzas de Starling y el efecto Donnan, además de un aumento en las concentraciones hormonales, como la arginina vasopresina (AVP), que interviene en la reabsorción de agua y se libera al aumentarse la concentración osmótica en la célula, la cual se ve alterada y lleva a hipernatremia y, por ende, a edema. Algunos péptidos, como la endotelina, aumentan en la insuficiencia cardíaca, provocando hipoperfusión renal y, en consecuencia, retención de sodio como consecuencia de la intensa disminución

del filtrado glomerular. La reducción del gasto cardíaco provoca vasoconstricción y, por ende, hipoperfusión tisular. La activación del sistema nervioso simpático y del sistema renina-angiotensina es la causa de la vasoconstricción renal, por esto último se asocia al aumento de la retención de sodio en los túbulos proximales. Por ejemplo, en la insuficiencia cardíaca, se secretan cantidades elevadas de aldosterona como consecuencia de la intensa disminución del filtrado glomerular. El sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA) tiene propiedades vasoconstrictoras y actúa particularmente en las arteriolas aferentes, aparte de aumentar la resorción de sodio en el túbulo proximal por un mecanismo independiente. Finalmente, todas estas acciones elevan el volumen plasmático, con el consecuente aumento de la presión hidrostática capilar.^{12,13}

Incremento de la permeabilidad capilar

Muchas sustancias, tanto exógenas como endógenas, producen un aumento de la permeabilidad capilar mediante el aumento de la expresión de acuaporinas en la célula endotelial, con el consecuente aumento del flujo de agua, o por el incremento de los espacios transendoteliales debido a la contracción de la célula endotelial y aumentando el flujo de agua. Las sustancias endógenas son principalmente citocinas producidas como consecuencia del proceso inflamatorio/inmunitario, tales como prostaglandinas, histamina e interleucinas.^{1,7,8}

Disminución de la presión coloidosmótica plasmática

Se pierde el equilibrio del efecto de Donnan, ya que hay grandes pérdidas proteicas plasmáticas, principalmente de albúmina, como en las hepatopatías y las grandes quemaduras provocarán disminución de la presión coloidosmótica capilar. En la cirrosis, al alterarse el volumen arterial y aumentarse la retención de sodio, a menudo estas pérdidas proteicas vienen acompañadas de hipoalbuminemia, que es consecuencia de su menor síntesis hepática y reduce todavía más el volumen arterial eficaz, con la consiguiente activación del sistema RAA, los nervios simpáticos renales y otros mecanismos de retención de agua y sodio, lo que aumenta los niveles de aldosterona.^{1,7,8,14,15}

Las lesiones por quemaduras causan extravasación del plasma dentro del tejido quemado; las lesiones por quemaduras extensas son hipovolémicas por naturaleza y están caracterizadas por cambios hemodinámicos como los que ocurren después de una hemorragia, incluidos la disminución del volumen plasmático, el gasto cardíaco y el gasto urinario, y el incremento de la resistencia vascular sistémica con reducción resultante del flujo sanguíneo periférico; sin embargo, en oposición a la caída del hematocrito en la hipovolemia hemorrágica a causa de la recarga transcapilar, y a pesar del manejo con derivados sanguíneos para intentar un aumento del hematocrito

y de la concentración de la hemoglobina, la reducida concentración de proteínas plasmáticas a menudo sigue persistiendo a pesar de la hemotransfusión, e incluso podría disminuir más al agregar líquidos para el manejo de la hipovolemia. Como en el tratamiento de otras formas de hipovolemia, se debe procurar la pronta restauración del volumen vascular y la reparación de la perfusión capilar con el fin de minimizar la isquemia tisular, pero también deberá aportarse proteínas (albúmina) para evitar mayor edema.^{1,4,9,11}

Incremento de la presión coloidosmótica intersticial

Diversas patologías provocan acumulación anormal de proteínas o sustancias con capacidad osmótica en el medio intersticial, como proteoglicanos en el caso del hipotiroidismo o sustancia amiloide en la amiloidosis, que incrementan la presión coloidosmótica tisular, con la consecuente reducción del retorno de líquido a la circulación general.^{1,2,7}

Disminución del retorno de líquido a la circulación general

Hay un exceso descontrolado en el transporte de líquido plasmático a los espacios celulares causado por un proceso obstructivo venoso o linfático en su interior, como la formación de un trombo venoso o la insuficiencia de las válvulas venosas; por la presencia de parásitos en los vasos linfáticos, como en la filariasis, o por la obstrucción extrínseca, como una neoplasia cuyo tamaño obstruye las venas o los vasos linfáticos, con lo que se dificulta el regreso a la circulación de líquido al torrente sanguíneo.^{1,9-12}

TIPOS DE EDEMA

El edema se puede manifestar de manera localizada (edema primario), ubicándose solamente en un área vascular o afectando a algún órgano específico; aquí se podría incluir el edema unilateral de una extremidad que suele deberse a afecciones circulatorias (obstrucción o estasis). El edema bilateral inferior o superior puede presentarse debido a un daño en un vaso de gran calibre, como la vena cava. El angioedema se da como respuesta a un alérgeno, ya que se asocia más a inflamación de los tejidos que a extravasación de líquido, aunque no es específico. El edema generalizado es aquel que afecta a más de una zona. La tumefacción de los tejidos blandos de la mayoría o de todas las regiones del cuerpo suele presentarse en padecimientos como la insuficiencia cardíaca o las nefropatías.^{1,10,14}

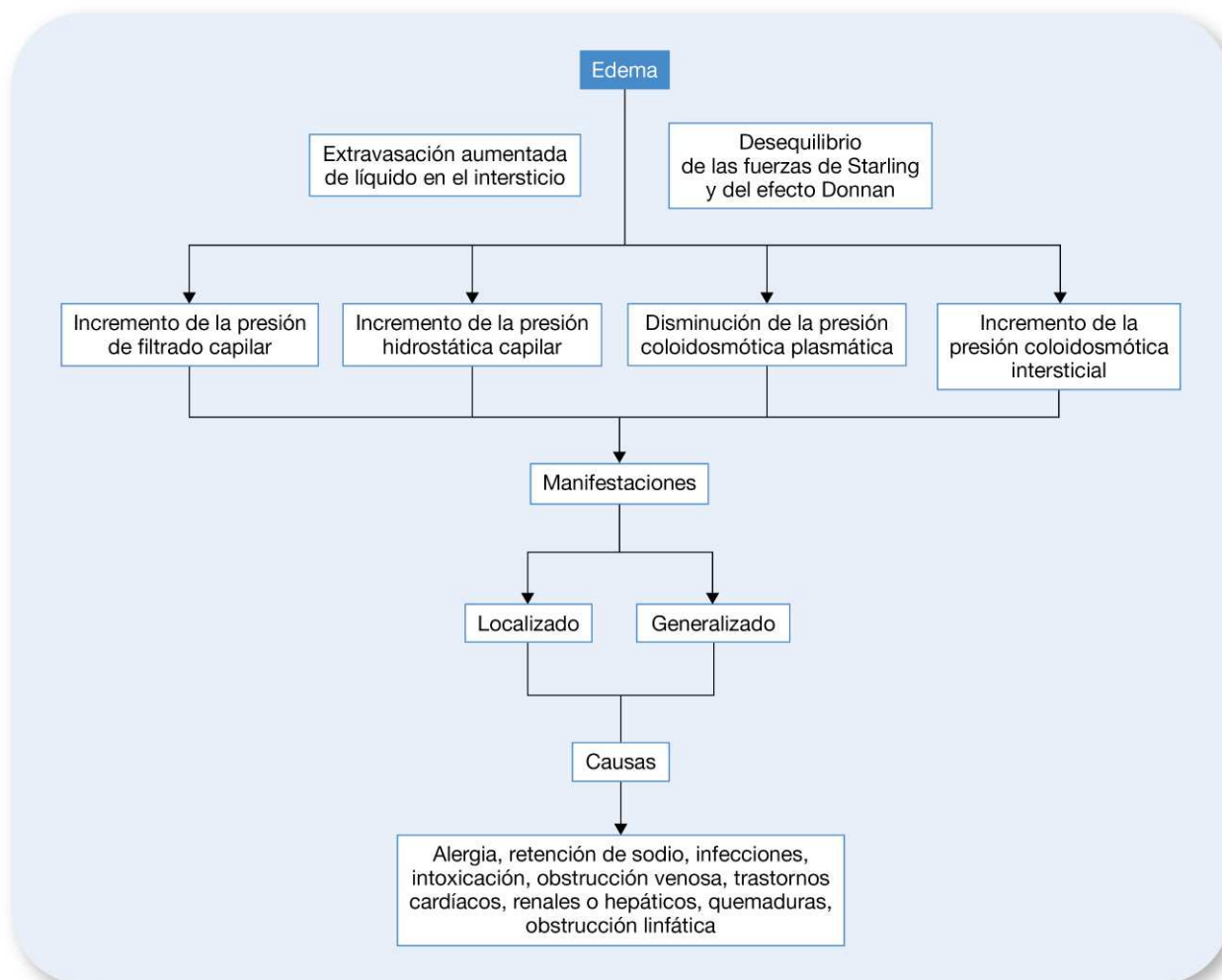
Como observación, podemos decir que, fisiológicamente, durante el embarazo, la aparición del edema se debe a procesos gravitatorios debidos a la dificultad del retorno venoso en la mayoría de las mujeres embarazadas, y a procesos hormonales, ya que está relacionada con la

retención de sodio y agua, y puede ser secundaria a la hiperestimulación estrogénica.¹⁰

También podemos mencionar que el edema inducido por fármacos es causado por ingerir medicamentos que provoquen vasoconstricción renal, aumento de sodio y vasodilatación prolongada, entre otros. Otro tipo de edema es el idiopático, que se produce de forma casi exclusiva en las mujeres, se caracteriza por episodios periódicos de edema. También se producen alteraciones diurnas del peso, con retención ortostática de sodio y agua, de forma que la persona pesa varios kilos más tras haber permanecido de pie durante unas pocas horas (edema en declive), lo cual sugiere un aumento en la permeabilidad capilar que parece fluctuar en intensidad; algunas veces también disminuye el volumen plasmático, con activación secundaria del sistema RAA y supresión anómala de la liberación de AVP.^{1,4,5,9,11}

RESUMEN

La filtración neta de líquido a través de la membrana capilar se determina por el equilibrio entre las fuerzas que tienden a forzar el líquido desde el capilar hacia los espacios intersticiales (filtración) y las fuerzas que desplazan el líquido hacia el interior del capilar (reabsorción). Normalmente, las presiones de filtración superan ligeramente las presiones de reabsorción, y los vasos linfáticos equilibran el sistema retirando el exceso de líquido y las proteínas de los espacios intersticiales, y devolviéndolos a la sangre. El edema es la extravasación aumentada de líquido en el espacio intersticial, manifestada en los tejidos blandos, debido a un desequilibrio en las fuerzas de Starling y en el efecto de Donnan, que se hace notorio dentro de las primeras 72 h. Puede ser causado por un incremento en la presión del filtrado



MAPA CONCEPTUAL

Fisiopatología del edema. Obsérvese que el incremento de la cantidad de líquido en el medio tisular se debe a la alteración de una o más fuerzas de Starling, provocando el edema, el cual puede ser localizado o generalizado dependiendo de la causa.

capilar, una disminución de la presión coloidosmótica plasmática o un incremento de la presión coloidosmótica intersticial. El edema puede manifestarse de manera localizada, ubicado solamente en un área vascular o afectando a algún órgano en concreto, o de forma generalizada, cuando afecta a más de una zona.

Bibliografía

1. Hall EJ, ed. Guyton y Hall. Tratado de Fisiología Médica. 13.^a ed. Barcelona: Elsevier; 2016.
2. van Gijn J, Gijssels JP. Quincke and his oedema. Ned Tijdschr Geneesk 2012;156:A5238.
3. Gartner LP, Hiatt JP. Sistema Circulatorio. Atlas de Histología. 2.^a ed. México, D. F.: McGraw-Hill Interamericana; 2006.
4. Schwartz S, ed. Principios de Cirugía. 7.^a ed. México, D. F.: McGraw-Hill Interamericana; 2000.
5. Uray KS, Shah SK, Radhakrishnan RS, et al. Sodium hydrogen exchanger as a mediator of hydrostatic edema-induced intestinal contractile dysfunction. Surgery 2011;149(1):114-25.
6. Latarjet M, Ruiz Liard A. Angiología. En: Latarjet M, Ruiz Liard A, Pró E, eds. Anatomía Humana. 4.^a ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010. p. 1001-33.
7. Zakaria ER, Li N, Matheson PJ, Garrison RN. Cellular edema regulates tissue capillary perfusion after hemorrhage resuscitation. Surgery 2007;142(4):487-96.
8. Reed RK, Lidén A, Rubin K. Edema and fluid dynamics in connective tissue remodelling. J Mol Cell Cardiol 2010;48:518-23.
9. Kasper LD, Fauci A, Hauser LS, Longo LD, Jameson J, Loscalzo J. Harrison. Principios de medicina interna. 19.^a ed. Madrid: McGraw-Hill; 2016.
10. Goldman L, ed. Cecil Tratado de Medicina Interna. 24.^a ed. Barcelona: Elsevier; 2009.
11. Sexton DJ. Heart Failure: Predictive Ability of Edema for Volume Overload. Am J Med 2013;126(6):e17.
12. Gupta R, Wayangankar SA, Targoff IN, Hennebry TA. Clinical cardiac involvement in idiopathic inflammatory myopathies: A systematic review. Int J Cardiol 2011;148(3):261-70.
13. Sica DA. Edema Mechanisms in the patient with heart failure and treatment options. Heart Fail Clin 2008;4(4):511-8.
14. Beggs CB. Venous hemodynamics in neurological disorders: an analytical review with hydrodynamic analysis. BMC Med 2013;11:142.

Página deliberadamente en blanco

Fiebre

Raul A. Uribe Olivares

INTRODUCCIÓN

El hombre es un ser homeotermo, es decir, que mantiene su temperatura constante aun cuando cambie la temperatura ambiental. Sin embargo, esto solo es válido para la temperatura central. Las extremidades y la piel tienen un comportamiento poiquilotérmico (de temperatura variable). La constancia de la temperatura central solo es posible si se mantiene el equilibrio entre producción, captación y pérdida de calor, es decir, si se encuentra termorregulado. La fiebre se debe al incremento del punto óptimo regulador de la temperatura corporal del hipotálamo. Los estados infecciosos (bacterianos, virales, etc.) o no infecciosos (procesos inflamatorios como las enfermedades vasculares, del colágeno, traumas, neoplasias, hemólisis y muchos trastornos inmunitarios) pueden provocar fiebre, y es uno de los signos más fiables de la presencia de alguno de ellos; probablemente sea el parámetro clínico más utilizado.^{1,2}

CONCEPTO

«Fiebre», una palabra pequeña pero muy polémica, se refiere a la elevación de la temperatura corporal por encima de los 38 °C. Debemos tener en cuenta varios puntos, ya que la temperatura corporal puede variar ligeramente en aproximadamente 1 °C en función del momento en que se tome; por ejemplo, encontraremos pequeñas variaciones dependiendo del tiempo, ya sea por la mañana o durante la tarde, todo esto debido al reloj biológico, el ciclo menstrual, si se está realizando ejercicio, la edad, etc. Es importante abordar este tema porque la fiebre es indicio de innumerables enfermedades graves y ataca a los grupos más susceptibles, como los menores de 3 meses de edad y los ancianos; además, es una de las principales causas por las cuales se acude al médico. Se abordará qué la causa, cómo la causa y por qué la causa.

BASES ANATOMOFISIOLÓGICAS

Cualquier cambio en la temperatura corporal de nuestro cuerpo altera la actividad celular; debido a que la función celular es sensible a dichos cambios en la temperatura

interna. Los seres humanos mantenemos homeostáticamente la temperatura corporal en un nivel óptimo para el metabolismo celular para que este pueda funcionar de forma estable. La producción de calor depende del metabolismo energético. En reposo, los órganos internos participan aproximadamente en el 56% de la formación de calor, y el músculo y la piel, en el 18%. Durante la actividad física, la producción de calor aumenta y la participación del músculo que participa en la producción de calor puede aumentar hasta el 90%. Para mantener la temperatura corporal puede ser necesaria la generación de calor adicional mediante movimientos musculares (temblor o escalofríos) o mediante el consumo de tejido adiposo marrón (TAM). El frío libera de forma refleja noradrenalina, que actúa sobre el tejido adiposo (receptores β_3 -adrenérgicos), estimulando la lipólisis y la expresión de la lipoproteína lipasa (LPL) y de la termogenina. Esta última actúa en el transporte de iones de hidrógeno (H^+) en la membrana mitocondrial interna provocando el cortocircuito transitorio del gradiente de H^+ , con desacoplamiento entre la cadena respiratoria (que genera calor) y la producción de trifosfato de adenosina (ATP). El calor producido es absorbido por la circulación sanguínea y distribuido por convección a la superficie corporal. Esta corriente térmica interna (CTI) solo es posible si la temperatura de la piel es menor que la temperatura central. La perfusión de la piel es decisiva para la propagación del calor hacia la superficie cutánea.²⁻⁶

En la pérdida de calor, corriente térmica externa (CTE), participan los siguientes mecanismos (fig. 11-1):

- **Radiación del calor:** la cantidad de calor que se pierde por radiación depende, entre otras cosas, de la temperatura del cuerpo radiante. Esto es válido para la superficie cutánea y para las personas y objetos a su alrededor. Si estos están más calientes que la piel, el cuerpo capta las radiaciones de calor procedentes de ellos y, si son más fríos, la piel puede irradiar calor en esa dirección. La radiación no necesita de un vehículo para transmitir calor y, además, casi no es influenciada por la temperatura del aire (que es un mal radiador); por ese motivo, a pesar de la presencia de aire caliente, se puede liberar calor hacia una pared fría

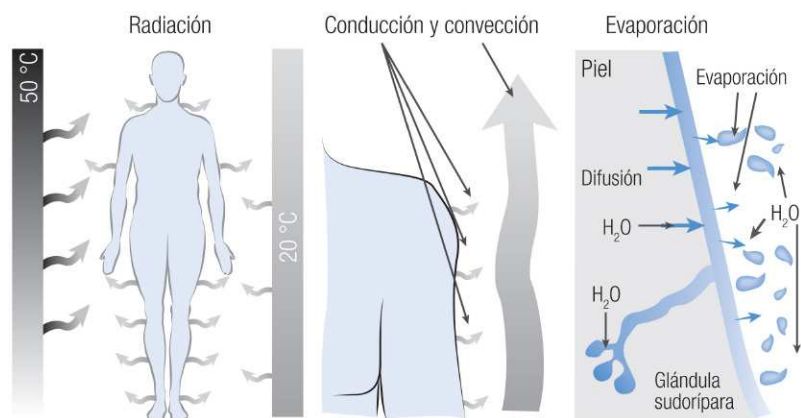


FIGURA 11-1

Mecanismos de pérdida de calor: radiación, conducción y convección, y evaporación.

en una habitación y, por otro lado, se puede captar la radiación emitida por el sol (a pesar del espacio interpuesto).^{1,2,6}

- **Conducción y convección del calor de la piel al aire ambiental:** para que suceda esto, el aire debe estar más frío que la piel. Este tipo de pérdida de calor aumenta mucho cuando se elimina la capa de aire de la piel por el ascenso del aire calentado o por el viento (convección).
- **Evaporación:** los dos mecanismos anteriores no son lo suficientemente eficaces en la actividad física intensa o ante temperaturas externas elevadas, por lo que en estos casos el calor se pierde por evaporación. El agua necesaria para lograrlo llega a la superficie cutánea, por un lado, por difusión, y por las glándulas sudoríparas activables por vía neuronal. Del cuerpo se extraen diariamente 2.428 kJ de calor por cada litro de líquido evaporado. Para perder calor por evaporación se requiere que el aire ambiental sea relativamente seco. Si el aire es muy húmedo, aun en reposo, solo se pueden tolerar temperaturas externas de aproximadamente 34 °C.

termosensibles centrales como las periféricas se integran en el hipotálamo posterior. En el hipotálamo se compara la temperatura central real (señal de retroalimentación) con la señal de referencia y se realiza la contrarregulación cuando hay desviaciones de esta última señal.^{1,2,6,7} (fig. 11-2).

Si la temperatura corporal aumenta por encima de la señal de referencia (ejercicio), también aumenta la CTI por dilatación de los vasos cutáneos; además, se abren las anastomosis arteriovenosas, sobre todo en los dedos. Así se transporta más volumen sanguíneo/tiempo y disminuye el intercambio de calor por contracorriente entre la arteria y sus venas acompañantes. Además, el flujo venoso retrógrado de las extremidades se desvía desde las venas profundas hasta las superficiales. Por otro lado, también aumenta la secreción sudorípara, lo que enfría la superficie cutánea y así genera el gradiente entre la temperatura central y la cutánea necesario para producir la CTI. La señal para la secreción sudorípara viene de los termorreceptores centrales. Las fibras eferentes para las glándulas sudoríparas son simpático-colinérgicas.^{2,5,7}

Si la temperatura corporal disminuye por debajo del valor de referencia, no solo se detiene la pérdida de calor (vasoconstricción subcutánea), sino que también aumenta la producción de calor mediante los movimientos musculares voluntarios y el temblor. Con el enfriamiento del ambiente, se ponen en marcha los tres mecanismos de termorregulación a través de los termorreceptores cutáneos para el frío antes de que disminuya la temperatura central.^{2,5} (fig. 11-3).

Cuando la piel se enfría, se desencadenan efectos reflejos que aumentan la temperatura corporal por diversas vías: estimulan el escalofrío, con lo que aumenta la tasa de producción de calor del organismo; inhiben la sudoración e inducen vasoconstricción de la piel para reducir la pérdida del calor orgánico. Debemos tener en cuenta que la temperatura corporal tomada por vía oral se ha considerado normal a 37 °C; sin embargo, varía entre individuos y a lo largo del día, oscilado entre 35,5 °C

Termorregulación

Su función es mantener la temperatura central en un valor de referencia constante, a pesar de las oscilaciones de la captación, la producción y la pérdida de calor. El valor de referencia medio es de 37 °C con oscilaciones diarias de 0,6 °C (la temperatura mínima se registra alrededor de las 3:00 h, y la máxima, a las 18:00 h). La modificación del valor de referencia se observa en el ciclo menstrual y en la fiebre. El hipotálamo es el centro de control de la termorregulación, ahí se encuentran los termorreceptores centrales que registran la temperatura central. Información adicional proviene de receptores de la médula espinal, las vísceras abdominales y alrededor de las grandes venas de la parte superior del abdomen y del tórax, al igual que de los termorreceptores periféricos en la piel. Las señales que miden la temperatura nacen en los receptores periféricos, pero tanto las señales

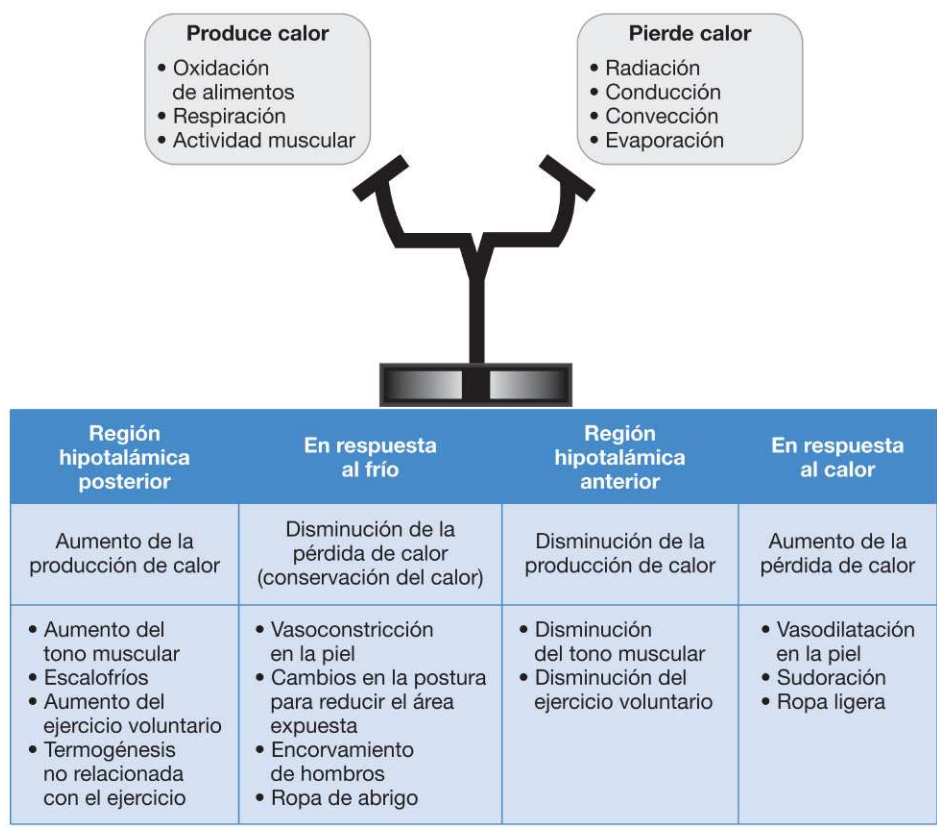


FIGURA 11-2
Equilibrio entre la ganancia y la pérdida de calor bajo el control del hipotálamo.

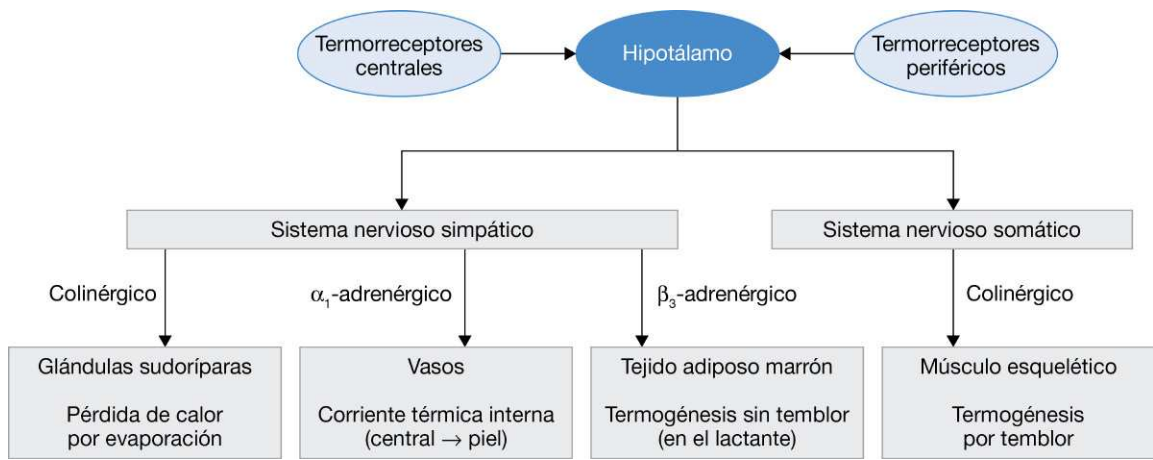


FIGURA 11-3
Influencia nerviosa en el equilibrio térmico.

por la mañana y 37,7 °C por la noche, con un promedio general de 36,7 °C. Otro punto que debemos considerar es que las temperaturas oral y axilar son comparables, mientras que la temperatura rectal es en promedio 0,56 °C más alta.¹⁻⁸

El TAM se especializa en el proceso de la termogénesis, mediante el metabolismo oxidativo desacoplado de la

producción de ATP incrementando la tasa metabólica, y, en el proceso, la energía es liberada. La actividad del sistema nervioso simpático en respuesta a señales de termorreceptores centrales y periféricos puede estimular al TAM para inducir termogénesis. Las catecolaminas actuando en receptores β -adrenérgicos pueden activar una proteína de desacoplamiento (termogenina) en la membrana interna mitocondrial, permitiendo a H^+ atra-

vesar la membrana mitocondrial sin producción de ATP. La termogénesis también puede ser inducida por factores no térmicos tales como la hipoxia, la hipoglucemia y el estrés psicológico.^{6,9}

FISIOPATOLOGÍA

La termorregulación tiene como objetivo mantener constante el valor real de la temperatura corporal, alrededor de un valor teórico o de referencia de 37 °C (valor en que se registrarán fluctuaciones a lo largo del día). En un paciente con fiebre se registrará un valor de referencia más alto. En este caso, son los mecanismos termorreguladores los responsables de que la temperatura se mantenga en niveles elevados. Al producirse un aumento de temperatura, hay una clara discrepancia entre el valor real y el de referencia, súbitamente elevado. El cuerpo emite menos calor, ya que disminuye la circulación de la sangre por la piel, lo que produce a su vez que la piel se enfríe (sensación de frío). La producción de calor aumentará al temblar (escalofríos). Esta tendencia continúa hasta que el valor real se ajuste al valor de referencia más elevado. Cuando la temperatura baja, también disminuye el valor de referencia; el valor real queda entonces por encima de los valores normales, por lo que aumenta la circulación de la sangre en la piel, provocando una sensación de calor («temperatura») y sudor.^{1-3,5-8}

114

La fiebre se manifiesta sobre todo como respuesta de fase aguda a ciertos trastornos patológicos (infecciones, cáncer, autoinmunidad), debido a la presencia de sustancias que modifican el valor de referencia y provocan un aumento de la temperatura (pirógenos).^{9,10} Los pirógenos exógenos son componentes de agentes patógenos como el lipopolisacárido (LPS) de las bacterias gramnegativas.^{6,10} Estos pirógenos son opsonizados por el complemento para que ciertos macrófagos, como las células hepáticas de Kupffer, los fagociten mediante receptores de complemento. En consecuencia, las células de Kupffer secretan citocinas, entre ellas pirógenos endógenos, como interleucina 1 α (IL-1 α), IL-1 β , IL-6, IL-8 e IL-11; interferón α_2 (IFN- α_2) e IFN- γ ; factor de necrosis tumoral α (TNF- α) (caquectina) y TNF- β (linfotóxina), y proteína inflamatoria de macrófagos de tipo 1 (PIM-1), entre otros. Estas citocinas circulan por la sangre hasta llegar a los órganos circunventriculares del encéfalo, estructuras que carecen de barrera hematoencefálica, para luego inducir la fiebre en el área preóptica y en el órgano vascular de la lámina terminal (OVLT) mediante la producción de prostaglandina E₂ (PGE₂).⁷⁻¹² Es por ello por lo que los pirógenos exógenos inducen fiebre. Ciertas sustancias liberadas por las células de Kupffer serían entonces las encargadas de activar las fibras del nervio neumogástrico más próximas, que transmiten la señal pirógena a los grupos celulares noradrenérgicos A1 y A2 a través del núcleo del tracto solitario. Desde el haz noradrenérgico ventral, estos grupos celulares transmiten

a su vez este impulso a las neuronas que inducen la reacción febril en el área preóptica y el OVLT.¹³ La noradrenalina que se libera en este proceso provoca que se produzca PGE₂ y que aumente la fiebre. Asimismo, se secreta hormona antidiurética, hormona estimulante de los melanocitos α y hormona liberadora de corticotropina (CRH). Todas estas hormonas actúan como antipiréticos endógenos impidiendo que aumente la fiebre. Como consecuencia de la fiebre, aumentan la frecuencia cardíaca (vía simpática) y el gasto energético (vía adrenérgica y tiroidea)^{5,6,12-16} (fig. 11-4).

El aumento de la temperatura evita que algunos agentes patógenos se sigan reproduciendo e incluso los destruye. Asimismo, baja la concentración en el plasma de algunos metales esenciales para la reproducción de bacterias, como el hierro, el cinc y el cobre, e incluso frena la replicación viral, ya que algunas células contaminadas también terminan siendo destruidas en el proceso. Por ello, no es aconsejable utilizar antipiréticos exógenos (medicamentos) a menos que el paciente sufra convulsiones febriles (más frecuentes en los lactantes y los ancianos) o que la fiebre supere los 39 °C, lo que aumenta el riesgo de convulsiones.¹⁵⁻²¹

En ocasiones se puede presentar el síndrome de distrés respiratorio agudo como consecuencia del daño pulmonar inducido por polimorfonucleares-neutrófilos, manifestado por fiebre y golpe de calor con una alta mortalidad. La hipertermia en el rango febril aumenta la acumulación de neutrófilos, la permeabilidad vascular y el daño epitelial, en parte por el aumento de la expresión de la quimiocina cisteína-X-cisteína (CXC) pulmonar.¹⁹

A temperaturas de 42 °C y mayores, se inicia la citotoxicidad por la desnaturalización de las proteínas y la síntesis alterada de ADN.

La piel desempeña un rol fundamental en el proceso de termorregulación. En respuesta al aumento o la disminución de la temperatura exterior, el flujo sanguíneo de la piel es modificado en respuesta a mecanismos de vasodilatación o vasoconstricción simpática, respectivamente. El calor se disipa cuando la sangre fluye muy cerca de la superficie de la piel, mediante la vasodilatación de los vasos sanguíneos cutáneos. La acetilcolina es el mediador químico más importante para iniciar la respuesta vasodilatadora, pero otros cotransmisores parecen ser los principales responsables de la respuesta global, como las citocinas. Los principales avances en el proceso de transducción en la sensación térmica periférica los constituyen la familia de canales iónicos receptores de potencial transitorio (TRP, *transient receptor potential*) que es una superfamilia de proteínas expresadas en membranas celulares y en membranas de estructuras internas, las cuales pueden constituir receptores de temperatura que pueden discriminar entre el frío dañino, el frío, el calor y el calor dañino. Los mayores avances en el entendimiento de la termorregulación se enumeran a continuación.⁶

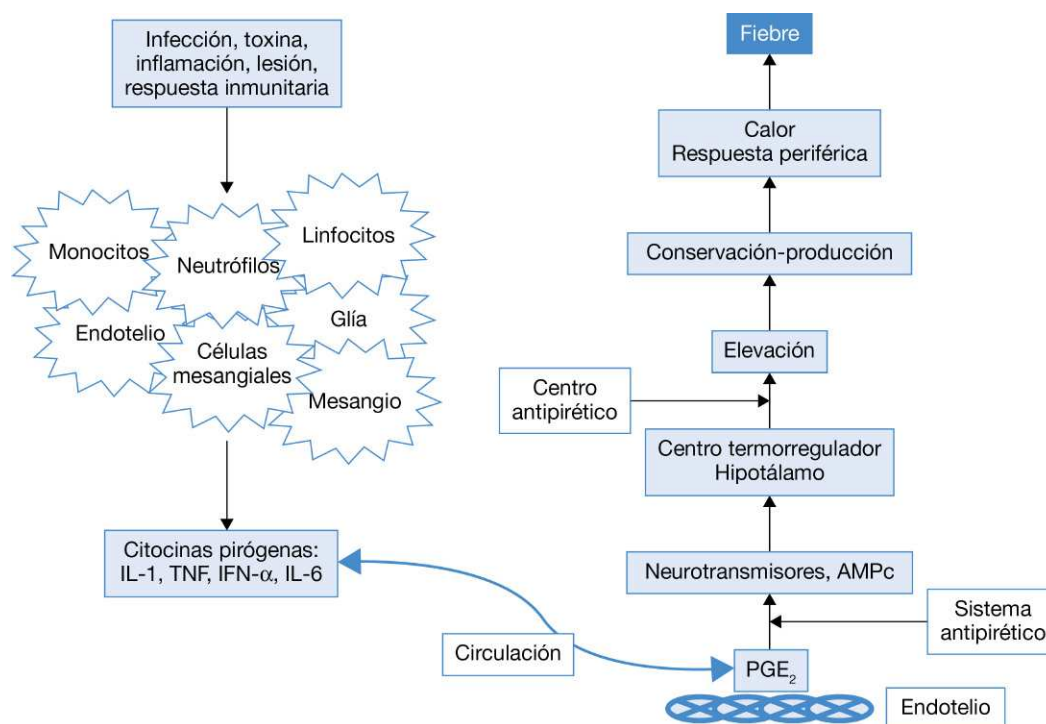


FIGURA 11-4
Fisiopatología de la fiebre.

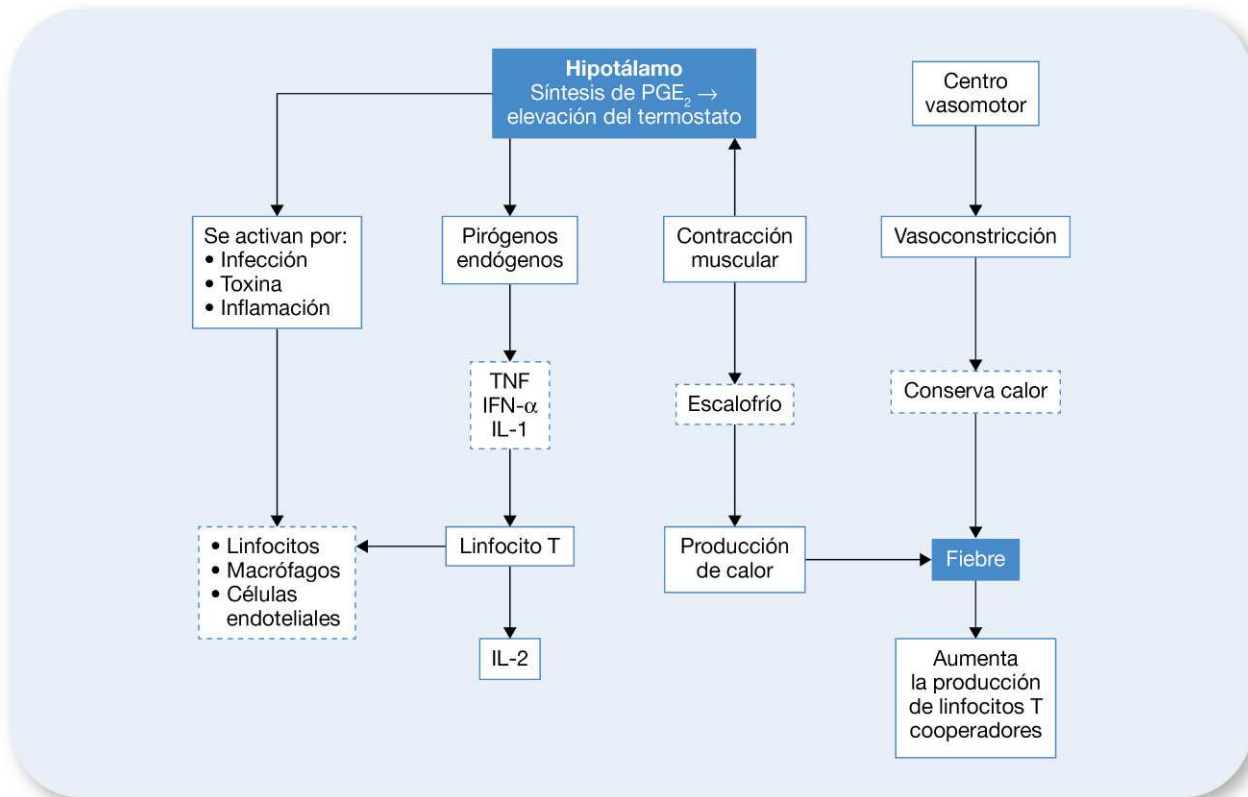
1. Por el lado sensorial, diversas proteínas canales de membrana (TRP) han sido identificadas como transductores de rangos específicos de temperatura.
2. Comprensión de circuitos neuroanatómicos discretos para diversos efectores termorreguladores dentro del hipotálamo y actualización del concepto de «set point» (punto de ajuste).
3. Reconocimiento del rol potencial del TAM en la termorregulación y el metabolismo.
4. Avances en el entendimiento del control de la termorregulación que determina el tono vasomotor (dilatación y constricción), particularmente de los neurotransmisores vasoactivos y factores locales y sistémicos.

La termorregulación es el mantenimiento de una temperatura relativamente constante. La investigación actual se dirige a la detección del «cuerpo del reto térmico», los mecanismos de control periférico y central y la transducción de la temperatura por el TAM, y los recientemente descubiertos canales y receptores de potencial de acción transitorio.^{6,16,19}

RESUMEN

La termorregulación tiene como objetivo mantener constante el valor real de la temperatura corporal, alrededor de 37 °C (con fluctuaciones durante el día). La fiebre se manifiesta sobre todo como respuesta de fase aguda en ciertos trastornos (como infecciones, tumo-

res, inducidos por fármacos, etc.) debido a sustancias que modifican el valor de referencia y provocan un aumento de la temperatura (pirógenos). Los pirógenos exógenos principalmente son compuestos producidos por agentes patógenos como los lipopolisacáridos, las bacterias gramnegativas son las más eficaces en ello. Estos pirógenos exógenos son opsonizados por las proteínas del complemento para facilitar su fagocitosis por macrófagos, que a su vez, después de fagocitar, producen IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-11, TNF- α , TNF- β y PIM-1 (pirógenos endógenos), que circulan por la sangre hasta alcanzar el área preóptica y el OVLT para producir fiebre mediante la producción de PGE₂. Como consecuencia de la fiebre, aumentan la frecuencia cardíaca y el gasto energético. Entre los síntomas posteriores al aumento de la temperatura se encuentran la fatiga, el dolor de cabeza y de las extremidades, el sueño de ondas lentas y, en ocasiones, el delirio y los espasmos. El principal objetivo de la fiebre es contrarrestar una infección. El aumento de la temperatura evita que algunos agentes patógenos se sigan reproduciendo e incluso los destruye. Asimismo, baja la concentración en el plasma de algunos metales esenciales para la reproducción de bacterias, como el hierro, el cinc y el cobre, e incluso frena la replicación viral, ya que algunas células contaminadas también terminan siendo destruidas en el proceso. Por ello, no es recomendable utilizar medicamentos antipiréticos a menos que el paciente sufra convulsiones febriles o que la fiebre supere los 39 °C, lo que aumenta el riesgo de convulsiones.



116 MAPA CONCEPTUAL

Mecanismos de producción de la fiebre.

Bibliografía

- Atkins E. Pathogenesis of fever. *Physiol Rev* 1960;40:580.
- Silbernagl S, Despopulus A. Fisiología. Texto y Atlas. 7.ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2009.
- Porat R, Dinarello ChA. Pathophysiology and treatment of fever in adults. UpToDate; 2014. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-and-treatment-of-fever-in-adults> [consultado el 15 de mayo de 2015].
- Schortgen F. Fever in sepsis. *Minerva Anestesiologica* 2012; 78(11):1254-64.
- Nakamura K. Central circuitries for body temperature regulation and fever. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011;301:R1207-28.
- Tansey EA, Johnson CD. Recent advances in thermoregulation. *Adv Physiol Educ* 2015;39:139-48.
- Lee-Chiong TL Jr, Stitt JT. Disorders of temperature regulation. *Compr Ther* 1995;21:697-704.
- Liu C, Yavar Z, Sun Q. Cardiovascular response to thermoregulatory challenges. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015;309:H1793-812.
- Kataoka N, Hioki H, Kaneko T, Nakamura K. Psychological stress activates a dorsomedial hypothalamus-medullary raphe circuit driving brown adipose tissue thermogenesis and hyperthermia. *Cell Metabolism* 2014;20:346-58.
- King MA, Clanton TL, Laitano O. Hyperthermia, dehydration, and osmotic stress: unconventional surces of exercise-induced reactive oxygen species. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2015;310:R105-14.
- Silbernagl S, Lang F. Fisiopatología. Texto y Atlas. 3.ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010.
- Yang RB, Mark MR, Gray A, et al. Toll-like receptor-2 mediates lipopolysaccharide-induced cellular signalling. *Nature* 1998;395:284.
- Stitt JT. Evidence for the involvement of the organum vasculosum laminae terminalis in the febrile response of rabbits and rats. *J Physiol* 1985;368:501.
- Coceani F, Akarsu ES. Prostaglandin E2 in the pathogenesis of fever. An update. *Ann N Y Acad Sci* 1998;856:76-82.
- Dinarello CA. Infection, fever, and exogenous and endogenous pyrogens: some concepts have changed. *J Endotoxin Res* 2004;10:201.
- Roth J, Rummel C, Barth SW, Gerstberger R, Hubschle T. Molecular aspects of fever and hyperthermia. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009;29:229-45.
- Mace TA, Zhong L, Kokolus KM, Repasky EA. Effector CD8+ T cell IFN-γ production and cytotoxicity are enhanced by mild hyperthermia. *Int J Hyperthermia* 2012;28:9-18.
- Kluger MJ, Kozak W, Conn CA, Leon LR, Soszynski D. The adaptive value of fever. *Infect Dis Clin North Am* 1996;10(1):1-20.
- Tulapurkar ME, Almutairy EA, Shah NG, He JR, Puche AC, Shapiro P, et al. Febrile-range hyperthermia modifies endothelial and neutrophilic functions to promote extravasation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2012;46:807-14.
- Rogghmann MC, Warner J, Mackowiak PA. The relationship between age and fever magnitude. *Am J Med Sci* 2001;322:68.
- Xu Z, Sheffield PE, Su H, Wang X, Bi Y, Tong S. The impact of heat wave son children's health: a systematic review. *Int J Biometabol* 2013;58(2):239-47.

Hipotermia

Raul A. Uribe Olivares

INTRODUCCIÓN

La hipotermia es la disminución patológica de la temperatura corporal central (TCC) sin cambios en el valor prefijado del hipotálamo. Este trastorno en el que la TCC está por debajo de los 35 °C puede ser mortal.¹⁻⁴

Las causas pueden ser múltiples, y los efectos fisiopatológicos de la hipotermia deben ser bien conocidos para el mejor tratamiento de estos pacientes. Puede ser accidental y, de este modo, desarrollarse en personas sanas o en personas con poca percepción o con respuestas deterioradas.

CONCEPTO

En los humanos, la hipotermia se define como la reducción de la TCC por debajo de 35 °C. Suele ocurrir de manera accidental, puede suceder en cualquier estación del año y, en el caso de los ancianos, sin necesidad de temperaturas extremas. Para reconocerla, se requiere de un termómetro de bajo registro (< 35 °C). No solo depende de temperaturas ambientales extremas, sino de una serie de factores predisponentes.¹⁻²

Existen dos tipos de hipotermia accidental.^{4,5}

1. **Hipotermia accidental primaria:** ocurre cuando una persona sana es expuesta a condiciones del medio ambiente que en ese momento se encuentran en temperaturas de frío extremo, un ejemplo podría ser la inmersión en agua helada.
2. **Hipotermia accidental secundaria:** es provocada por alguna patología o inducida por cambios en la termorregulación y la producción de calor, por alguna de las siguientes causas:
 - a. Hipotiroidismo.
 - b. Intoxicación por drogas.
 - c. Traumas mecánicos.

La hipotermia se ha clasificado en escalas de severidad de acuerdo con los cambios fisiopatológicos que ocurren a medida que desciende la temperatura (cuadro 12-1).

BASES ANATOMOFISIOLÓGICAS

Las bases anatomofisiológicas de la hipotermia son esencialmente las mismas que las de la fiebre, por lo que se remite al lector a revisarlas en el capítulo 11.

FISIOPATOLOGÍA

El frío es el agente etiológico indiscutible y fundamental de la hipotermia accidental, si bien su acción patogénica depende de la intensidad, del tiempo de exposición y de las condiciones ambientales. Habitualmente está asociado a una lesión inmovilizadora en un entorno frío, a una exposición sin protección adecuada o a la inmersión en agua fría. La termorregulación es el equilibrio entre la producción de calor (termogénesis) y la eliminación de calor (termólisis). Este equilibrio activo, que mantiene la temperatura corporal lo más próxima posible a los 37 °C, hace que funcionen, con un estrecho margen, los sistemas enzimáticos. En situación de hipotermia leve, los mecanismos adaptativos funcionan al máximo en un intento por combatir la pérdida de calor: temblor, vasoconstricción cutánea, disminución de la perfusión periférica, aumento del flujo sanguíneo cerebral, aumento de la diuresis, aumento de la frecuencia cardíaca, de la frecuencia respiratoria y de la presión arterial. Si la situación de la víctima empeora y la TCC desciende por debajo de los 30-32 °C, la actividad enzimática se enlentece, disminuye la capacidad para generar calor, el sistema termorregulador se agota, las funciones de los diferentes órganos disminuyen progresivamente y se llega a la muerte por fallo cardiorrespiratorio (fig. 12-1).⁵

La respuesta fisiológica a la hipotermia es una serie de cambios transicionales que ocurren dentro de un rango muy exacto de cambio de la temperatura. El consumo de oxígeno por unidad de tiempo (VO_2) se incrementa rápidamente con la disminución de la temperatura corporal. Un descenso de la temperatura central tan pequeño como 0,3 °C se asocia con un aumento del 7% en el VO_2 , y las reducciones de la temperatura de entre 0,3 y 1,2 °C se asocian con un incremento del 92% del VO_2 y un aumento proporcional de la ventilación minuto.⁴⁻⁶

CUADRO 12-1 ESCALAS DE SEVERIDAD DE LA HIPOTERMIA

Leve (35-32 °C)

Se producen cambios cardiovasculares leves, como vasoconstricción, taquicardia y aumento de la presión sanguínea. Otros cambios son de tipo neurológico, como disartria, amnesia, alteraciones del juicio y ataxia

Moderada (32-28 °C)

Se produce un cambio en la conducción cardíaca

Severa (28-20 °C)

Empiezan a fallar la producción de calor y los mecanismos de conservación térmica

Profunda (20-14 °C)

Los afectados se encuentran en asistolia

Extrema (↓ 14 °C)

Es incompatible con la vida, excepto cuando es inducida además de controlada

Los pacientes con hipotermia postoperatoria incrementan su consumo de oxígeno hasta un 35% y la producción de dióxido de carbono hasta un 65% después de la emergencia anestésica; cuando el impulso termotático reaparece, se inicia el escalofrío como mecanismo productor de calor que resulta ineficiente, ya que el calor generado se localiza en la superficie corporal y, por lo tanto, se pierde al entrar en contacto con el ambiente, solamente el 45% es retenido por el paciente.⁷

La utilización alterada del oxígeno conduce al metabolismo anaerobio, la acidosis y el estrés cardiopulmonar significativo, que finalmente empeoran la fisiopatología anormal de la hipotermia y aumentan el riesgo de infección de la herida quirúrgica, aunque el nivel de disminución de la temperatura sea leve.

El impulso ventilatorio también se ve incrementado durante las etapas tempranas de la hipotermia, pero progresivamente se produce una depresión respiratoria cuando la temperatura disminuye más allá de los 33 °C, resultando en una reducción de la ventilación minuto.⁷⁻¹⁰

Estos cambios usualmente no son problemáticos hasta que la temperatura alcanza un nivel inferior a los 29 °C. La hipotermia contribuye al aumento de la producción de moco (broncorrea por frío) y, además, deprime el reflejo de la tos y la mecánica ciliar, lo cual predispone al paciente a presentar atelectasias y aspiración. El edema pulmonar no cardiogénico ha sido comunicado especialmente en pacientes ancianos sometidos a períodos prolongados de hipotermia (fig. 12-2).

La hipotermia produce arritmias y trastornos de la conducción miocárdica. Los trastornos más frecuentes son bradiarritmias, bloqueo auriculoventricular de primer grado, prolongación del PR, del complejo QRS y del intervalo QT. También se presentan anomalías en la repolarización con cambios en el segmento ST y en la onda T. La onda J, u onda Osborn, que es una deflexión en la unión del complejo QRS con el segmento ST, ocurre en el 80% de los casos, sin que se pueda considerar como un hallazgo patognomónico, porque con cierta frecuencia se observa en pacientes normales.⁹⁻¹¹

La respuesta neurológica a la hipotermia está representada por la pérdida progresiva de la lucidez y de los reflejos tendinosos profundos, y, eventualmente, por hipotonía muscular. Es común la amnesia en los pacientes con una temperatura inferior a 32 °C, y entre 31 y 27 °C usualmente hay pérdida de conciencia.^{9,11,12}

La reducción de la presión arterial y del gasto cardíaco causada por la hipotermia ocasiona la disminución secundaria de la tasa de filtración glomerular sin disminución del gasto urinario, que se mantiene por el deterioro de la reabsorción tubular de sodio (diuresis fría). La vasoconstricción resulta, además, en un incremento inicial del volumen sanguíneo central relativo que mantiene la diuresis.^{13,14}

El íleo, el edema de las paredes intestinales, la baja «detoxificación» de sustancias por el hígado, las erosiones puntiformes de la mucosa gástrica (úlceras de Wischnevsky), la hiperamilasemia y raramente la pan-

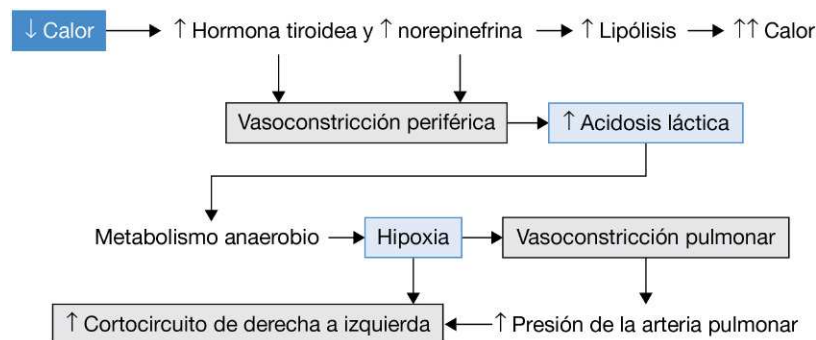


FIGURA 12-1
Fisiopatología de la hipotermia.

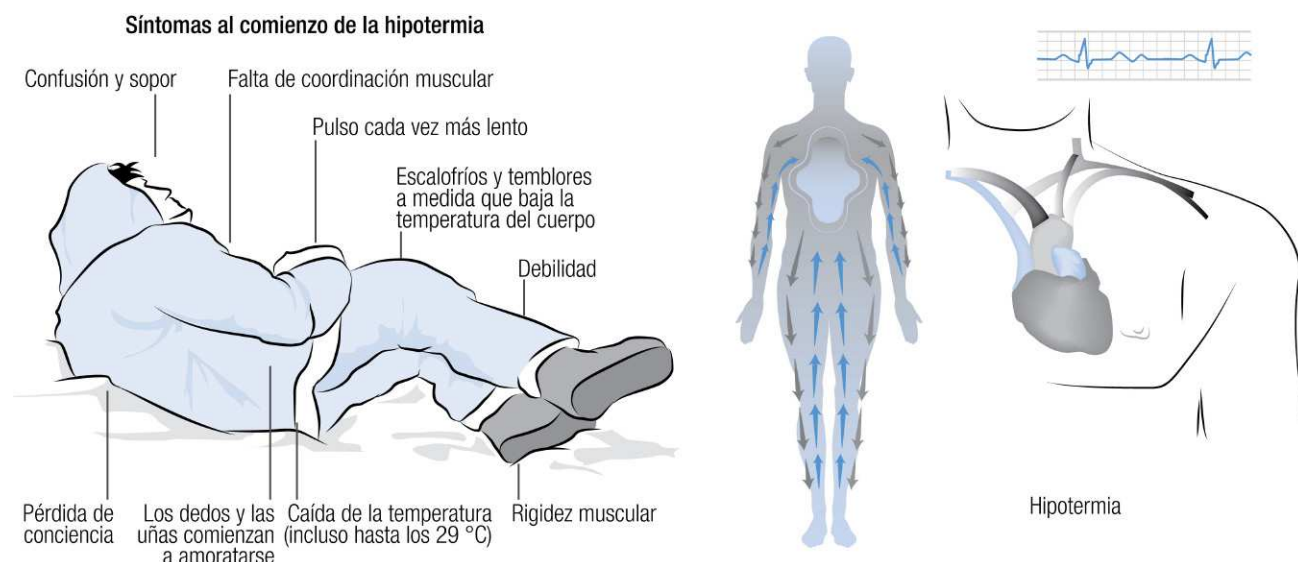


FIGURA 12-2
Principales signos y síntomas de la hipotermia.

creatitis hemorrágica son respuestas del sistema gastrointestinal a la hipotermia.¹⁵

La hiperglucemia es un hallazgo común en los pacientes hipotérmicos. La hipoglucemia ocasiona una inhibición de la liberación de insulina y de su captación por los receptores de membrana cuando la temperatura desciende a menos de 30 °C. La administración exógena de insulina debe evitarse, porque puede producir hipoglucemia de rebote durante el recalentamiento.¹⁶

Las alteraciones en las concentraciones de los electrolitos séricos son impredecibles, pero el potasio sérico sufre una elevación ligera en los pacientes hipotérmicos por la

disfunción tubular renal, por la acidosis y por la escisión del glucógeno hepático.^{3,6,17}

En el **cuadro 12-2** se muestran las alteraciones más frecuentes en la hipotermia.

La hipotermia también puede suprimir la función de adhesión molecular de las células endoteliales, lo que puede explicar parcialmente la mayor incidencia de complicaciones infecciosas en los pacientes hipotérmicos.¹¹

Una disminución de la temperatura central de tan solo 1,9 °C aumenta hasta tres veces la incidencia de infección de la herida quirúrgica tras resecciones de colon y aumenta la duración de la hospitalización hasta en un 20%.

CUADRO 12-2 ALTERACIONES MÁS FRECUENTES EN LA HIPOTERMIA

Sistema nervioso central

Disminución progresiva de la conciencia (< 32 °C)
Coma (a partir de 28 °C)
Depresión del centro respiratorio
Depresión del reflejo tusígeno
Disminución en la amplitud del EEG (< 32 °C)
EEG plano (a partir de 18 °C)

Hemodinámicas

Deshidratación (diuresis por frío)
Reducción del gasto cardíaco
Hipotensión arterial, choque

Alteraciones del ECG

Onda J o de Osborn (< 32 °C)
Alteraciones del ST y QT alargado

Arritmias cardíacas

Bradicardia sinusal
Fibrilación y *flutter* auricular

Ritmo idioventricular

Fibrilación ventricular y asistolia (< 28 °C)

Respiratorias

Taquipnea inicial que evoluciona a bradipnea
Disminución del volumen corriente
Hipoventilación alveolar
Alteración en la ventilación/perfusión
Aumento de la solubilidad del O₂ y el CO₂
Hipoxemia
Hipocapnia

Metabólicas

Reducción del consumo de O₂: 6% por cada grado centígrado

CO₂, dióxido de carbono; ECG, electrocardiograma; EEG, electroencefalograma; O₂, oxígeno.

La hemoconcentración es común en los pacientes hipotérmicos, con el consecuente aumento de la viscosidad sanguínea y la alteración de la reología. Se observan, además, leucopenia y coagulopatía si la lesión persiste.

La hipotermia produce una alteración cualitativa y cuantitativa de la función plaquetaria. La trombocitopenia se debe a la supresión medular y al secuestro esplénico. La función plaquetaria se altera por la disminución del tromboxano B₂. La medición de los tiempos de coagulación en el laboratorio subestima los valores reales, puesto que normalmente el análisis se hace con una temperatura de 37 °C.^{9,18,19}

El corazón frío es muy irritable y exhibe un aumento de la tendencia a la fibrilación auricular o ventricular. A temperaturas menores de 25 °C, se produce asistolia.

El temblor desaparece a menos de 35 °C, con una disminución en la tasa de metabolismo basal. Por cada grado centígrado que disminuye la temperatura, el consumo de oxígeno baja en un 5-15%. Hay preservación del equilibrio ácido-base en las hipotermias leves y moderadas, pero en la hipotermia severa el metabolismo se convierte en anaerobio, con acumulación intracelular de lactato y acidosis metabólica.¹⁸

La función gastrointestinal también se ve afectada. En los pacientes con hipotermia moderada y severa, se presenta íleo adinámico y disminución del metabolismo hepático. La hipotermia inhibe la liberación de insulina por el páncreas, aunque en la hipotermia leve se conservan los niveles normales de glucemia, por el aumento en la utilización de la glucosa durante el temblor. A temperaturas menores de 32 °C, cesa el temblor y disminuye la utilización periférica de glucosa, lo cual se traduce en hiperglucemia. El desequilibrio de líquidos y electrolitos es común en los pacientes con hipotermia moderada y severa. Inicialmente, hay vasoconstricción periférica con desviación del flujo hacia los órganos centrales y la región esplácnica, lo cual incrementa de manera rápida la perfusión renal, que, junto con la disminución en la filtración glomerular y la reducción en los niveles de hormona antidiurética, produce un aumento inicial en el volumen urinario, efecto denominado «diuresis fría».^{13,20}

El resultado final es la disminución en el volumen sanguíneo total, la hemoconcentración, la disminución en el gasto cardíaco y la disminución eventual en la tasa de filtración glomerular. La necrosis tubular aguda puede desarrollarse por un estado crítico de hipoperfusión. Las concentraciones séricas de electrolitos son impredecibles. Además de hemoconcentración, hay un aumento en la viscosidad sanguínea, leucopenia y coagulopatía.¹⁸

La trombocitopenia se debe a la supresión de la médula ósea y al secuestro esplénico. La función plaquetaria también se ve afectada por la disminución del tromboxano B₂. La hipotermia inhibe las vías intrínseca y extrínseca de la coagulación. Debido a la estandarización de las pruebas de coagulación que se realizan rutinariamente a una temperatura de 37 °C, hay subestimación en su

cálculo. El sangrado difuso no quirúrgico se correlaciona con los tiempos prolongados de coagulación y la disfunción plaquetaria.

En casos de hipotermia severa prolongada, la continuidad de la hipoperfusión, la hipoxemia y la depresión miocárdica conducen a alteraciones neurológicas severas, acidosis metabólica, disfunción miocárdica, compromiso respiratorio, disfunción orgánica múltiple y muerte.^{19,20}

Al parecer, con la lesión inicial ocurre vasoespasmo arterial alternante con vasodilatación con una posterior hiperemia entre las 24 y las 48 h tras la exposición. Como consecuencia, en el tejido afectado se observan frío e hipostesia o anestesia.

Con la hiperemia se desarrollan disestesias y dolor de tipo quemadura intenso. La lesión progresa a la formación de vesículas y ampollas, con posterior eritema, equimosis y ulceración. Las complicaciones consisten en infección local, celulitis, linfangitis o gangrena. Puede aparecer una fase posthiperémica, entre las 2 y las 6 semanas posteriores a la lesión, que se caracteriza por cianosis con sensibilidad aumentada al frío. Las complicaciones de este tipo de lesión a largo plazo son la desmielinización nerviosa, la atrofia muscular y la osteoporosis.^{9,14}

La forma más leve de este tipo de lesión (*frostbite*) se caracteriza por dolor y palidez inicial con adormecimiento de la parte lesionada. Los más afectados son los esquiadores y los individuos que practican otros deportes en la nieve, y las zonas involucradas son la nariz, las orejas y los extremos de los dedos.

Se llama «efecto o fenómeno de recaída», o *afterdrop*, al descenso adicional de la TCC una vez que ya se ha protegido a la víctima del frío y se ha iniciado el recalentamiento. Esta grave complicación, que puede desencadenar una fibrilación ventricular, está relacionada con la vasodilatación periférica, el retorno al núcleo central de la circulación de la sangre fría estancada en las extremidades y el recalentamiento externo activo. Otros autores defienden que es un fenómeno físico, no necesariamente vinculado a la vasodilatación periférica, y debido al gradiente térmico existente, una vez cesada la exposición al frío, entre el compartimento periférico (la piel y las extremidades), que continúa frío, y el núcleo central o compartimento interno (los órganos internos), que está más caliente y cede calor al anterior. También durante el recalentamiento y relacionado con el efecto de recaída se encuentra el colapso o choque de recalentamiento, que algunos autores, al igual que el *afterdrop*, también relacionan con el recalentamiento externo activo y la vasodilatación periférica; otros consideran que ambos fenómenos son independientes de la forma de recalentamiento.⁵

Tipos de lesiones por exposición al frío

Las lesiones causadas por exposición al frío son el resultado del congelamiento directo de los tejidos o de una lesión crónica sin congelación que se produce por

exposición constante de los tejidos a temperaturas que se encuentran apenas por encima del punto de congelación (de 1,6 a 10 °C).^{7,14,16,19}

LESIONES POR CONGELACIÓN

Son causadas por el congelamiento directo de los tejidos y la formación de cristales de hielo intracelulares con deshidratación celular y oclusión microvascular. Se clasifican en grados del I al IV según la gravedad de la lesión. El tratamiento inicial es aplicable para todos los grados de lesión.

- **Lesión de grado I:** congelamiento tisular con hipermia y edema sin formación de ampollas o necrosis.
- **Lesión de grado II:** congelamiento tisular con hipermia, edema y formación característica de vesículas y ampollas.
- **Lesión de grado III:** congelamiento tisular con muerte del tejido subcutáneo y necrosis cutánea, y vesículas hemorrágicas que suelen ser más pequeñas que las del segundo grado.
- **Lesión de grado IV:** necrosis tisular, gangrena, pérdida de tejido subcutáneo, músculos y tejido óseo. La parte afectada aparece dura, fría, blanca e insensible.

La evidencia sugiere que la lesión por congelación tiene dos componentes: la lesión inicial y la lesión por reperfusión. La respuesta inicial consiste en vasoconstricción y cortocircuitos arteriovenosos aliviados por vasodilatación intermitente; si la exposición se prolonga, este mecanismo falla y se pierde la sensación dolorosa entre los 7 y los 9 °C.^{9,16}

La temperatura del tejido en congelación se aproxima a la del ambiente hasta los -2 °C, punto en el cual se forman cristales de hielo intracelulares, la presión osmótica del intersticio aumenta atrayendo agua hacia él y provocando hiperosmolaridad celular, pérdida de las funciones enzimáticas y muerte celular. A nivel intravascular, ocurre una disrupción de las células endoteliales, sedimentación y el cese de la circulación.

LESIONES SIN CONGELACIÓN

Son las descritas como «pernio» o «pie o mano de inmersión en frío».^{13,16,19}

La lesión denominada «pernio» consiste en nódulos, placas, máculas o pápulas pruriginosas rojas o violetas que usualmente afectan el rostro, la superficie anterior de la tibia, o el dorso de las manos o de los pies, asociadas comúnmente a edema y vesículas por vasculitis dérmica. El proceso se desencadena por la exposición repetida al frío, pero no a temperaturas que produzcan congelación. El tratamiento consiste en abrigar y calentar gradualmente al paciente y elevar la parte afectada. El masaje y la fricción están contraindicados.

El «pie de inmersión en frío», o la «mano de inmersión en frío», es una lesión no producida por congelación que afecta las manos y los pies, es causada por la exposición

crónica a condiciones de humedad y temperaturas justo por encima del punto de congelación, como ocurre a los marineros, los pescadores y los soldados.

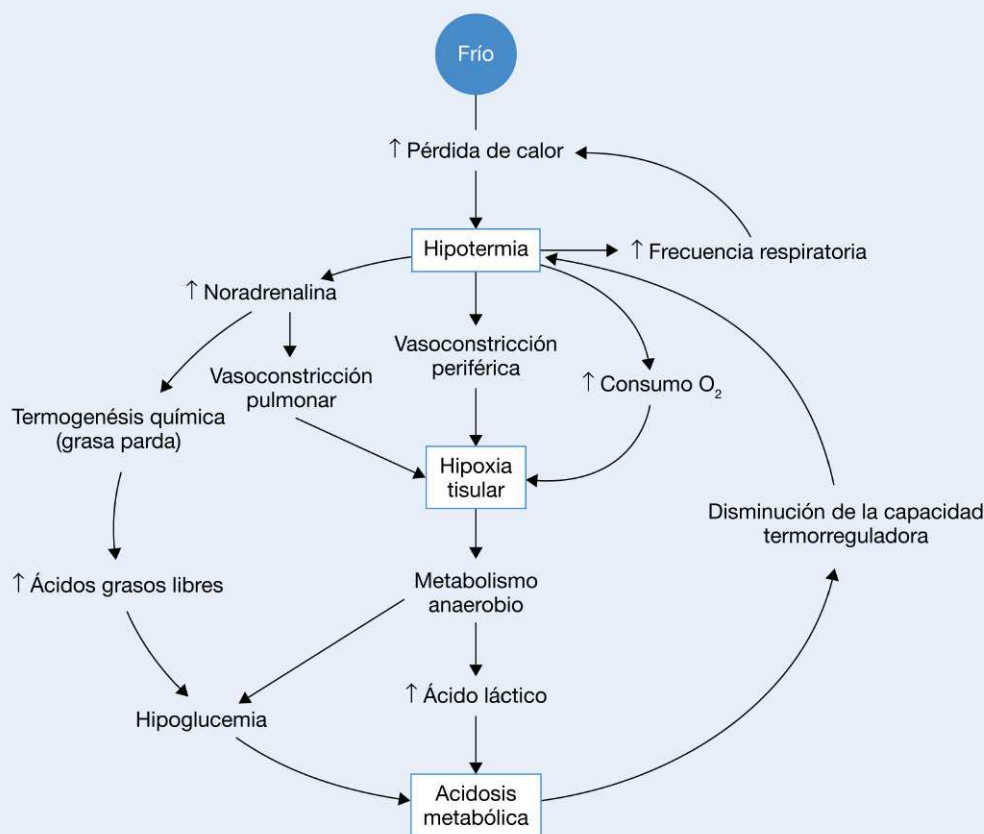
RESUMEN

La hipotermia es la disminución patológica de la TCC sin cambios en el valor prefijado del hipotálamo. Este trastorno en el que la TCC está por debajo de los 35 °C puede ser mortal. Suele ocurrir de manera accidental, puede ocurrir en cualquier estación del año y, en el caso de los ancianos, sin necesidad de temperaturas extremas. Para reconocerla, se requiere de un termómetro de bajo registro (< 35 °C). No solo depende de temperaturas ambientales extremas, sino de una serie de factores predisponentes.

Existen dos tipos de hipotermia accidental: 1) la hipotermia accidental primaria, que ocurre cuando una persona sana es expuesta a condiciones del medio ambiente que en ese momento se encuentran en temperaturas de frío extremo, un ejemplo podría ser la inmersión en agua helada, y 2) la hipotermia accidental secundaria, que es provocada por alguna patología o inducida por cambios en la termorregulación y la producción de calor, por alguna de las siguientes causas: hipotiroidismo, intoxicación por drogas y traumas mecánicos.

La respuesta fisiopatológica a la hipotermia es una serie de cambios transicionales que ocurren dentro de un rango muy exacto de cambio de la temperatura. El consumo de VO₂ se incrementa rápidamente con la disminución de la temperatura corporal. Un descenso de la temperatura central tan pequeño como 0,3 °C se asocia con un aumento del 7% en el VO₂, y las reducciones de la temperatura de entre 0,3 y 1,2 °C se asocian con un incremento del 92% del VO₂ y un aumento proporcional de la ventilación minuto. La utilización alterada del oxígeno conduce al metabolismo anaerobio, la acidosis y el estrés cardiopulmonar significativo, que finalmente empeoran la fisiopatología anormal de la hipotermia y aumentan el riesgo de infección de la herida quirúrgica, aunque el nivel de disminución de la temperatura sea leve. El impulso ventilatorio también se ve incrementado durante las etapas tempranas de la hipotermia, pero progresivamente se produce la depresión respiratoria cuando la temperatura disminuye más allá de los 33 °C, resultando en reducción de la ventilación minuto. La hipotermia contribuye al aumento de la producción de moco (broncorrea por frío) y, además, deprime el reflejo de la tos y la mecánica ciliar, lo cual predispone al paciente a presentar atelectasias y aspiración. La hipotermia produce arritmias y trastornos de la conducción miocárdica. Los trastornos más frecuentes son bradiarritmias, bloqueo auriculoventricular de primer grado, prolongación del PR, del complejo QRS y del intervalo QT.

Las lesiones causadas por exposición al frío son el resultado del congelamiento directo de los tejidos o de



MAPA CONCEPTUAL

Fisiopatología de los efectos del frío y la hipotermia.

una lesión crónica sin congelación que se produce por exposición constante de los tejidos a temperaturas que se encuentran apenas por encima del punto de congelación (de 1,6 a 10 °C). La evidencia sugiere que la lesión por congelación tiene dos componentes: la lesión inicial y la lesión por reperfusión. La respuesta inicial consiste en vasoconstricción y cortocircuitos arteriovenosos aliviados por vasodilatación intermitente; si la exposición se prolonga, este mecanismo falla y se pierde la sensación dolorosa entre los 7 y los 9 °C. Se llama «efecto o fenómeno de recaída», o *afterdrop*, al descenso adicional de la TCC una vez que ya se ha protegido a la víctima del frío y se ha iniciado el recalentamiento.

Bibliografía

1. Danzl D. Accidental hypothermia. En: Auerbach PS, ed. Wilderness Medicine. 6.ª ed. Filadelfia: Elsevier; 2012.
2. Celis E, Jiménez Haag R. Hipotermia. Guías para manejo de Urgencias. Tomo II. 3.ª ed. Bogotá: Ministerio de la Protección Social; 2009. p. 108-14.
3. Mulcahy AR, Watts MR. Accidental hypothermia: An evidence-based approach. Emerg Med Pract 2009;11:1.
4. Mechem CC, Zafren K. Accidental hypothermia in adults. UpToDate; 2014. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/accidental-hypothermia-in-adults> [consultado el 12 de julio de 2017].
5. Avellanas ML, Ricart A, Botella J, et al. Manejo de la hipotermia accidental severa. Med Intensiva 2012;36(3):200-12.
6. Soar J, Perkins GD, Abbas G, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 8. Cardiac arrest in special circumstances: Electrolyte abnormalities, poisoning, drowning, accidental hypothermia, hyperthermia, asthma, anaphylaxis, cardiac surgery, trauma, pregnancy, electrocution. Resuscitation 2010;81:1400.
7. Sessler DI. Complications and treatment of mild hypothermia. Anesthesiology 2001;95:531-43.
8. Jurkovich GJ. Environmental cold induced injury. Surg Clin North Am 2007;87:247-67.
9. Alsafwah S. Electrocardiographic changes in hypothermia. Heart Lung 2001;30(2):161-3.
10. Mallet ML. Pathophysiology of accidental hypothermia. QJ Med 2002;95:775-85.
11. Cheung KW, Green RS, Magee KD. Systematic review of randomized controlled trials of therapeutic hypothermia as a neuroprotectant in post cardiac arrest patients. CJEM 2006;8: 229-37.
12. Van der Worp HB, MacLeod MR, Kollmar R. Therapeutic hypothermia in acute ischemic stroke: ready to start large randomized trials? J Cerebral Blood Flow Metabol 2010;30:1079-93.

13. Dietrichs ES, Sager G, Tveita T. Altered pharmacological effects of adrenergic agonists during hypotermia. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2016;24:143.
14. Aslam AF, Aslam AK. Hypothermia: Evaluation, electrocardiographic manifestations and management. *Am J Med* 2006;119:297-301.
15. Baronov D, Neligan P. Trauma and aggressive homeostasis management. *Anesthesiol Clin North Am* 2007;25:49-63.
16. Sanganalmath SK, Gopal P, Parker JR, Downs RK, Parker JC Jr, Dawn B. Global cerebral ischemia due to circulatory arrest: insights into cellular pathophysiology and diagnostic modalities. *Mol Cell Biochem* 2017;426(1-2):111-27.
17. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002;346:557-63.
18. Biem J, Koehncke N, Classen D, Dosman J. Out of the cold: management of hypothermia and frostbite. *CMAJ* 2003;168:305-11.
19. Kennedy Madden L. Systematic Review of the Effects of Body Temperature on Outcome Following Adult Traumatic Brain Injury. *J Neurosci Nurs* 2015;47(4):190-203.
20. Vargas Téllez LE. Hipotermia. *Arch Med Urgen Mex* 2009;1(2):55-62.

Página deliberadamente en blanco

Tos

Raul A. Uribe Olivares

INTRODUCCIÓN

La tos es un signo y un mecanismo de defensa del cuerpo, quizá el más común motivo por el que muchas personas acuden a la consulta médica. Un signo tan común y tan difícil de entender en su fisiopatología^{1,2} representa una gran dificultad para realizar el adecuado abordaje diagnóstico.

El principal objetivo es la limpieza de las vías aéreas de pacientes con problemas respiratorios. La eficaz movilización de las secreciones es el principal componente de cuidado y supervivencia. En la tos se encuentran implicadas diversas estructuras nerviosas y sustancias estimuladoras del cuerpo humano. Sin embargo, también representa un signo de patología extrapulmonar, ya sea cardíaca, digestiva o del sistema nervioso central (SNC).³

CONCEPTO

La tos es el reflejo, en ocasiones voluntario y en ocasiones involuntario, producido por la estimulación mecánica, inflamatoria, térmica o química de determinados receptores de las estimulaciones nerviosas que promueve la expulsión del aire y cuya finalidad es la salida de secreciones o material extraño de las vías aéreas; es generalmente un mecanismo de defensa cuya finalidad es la eliminación del material contenido en el árbol traqueobronquial y, en consecuencia, su desobstrucción.⁴⁻⁹

Este mecanismo se encuentra relacionado con el ruido generado por la expulsión brusca del aire al atravesar el orificio laríngeo, el cual se debe a la sincronía y coordinación específica de los movimientos de apertura y cierre de la glotis, junto con la contracción sinérgica y convulsiva de la musculatura respiratoria en la inspiración profunda y después en la espiración explosiva.

BASES ANATOMOFISIOLÓGICAS

La principal función de la tos es mantener la permeabilidad con la limpieza de la vía aérea por medio del barrido de sustancias activas en respuesta a la entrada de irritantes que llegan a ella y complementando la

limpieza mucociliar. Este mecanismo puede revelar la presencia de enfermedades importantes.¹⁰

El reflejo neurológico de la tos constituye la protección de la fisiología normal respiratoria, que se inicia por estímulos como virus, aeroalérgenos e inhalación de sustancias irritantes y/o tóxicas en el tracto aéreo-digestivo superior, lo que excita a los receptores sensoriales y envía información al tronco cerebral, en el que, como se sabe, es necesaria la integración entre varias ramas aferentes del nervio vago¹¹ (fig. 13-1).

Este reflejo tusígeno, al igual que el reflejo neurológico, está constituido de la interacción de cinco elementos: 1) receptores sensoriales; 2) vías aferentes; 3) centro regulador; 4) vías eferentes, y 5) músculos efectores.¹²

Los receptores participantes son: 1) los receptores de estiramiento de adaptación rápida (RAR); 2) los receptores de estiramiento de adaptación lenta (RAL), que pertenecen a las fibras aferentes, y 3) el receptor de fibras C no mielinizadas sensibles a las capsaicinas.

Los RAR forman parte de las vías neuronales aferentes, cuyas terminaciones se encuentran dentro o debajo del epitelio pulmonar y, en menor medida, en las vías aéreas. Se diferencian de los receptores de otros niveles de la vía aérea por su rápida adaptación (1-2 s) a la inflamación pulmonar sostenida, por lo que su activación es secundaria a los cambios dinámicos de la inflamación pulmonar, lo que indica que la adaptación de los RAR no es atribuible a fenómenos electrofisiológicos, sino a estímulos mecánicos de la vía aérea, especialmente en la parte posterior de la tráquea, la carina y el área de bifurcación de las vías aéreas grandes y medianas. Los RAR a menudo son insensibles a los estímulos químicos directos sobre las vías respiratorias; sin embargo, son activados por estímulos que evocan el broncoespasmo y la obstrucción de la vía por secreciones de moco y edema, como la sustancia P, la histamina y la bradicinina.^{1,2,5,10-12}

Por su parte, los RAL son altamente sensibles a las fuerzas mecánicas de estiramiento a las que es sometido el pulmón durante la respiración. La actividad de los RAL se incrementa durante la inspiración y justo antes de

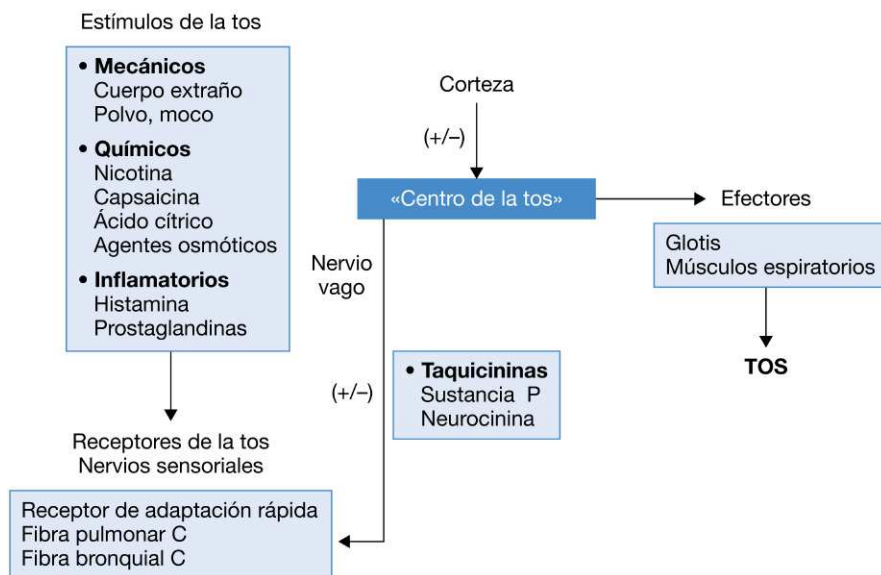


FIGURA 13-1
Mecanismo del reflejo de la tos.

126

iniciar la espiración. La activación de los RAL resulta en la inhibición de la respiración y de la conducción colinérgica, llevando a la disminución de la actividad del nervio frénico y del tono del músculo liso bronquial; sin embargo, estudios en animales han evidenciado que es improbable que los RAL jueguen un papel primario en el reflejo de la tos, aunque su profunda influencia sobre el patrón respiratorio hace que controlen algunos reflejos defensivos de las vías aéreas.^{8,10-12}

La mayoría de los nervios aferentes que inervan las vías aéreas y los pulmones son fibras C no mielinizadas, las cuales son similares en muchos aspectos a los nervios sensoriales somáticos no mielinizados que inervan la piel, el músculo esquelético, las articulaciones y los huesos, que responden a estímulos químicos y mecánicos conocidos como «nociceptores». Además de su velocidad de conducción, las fibras C se diferencian de los RAR y los RAL por su relativa insensibilidad a los estímulos mecánicos y a la distensión pulmonar, y, en contraste, los receptores de fibras C son activados por estímulos químicos como la bradicinina y la capsaicina.¹⁰⁻¹²

Diversos estudios han evidenciado que las fibras C pueden dividirse, en función de su sitio de terminación, en bronquiales y pulmonares. Asimismo, en función del estímulo al cual responden, se dividen en mecánicas o químicas. Las fibras C bronquiales responden a la histamina, mientras que las pulmonares no. Regulan los reflejos de defensa de las vías aéreas, aunque su umbral de activación para los estímulos mecánicos es mucho más alto que el de los RAR y los RAL. Son activadas por la bradicinina, provocando un incremento en la actividad parasimpática caracterizado por apnea, bradicardia e hipotensión.¹⁰⁻¹³

Las evidencias conflictivas acerca de si son las fibras C o los RAR los responsables de regular el reflejo de la tos hacen razonable pensar si existen un subtipo de vías

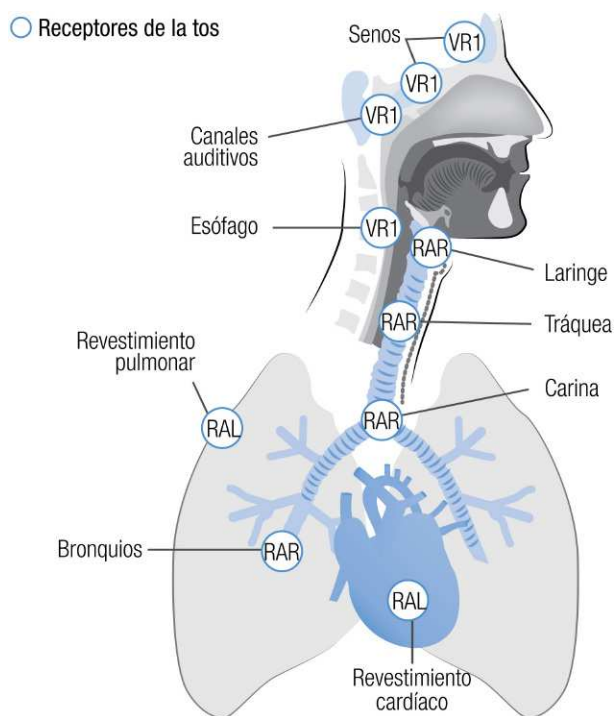
aferentes no reconocidas que funcionen como receptores primarios en el origen del reflejo tusígeno, como posible respuesta se ha encontrado el receptor vanilloide de tipo 1 (VR1).^{10,12}

El VR1 es un canal iónico de 432 aminoácidos, con seis dominios transmembrana activados por ligandos químicos, como capsaicina y cofactores endógenos, probablemente lipídicos, dadas las características hidrofóbicas del receptor, que provoca un aumento en la permeabilidad celular a iones de Na^{2+} y Ca^{2+} , causando despolarización neuronal con propagación caudal de los potenciales de acción e inicio del reflejo de la tos. La actividad de los receptores laríngeos se ve muy influenciada por el estado de alerta y disminuye con el sueño o tras la anestesia¹² (fig. 13-2).

El empleo de sustancias inductoras de la tos, como la capsaicina, ha servido para distinguir la naturaleza y la localización de algunos receptores estimulados en la laringe y la tráquea que no presentan fenómenos de taquiflaxia o acomodación, lo que justifica mejor su irritabilidad. Las diferencias seccionales registradas entre distintas localizaciones de los receptores son derivadas de la naturaleza del estímulo inductor.

Las ramas neuronales aferentes del SNC del nervio vago y las ramas del glossofaríngeo pueden ser estimuladas por irritación química, estimulación táctil y fuerzas mecánicas. Estas ramas también inervan los oídos, la faringe, la laringe y los pulmones, y proyectan ramas gástricas, cardíacas, esofágicas e intestinales; todas estas fibras llegan finalmente al centro de la tos, ubicado en el SNC, en la médula oblonga.

Las ramas eferentes (rama motora), comprenden el nervio vago y el frénico, y las fibras espinales motora son las que inervan la faringe, el diafragma, los músculos de la

**FIGURA 13-2**

Ubicación de los principales receptores de la tos. Receptores de acción rápida (RAR), receptores de acción lenta (RAL) y receptores vaniloides de tipo 1 (VR1).

pared torácica y los músculos de la pared abdominal; el suelo pélvico es inervado a partir de los nervios espinales S1-S2, que terminan en el núcleo del tracto solitario del tronco cerebral. Es por ello que al toser participan no solo músculos toracoabdominales, sino también músculos pélvicos.

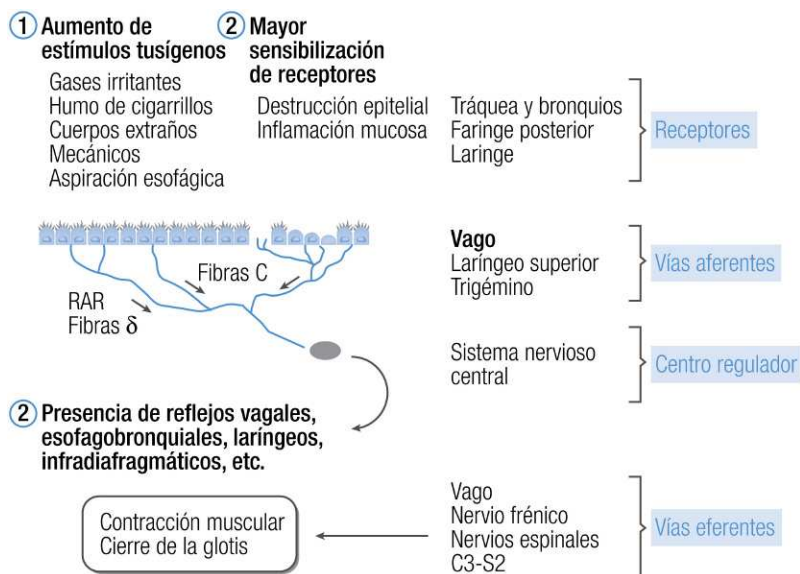
El centro de la tos puede ser influenciado por la vía aérea voluntaria cortical, ya que el reflejo de la tos, el reflujo

ácido y las vías respiratorias inferiores posibilitan que el mismo elemento desencadenante de la hiperactividad de la vía respiratoria produzca el desencadenante de neurolépticos para iniciar la tos.¹²

Los receptores de la tos se encuentran ampliamente distribuidos en las vías aéreas bajas: laringe, tráquea y su bifurcación en los bronquiolos, pero también en la nariz, los senos paranasales, el conducto auditivo, la pleura, el pericardio y el diafragma (fig. 13-3).

Los estímulos que actúan en el desencadenamiento de la tos presentan sus terminaciones en los diferentes órganos tusígenos de la zona, y pueden ser:^{8,10-12}

- **Estímulos inflamatorios:** desencadenados por edema o hiperemia de la mucosa, irritación por exudados en la superficie de la mucosa con irritación de las terminaciones nerviosas o por contracción del tejido cicatrizado, la misma que determina la tracción de las terminaciones nerviosas.
- **Estímulos mecánicos:** producidos por inhalación de partículas, compresión de las vías aéreas y por tensión sobre estas estructuras. Las lesiones por compresión pueden ser divididas en intramurales y extramurales:¹⁴
 - **Lesiones extramurales:** el aneurisma aórtico, los granulomas, las neoplasias pulmonares y los tumores mediastínicos.
 - **Lesiones intramurales:** el carcinoma broncogénico, el adenoma bronquial, los cuerpos extraños y los granulomas endobronquiales. La tensión de las vías aéreas es producida por una disminución de la capacidad pulmonar, como por ejemplo la atelectasia.
- **Estímulos químicos:** este tipo puede ser originado por la inhalación de gases irritantes, cloro, sulfuro de dicloroetilo y otros más. El humo del tabaco irrita la mucosa respiratoria por su composición química.

**FIGURA 13-3**

Regulación del reflejo de la tos, receptores y fibras que participan.

- **Estímulos térmicos:** el aire caliente o muy frío puede ser estimulante de la tos, acontece más frecuentemente sobre el árbol traqueorrespiratorio con bases patológicas.
- **Estímulos psicógenos:** se observa en pacientes con alguna patología o en pacientes sanos en los que constituye un mecanismo para la liberación tensional nerviosa o en situaciones embarazosas.

FISIOPATOLOGÍA

La tos subconsciente se produce como respuesta al reflejo de defensa a determinados estímulos. Como ya hemos mencionado, estos estímulos pueden ser de diferente índole: por ejemplo, si una sustancia extraña toca y estimula los nervios sensoriales de la laringe y las vías respiratorias grandes, la tos es inmediata (25 s), fuerte y de forma inconsciente.¹⁵

Este es el reflejo de defensa vital, que previene que las sustancias penetren a los alvéolos. Recientemente se ha identificado un fenotipo especial de nervios sensoriales que se sitúa en la laringe, la tráquea y el bronquio principal; las fibras de la tos conducen potenciales de acción de tres a cinco veces más que las fibras C, y de tres a cinco veces más lentamente que los receptores irritantes de adaptación rápida y lenta. La fibra de la tos traqueal no es estimulada directamente por mediadores inflamatorios, distensión traqueal o contracción del músculo liso. Es extraordinariamente sensible a estímulos finos, delicados y al incremento de concentraciones de iones de hidrógeno. El reto con alérgenos aumenta la excitabilidad de este nervio, disminuyendo cuatro veces más su umbral de activación.¹⁴

La tos consciente se da cuando la gente tose porque piensa que tiene que hacerlo. Existe la sensación consistente de irritación en la faringe, que disminuye temporalmen-

te al toser. En estos casos no hay necesariamente una sustancia que irrite las fibras de la tos, el ejemplo más obvio de este tipo es la tos seca persistente no productiva, por infección respiratoria posviral: puede acompañar a enfermedades de la vía aérea como el asma y la EPOC. En los humanos, la inhalación consciente de sustancias químicas activa las fibras C, los nociceptores y el reflejo de la tos. Se ha demostrado una interacción entre las fibras C y las fibras de la tos, concepto conocido como «sensibilización central», mediante el cual se produce una amplificación sináptica en el tallo cerebral que induce el reflejo de la tos.¹²

Las fibras C capaces de sensibilizar esta vía no requieren estar en las vías aéreas centrales. La activación de las fibras C pulmonares y esofágicas puede provocar centralmente el reflejo de la tos (fig. 13-4).

Como consecuencia, la tos presenta cuatro fases distintas: 1) la fase de inspiración; 2) la fase compresiva; 3) la fase explosiva, y 4) la fase de relajación, las cuales se presentan de la siguiente forma (fig. 13-5):¹²⁻¹⁵

1. **Fase inspiratoria:** en esta fase se produce una inspiración profunda en la que la glotis permanece abierta y se produce una contracción de los músculos torácicos y el diafragma, aumentan las dimensiones de la caja torácica y, por consiguiente, del volumen pulmonar.
2. **Fase compresiva:** comienza con el cierre de la glotis, continúa con la contracción violenta de los músculos espiratorios (abdominales e intercostales) y finaliza con la apertura súbita de la glotis. En el transcurso de esta segunda fase, la presión intratorácica aumenta de manera considerable.
3. **Fase explosiva:** se inicia con la apertura brusca de la glotis produciendo la salida explosiva de aire, que arrastra con él las partículas extrañas y los paquetes de moco hasta su expectoración.

128

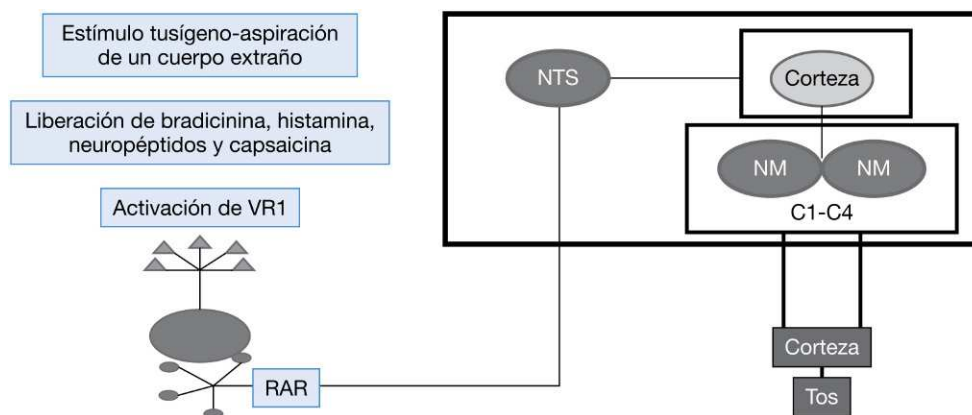
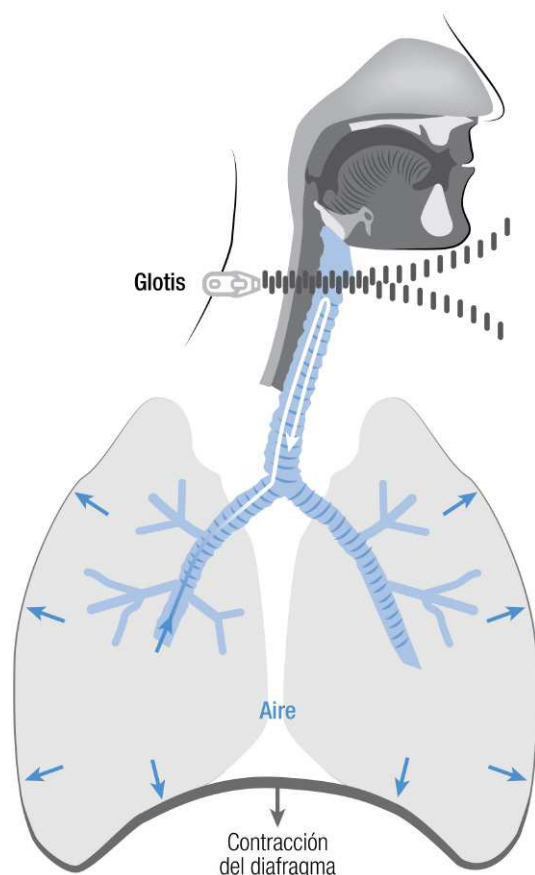


FIGURA 13-4

Mecanismo de la tos mediada por receptores vaniloides de tipo 1 (VR1). Una vez activados los VR1 por diversas sustancias que también pueden activar los receptores de acción rápida (RAR), sus impulsos son transmitidos por las fibras C hacia los núcleos talámicos superiores (NTS) y, de ahí, a la corteza, para desencadenar una respuesta motora en los núcleos motores (NM) de C1 a C4, e iniciar la actividad motora de los músculos responsables de la tos. (Adaptado de Cortés J, Sáenz O, Manrique C, González F, Rocha N, Miranda R. Revisión semiológica respiratoria. Tos: Acercamiento a la Fisiopatología. Enfoque y tratamiento. Rev Colomb Neumol 2009;21[4]:192-8.)

**FIGURA 13-5**

Mecanismos efectores de la tos. La tos se inicia con la fase inspiratoria, con una inspiración profunda, seguida de la fase compresiva, con el cierre de la glotis y la contracción de los músculos espiratorios, lo que aumenta la presión intratorácica. A esta fase le sigue la fase explosiva, con la súbita apertura de la glotis que produce la salida explosiva de aire arrastrando las partículas nocivas, y finaliza con la fase de relajación de los músculos intercostales.

4. **Fase de relajación:** hay una caída de las presiones intratorácicas asociadas con la relajación de los músculos intercostales y abdominales, y broncodilatación temporal.

ETIOLOGÍA

La tos puede deberse a diferentes causas:

- Patología inflamatorio-infecciosa.
- Reflujo gastroesofágico.
- Asma bronquial y bronquitis eosinofílica.
- Hábitos tóxicos.
- Fármacos.
- Neoplasias o tumores laríngeos y broncopulmonares.
- Aspiración de cuerpos extraños.
- Tos psicógena, nerviosa e idiopática.
- Bronquitis crónica.
- Rinosinusitis.
- Rinitis crónica.

- Asma.
- Goteo nasal.
- Trastornos de deglución.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): enfisema y bronquitis crónica (asociada al consumo de tabaco).
- Bronquiectasia.
- Tos asociada al uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).
- Irritantes del medio ambiente (polvo, frío, gases, humos).
- Abuso de drogas (inhalantes, marihuana, cocaína, heroína y adictivos de corte).

EXPRESIÓN PARACLÍNICA (PRUEBAS ANALÍTICAS Y COMPLEMENTARIAS)

Anamnesis

Se interrogará por el tiempo de duración de la tos (aguda o crónica), las horas de presentación, la forma de la tos, si se acompaña de algún otro sonido, estridor o sibilancias, si tuvo una presentación brusca, si se asocia a un síndrome espirativo, si se asocia a un cuadro febril.

Exploración física

Se valorará el estado general y nutricional, la nariz (hipertrofia de cornetes, pólipos, respiración bucal), los oídos (cuerpo extraño en el conducto auditivo, otitis serosa), la nasofaringe (tamaño de la amígdala, moco en el *cavum*), el tórax (auscultación cardiopulmonar), la configuración, los dedos (acropaquias) y la piel (dermatitis).

Pruebas analíticas

La indicación va a depender de la historia clínica. Se valorará la realización de hemograma, bioquímica, inmunoglobulinas, α_1 -antitripsina y serología.

Pruebas complementarias

PRUEBAS CUTÁNEAS

Dermorreacción de Mantoux, ionotest (se debe realizar siempre en caso tos de etiología no aclarada), *prick* cutáneos (según anamnesis).

PRUEBAS RADIOLÓGICAS

Deben realizarse radiografías de tórax de forma sistemática para excluir patología respiratoria y cardiológica; se realizará una radiografía en inspiración y otra en espiración, si se sospecha de cuerpo extraño; también se realizarán tránsito digestivo superior (fístula, anillos vasculares, reflujos), radiografía lateral de faringe y senos (solo en mayores de 2 años) y tomografía (debe valorarse individualmente).

PRUEBAS DE FUNCIÓN RESPIRATORIA

- **Estudio microbiológico:** cultivo de esputo si la tos es productiva, frotis faríngeo profundo, aspirado profundo para virus sincitial respiratorio.
- **pH-metría:** es la prueba más útil para confirmar la presencia de reflujo gastroesofágico, aunque su normalidad no lo excluye (reflujo no ácido).
- **Endoscopia:** fibrobroncoscopia, se realiza dependiendo de los resultados de la exploración previa. En el caso de persistencia de la tos sin causa aparente, nos permite objetivar anomalías en la vía aérea o un cuerpo extraño desapercibido.

RESUMEN

La tos es uno de los signos respiratorios más amplios y comunes dentro de la consulta médica, debido al gran número de causas que la ocasionan.

Este mecanismo o reflejo provocado en ocasiones de forma voluntaria, producido por la estimulación mecánica, inflamatoria o térmico-química de determinados receptores de las fibras nerviosas, que promueve la expulsión de aire y cuya finalidad es la salida de secreciones o material extraño de las vías aéreas, es generalmente un mecanismo de defensa con la finalidad de eliminar el

material potencialmente dañino contenido en el árbol traqueobronquial y, en consecuencia, de su desobstrucción y limpieza.

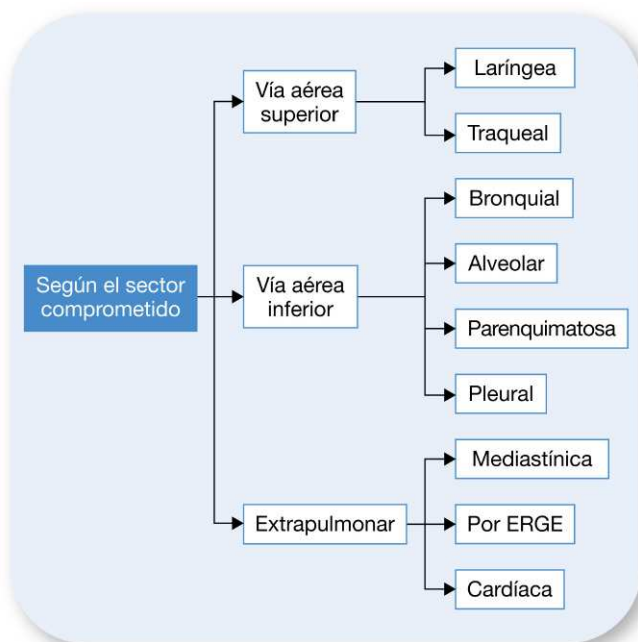
El reflejo consiste en una compleja red de interacciones de las vías nerviosas aferentes, que se integran en el SNC y, emitiendo una respuesta eferente a través de las raíces cervicales que inervan los principales músculos respiratorios, produce finalmente la acción de estos y desencadena la tos.

La principal función de la tos es mantener la permeabilidad mediante la limpieza de las vías aéreas por medio del barrido de sustancias activas en respuesta a la entrada de irritantes y complementar la limpieza mucociliar. Este mecanismo puede revelar la presencia de enfermedades importantes.

Bibliografía

1. Cobeta I, Pacheco A, Mora E. Participación Laríngea en la Tos Crónica. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2013;64(5):363-8.
2. Cortés J, Sáenz O, Manrique C, González F, Rocha N, Miranda R. Revisión semiológica respiratoria. Tos: Acercamiento a La Fisiopatología. enfoque y tratamiento. *Rev Colomb Neumol* 2009;21(4):192-8.
3. de Diego Damià A, Perpiñá Tordera M. Estudio y diagnóstico de la tos crónica en el adulto. *Arch Bronconeumol* 2000;36:208-20.
4. Van Manen MJG, Birring SS, Vancheri C, et al. Cough in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2016;25:278-86.
5. Zholos AV. TRP Channels in Respiratory Pathophysiology: The Role of oxidative Chemical Irritant and Temperature Stimuli. *Curr Neuropharm* 2015;13:279-91.
6. Loan L, Poussel M, Coutier L, et al. What is chronic cough in children? *Frontiers in Physiology* 2014;5:322.
7. Urgelles E, Barrio I. Tos persistente. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de la Asociación Española de Pediatría. *Neumología*. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2008. p. 144-51.
8. Yuzuriha Yakabi J. Temas de Revisión. I Fisiopatología de la Tos. *Jueves Pediátrico*; 2001. Disponible en: <http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/rpp/v55n1/pdf/a05.pdf> [consultado el 12 de julio de 2017].
9. Sacre HJA. Tos crónica en Pediatría. Revisión y análisis. *Rev Alergia México* 2010;57(5):135-45.
10. Song WJ, Chang YS, Morice AH. Changing the paradigm for cough: does 'cough hypersensitivity' aid our understanding? *Asia Pac Allergy* 2014;4:3-13.
11. Undem BJ, Zacccone E, McGarvey L, Mazzono SB. Neural dysfunction following respiratory viral infection as a cause of chronic cough hypersensitivity. *Pulm Pharmacol Ther* 2015;33:52-6.
12. Canning BJ, Chang AB, Bolser DC, et al. Anatomy and Neurophysiology of Cough. *CHEST Guideline and Exprt Panel Report*. *CHEST* 2014;146(6):1633-48.
13. Pino Rivero V, del Castillo Beneyto F. Ataques de Tos. *Jano* 2010;1763:75-7.
14. Salih AM, Alfaki M, Alam-Elhuda DM. Airway foreign bodies: A critical review for a common pediatric emergency. *World J Emerg Med* 2016;7(1):5-12.
15. Ciorba A, Bianchini C, Zuolo M, Feo CV. Upper aerodigestive tract disorders and gastro-oesophageal reflux disease. *World J Clin Cases* 2015;3(2):102-11.

130



MAPA CONCEPTUAL

Posibles lugares de origen de la tos: vía aérea superior, vía aérea inferior u origen extrapulmonar. ERGE, enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Cianosis

Raul A. Uribe Olivares

INTRODUCCIÓN

Es muy común que lleguen pacientes en búsqueda de atención médica con un signo muy preocupante, aparente y relevante como es el color azulado alrededor de los labios, las mucosas, los lóbulos de las orejas y los pulpejos de los dedos. Es un signo que, aunque es muy evidente, a veces pasa desapercibido. Puede significar una patología grave, como valvulopatía, insuficiencia cardíaca o bronquitis crónica. Este signo obliga al médico a la realización de una evaluación cuidadosa, ya que puede ser la expresión de una enfermedad grave.¹

Además, la cianosis es uno de los signos que mayor alarma causan tanto al médico como al paciente, en especial a los pediatras, quienes frecuentemente evalúan niños con cianosis generalizada, la cual puede ser secundaria a una alteración en diferentes sistemas del organismo. Este signo puede ser desencadenado tanto por causas pulmonares como cardiovasculares, neurológicas y hematológicas, entre otras. El completo entendimiento de la fisiopatología básica de este signo es esencial para hacer frente a este problema.²

CONCEPTO

La cianosis (del griego *kyánosis*) es un signo que se describe como el color azulado y/o violáceo de la piel, que se observa más fácilmente en los labios, las uñas, la nariz, los pómulos y las orejas. Manifiesta la cantidad de hemoglobina (Hb) reducida (desoxihemoglobina [HHb]) o la presencia de mayor cantidad de Hb de lo normal, cuya expresión es el color azulado de la piel y las mucosas. Está bien establecido que su aparición depende de la cantidad de HHb en la sangre capilar (por encima de 5 g%), y, por lo tanto, está estrechamente relacionada con la disminución de oxígeno (O₂) tisular, es decir, hipoxia. Se reconoce mejor en las partes acras (incluyendo la nariz, los labios, la lengua, los lóbulos de las orejas y el lecho ungüeo) y en las mucosas, pues en estas regiones el lecho capilar se percibe mejor. Hay dos grandes causas de la cianosis: cantidades excesivas de Hb desoxigenada o reducida, del orden de los 3 g% en la sangre arterial y de los 4-5 g% en los capilares

sanguíneos, o bien la existencia de otros pigmentos anómalos de Hb que interfieren en la oxigenación, como la sulfohemoglobina o la metahemoglobina. Por lo tanto, la cianosis significa necesariamente hipoxia tisular secundaria a trastornos y enfermedades graves. De acuerdo con su causa, se expresan distintos eventos fisiopatológicos que es preciso comprender.^{1,2}

BASES ANATOMOFISIOLÓGICAS

El aire está formado por un 78,6% de nitrógeno (N), un 20,9% de O₂, un 0,04% de dióxido de carbono (CO₂), y el restante 0,46%, por otros gases como argón, neón, helio, metano y ozono, así como por una cantidad variable de vapor de agua (H₂O). Este último constituye entre el 0 y el 4% dependiendo de la temperatura y la humedad.³ La presión atmosférica (P_{atm}) es de 760 mmHg a nivel del mar. La contribución separada de cada gas en una mezcla es su presión parcial y se simboliza con una «P» seguida por la fórmula del gas (ley de Dalton, v. [cuadro 36-1](#)). Calculemos las presiones de cada gas a nivel del mar:

$$P_{\text{atm}} (760) \times N (78,6\%) \geq 760 \times 0,786 = 597$$

$$P_{\text{atm}} (760) \times O_2 (20,9\%) \geq 760 \times 0,209 = 158,8$$

$$P_{\text{atm}} (760) \times CO_2 (0,04\%) \geq 760 \times 0,0004 = 0,304$$

A nivel del mar hay una presión de N de 597 mmHg, una presión de O₂ (PO₂) de 158,8 y una presión de CO₂ (PO₂) de 0,304 mmHg (estos valores cambian de manera importante a mayor altitud). Esta es la composición del aire que respiramos, pero no la de los alvéolos ([tabla 14-1](#)), cuya composición difiere debido a que: 1) está humidificado por el contacto con la mucosa, de modo que su presión de H₂O es unas 10 veces mayor que el del aire atmosférico; 2) el aire recién inspirado se mezcla con el aire residual dejado en el ciclo respiratorio anterior, de modo que el O₂ se diluye y se enriquece con el CO₂ residual, y 3) el aire alveolar intercambia O₂ y CO₂ con la sangre, por lo tanto, la PO₂ alveolar es un 65% menor y su PCO₂ es más de 130 veces mayor⁴ (v. [tabla 14-1](#)).

El aire de los alvéolos se encuentra en contacto con la película de H₂O que cubre el epitelio alveolar. Para que

TABLA 14-1 Composición del aire atmosférico y alveolar (a nivel del mar)

Gas	Aire atmosférico		Aire alveolar	
N	78,6%	597 mmHg	74,9%	569 mmHg
O ₂	20,8%	159 mmHg	13,7%	104 mmHg
H ₂ O	0,5%	3,7 mmHg	6,2%	47 mmHg
CO ₂	0,04%	0,3 mmHg	5,3%	40 mmHg
Total	99,94%	760 mmHg	100%	760 mmHg

CO₂, dióxido de carbono; H₂O, vapor de agua; N, nitrógeno; O₂, oxígeno.

el O₂ entre en la sangre, debe disolverse en esta agua y atravesar la membrana respiratoria (MR) que separa el aire de la circulación sanguínea, lo mismo para el CO₂. Este tráfico de ida y vuelta de O₂ y CO₂ a través de la MR recibe el nombre de «intercambio gaseoso alveolar».^{3,4}

Las razones por las que pueden difundirse el O₂ y el CO₂ dependen principalmente del gradiente de presiones de cada gas en ambos sitios (ley de Henry, v. [cuadro 36-1](#)), de manera que, si la PO₂ es mayor en el alvéolo que en la sangre, se difunde hacia la sangre, y si la PCO₂ es mayor en la sangre que en el alvéolo, se difunde hacia este ([fig. 14-1](#)).³⁻⁵

Además del gradiente de presiones, otras variables pueden afectar la eficiencia del intercambio de gases, como la solubilidad del gas, el grosor de la MR, el área de intercambio, la relación ventilación/perfusión (V/Q), la temperatura y el pH⁵ ([fig. 14-2](#)).

El intercambio gaseoso es similar a nivel alveolar y sistémico, pero a la inversa ([fig. 14-3](#)).

La Hb es una molécula compuesta por una porción proteica llamada «globina», que a su vez contiene dos cadenas α y dos cadenas β de polipéptidos, cada una de las cuales está unida a un grupo protoporfirina llamado «hemo». Cada grupo hemo contiene un átomo de hierro ferroso capaz de fijar una molécula de O₂, por lo tanto, cada molécula de Hb es capaz de transportar cuatro moléculas de O₂; de todo ello resulta la característica más importante de la molécula de Hb, que es su capacidad para combinarse de forma laxa, reversible y rápida con el O₂. La Hb fetal está formada por dos cadenas α y dos cadenas γ y tiene una mayor afinidad por el O₂. La Hb del adulto sustituye a la Hb fetal alrededor del cuarto mes de vida.³⁻⁶

132

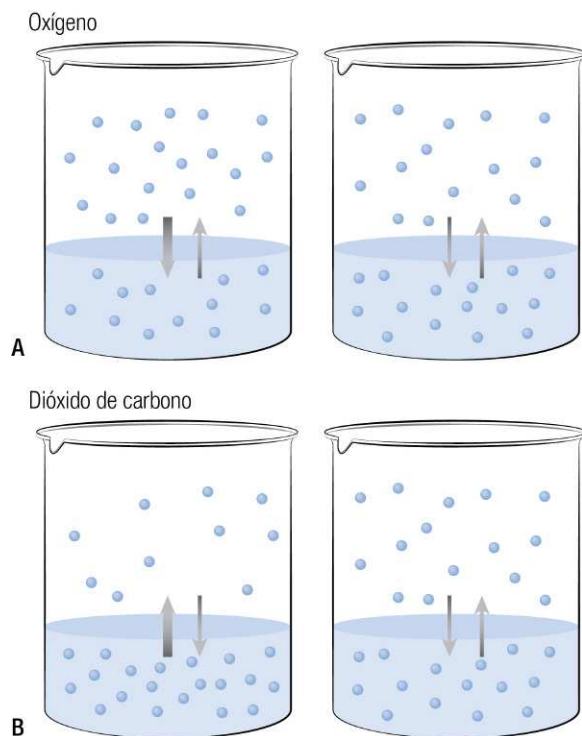


FIGURA 14-1

Intercambio gaseoso. **A.** La PO₂ del alvéolo es más elevada que la de la sangre que llega al alvéolo. El O₂ se difunde en la sangre hasta que se equilibra. **B.** La PCO₂ de la sangre que llega al alvéolo es más elevada que en el alvéolo, por lo que se difunde hacia el alvéolo hasta que llega a equilibrarse. Se requieren casi 0,25 s para que ambos gases alcancen su equilibrio.

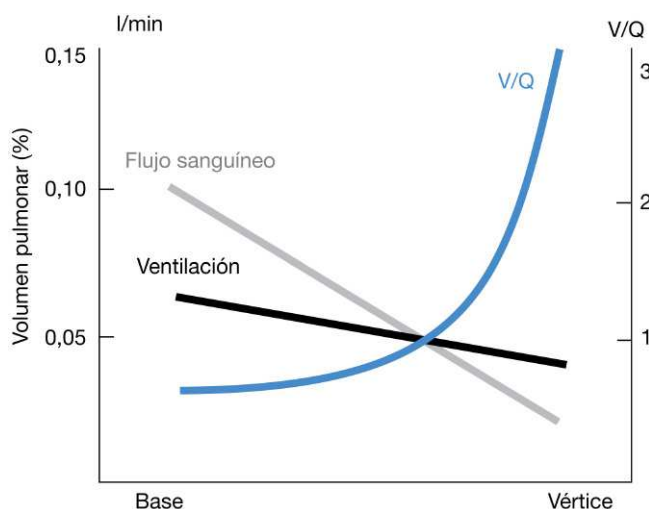


FIGURA 14-2

Distribución de la ventilación y del flujo sanguíneo en el pulmón en bipedestación. Obsérvese cómo la relación ventilación/perfusión (V/Q) disminuye en la parte inferior del pulmón, mientras que aumenta al triple en su vértice.

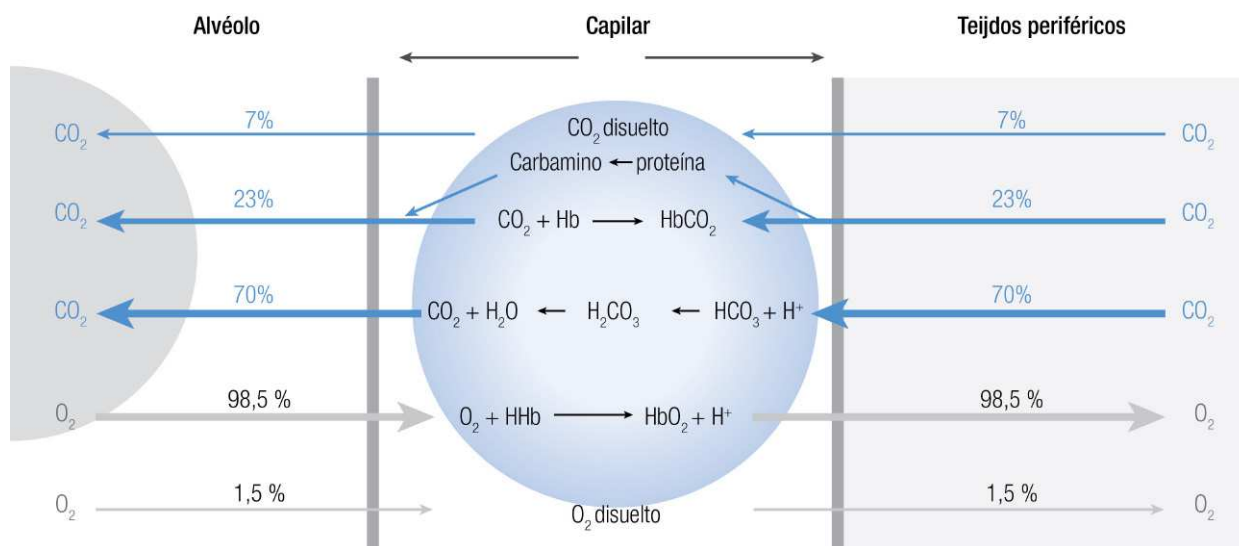


FIGURA 14-3

Intercambio gaseoso. En el *lado izquierdo* se representa el intercambio alveolocapilar, y en el *lado derecho*, el intercambio con los tejidos periféricos. Las *flechas azules* muestran los mecanismos de carga y descarga de CO_2 , y su grosor representa las cantidades relativas de CO_2 . Las *flechas grises* muestran los mecanismos de carga y descarga de O_2 , y su grosor, las cantidades relativas de O_2 . Obsérvese que al cargarse la Hb de CO_2 libera H^+ , y estos promueven la descarga de O_2 . La carga de O_2 promueve la descomposición del H_2CO_3 en H_2O y CO_2 , por la acción de la anhidrasa carbónica (AC), y la mayor parte del CO_2 proviene de los eritrocitos. HHb, deoxihemoglobina.

En condiciones normales, aproximadamente el 97% del O_2 es transportado a nivel sistémico en combinación con la Hb de los eritrocitos, lo cual se conoce en la práctica clínica como «saturación de O_2 expresada en porcentaje». Cuando la PO_2 es alta, como sucede en los capilares pulmonares, el O_2 se liga a la Hb, pero, cuando la PO_2 es baja, como sucede en los capilares tisulares, el O_2 se libera rápidamente. Las alteraciones en cualquiera de estos procesos dan lugar a cianosis.⁶

La Hb se especializa en el transporte de O_2 . Si una o más moléculas de O_2 están fijadas a la Hb, se denomina «oxihemoglobina» (HbO_2), mientras que la Hb, cuando está sin O_2 , se denomina «desoxihemoglobina» (HHb). Si la Hb está 100% saturada, lleva cuatro moléculas de O_2 , si lo está en un 75%, hay tres moléculas de O_2 por molécula de Hb, etc. La relación entre la saturación de Hb y la PO_2 se muestra en la curva de disociación de la Hb (v. fig. 36-2). Como se observa, la relación no es lineal. Cuando la Hb capta la primera molécula de O_2 , cambia su forma, de manera que es más fácil captar la segunda molécula de O_2 , a su vez, esto promueve la captación de la tercera y luego la cuarta molécula de O_2 .³

El CO_2 se transporta de tres formas: el 90% en forma de ácido carbónico (H_2CO_3), que luego se disocia en bicarbonato (HCO_3^-) y un ion hidrógeno (H^+); el 5% en compuestos carbamina, y el 5% restante en forma de gas disuelto. Las cantidades relativas de CO_2 intercambiado entre la sangre y el alvéolo difieren de las antes mencionadas. Casi el 70% del CO_2 proviene del H_2CO_3 ;

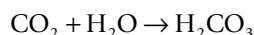
el 23%, de los compuestos carbamina, y el 7%, de forma disuelta^{3,4} (v. fig. 14-3).

La Hb no descarga la misma cantidad de O_2 a todos los tejidos. Cuatro factores intervienen en ello:³⁻⁶

- 1. PO_2 ambiental:** debido a que un tejido activo consume O_2 con más rapidez, la PO_2 se mantiene baja, y, de acuerdo con la curva de disociación de la Hb, se desprende que, con una PO_2 baja, la Hb libera más O_2 .
- 2. Temperatura:** si la temperatura aumenta, la curva de disociación de la Hb se desplaza a la derecha, es decir, la temperatura promueve la descarga de O_2 .
- 3. Efecto Bohr:** dado que los tejidos activos también generan más CO_2 , se eleva la concentración de H^+ , lo que debilita la unión del O_2 con la Hb, por lo tanto, se promueve la descarga de O_2 . En los capilares sistémicos el efecto es mayor.
- 4.** Dado que los eritrocitos carecen de mitocondrias, sus necesidades de energía las cubren con el metabolismo anaerobio de la glucosa, y uno de sus metabolitos intermedios es el 2,3-difosfoglicerato (DFG), que se fija a la Hb y promueve la descarga de O_2 .

Existe una estrecha interrelación entre estos cuatro factores, por ejemplo, a mayor formación de DFG para producir energía, mayor temperatura, y a mayor temperatura, mayor formación de DFG, al igual que la tiroxina, la somatotropina, la testosterona y la adrenalina. Todas estas hormonas promueven, por lo tanto, una mayor descarga de O_2 en los tejidos.^{5,6}

La velocidad de carga de CO_2 también se ajusta a las necesidades variables de los tejidos. La baja concentración de HbO_2 permite que se fije mayor cantidad de CO_2 , fenómeno conocido como «efecto Haldane», el cual ocurre por dos razones: 1) la HbO_2 no fija tan bien el CO_2 como la HHb, y 2) la HHb fija más H^+ que la HbO_2 , y, al eliminar más H^+ de la solución, la HHb desplaza hacia la derecha la reacción de H_2CO_3 .³⁻⁶



FISIOPATOLOGÍA

Se desarrolla cianosis cuando la concentración de HHb es de 5 g/dl o mayor en la sangre capilar. Este hecho indica un defecto en el transporte de O_2 . Como ya se vio, este es resultante de un complejo mecanismo que permite la llegada de O_2 a las células.^{7,8}

Para que la cianosis sea evidente, la concentración de HHb en la sangre arterial debe ser igual o mayor a 3 g%, que corresponden a 4-6 g% en el lecho capilar. Estos principios se ejemplifican en la clínica con los siguientes casos: un adulto normal, es decir, con 15 g% de Hb en la sangre arterial, manifestará cianosis en presencia de una grave desaturación de O_2 , del orden del 65%. Por otro lado, un adulto con anemia grave no presentará cianosis aun en presencia de una grave desaturación de O_2 . A la inversa, un paciente poliglobúlico, como pudiera ser un recién nacido normal, presentará cianosis aun saturando razonablemente bien. Por todo lo anterior se dice que la cianosis clínica se manifiesta con distintos niveles de saturación de O_2 , dependiendo de la cantidad total de HHb en la sangre arterial.⁹

Se puede entender la importancia clínica de la cianosis en el hecho de que su presencia sugiere una disminución del contenido de O_2 en la sangre (hipoxemia) y, por lo tanto, una inadecuada entrega del mismo a los tejidos. Después de la difusión del O_2 del alvéolo al capilar, la sangre lo debe transportar y liberar en los tejidos. En

condiciones normales, la mayoría del O_2 transportado se combina con la Hb (97%), mientras que una pequeña fracción va disuelto en la sangre (3%).² A partir de esto, se puede inferir que el contenido total de O_2 en la sangre puede ser calculado así:

$$\text{CaO}_2 = (\text{Hb} \times 1,34 \times \text{SaO}_2) + (0,003 \times \text{PaO}_2)$$

donde CaO_2 es el contenido arterial de O_2 ; 1,34, los mililitros de O_2 transportados por cada gramo de Hb; SaO_2 , la saturación arterial de O_2 ; 0,003, el coeficiente de difusión del O_2 en el plasma, y PaO_2 , la presión arterial de O_2 .

Varias situaciones clínicas pueden ser explicadas a partir de esta fórmula. Por ejemplo, como ya se anotó, se necesitan por lo menos 5 g de HHb por cada 100 ml de sangre para que aparezca la cianosis. Esta cantidad es independiente del porcentaje de HHb, de tal modo que en los pacientes con policitemia se puede observar cianosis sin que tengan hipoxemia y en el paciente anémico puede no observarse cianosis a pesar de tener una deficiente oxigenación, como ya se ha mencionado.¹⁻⁷

La cianosis periférica se produce por un aumento de la extracción de O_2 en los tejidos. La cianosis central depende de la disminución de la saturación de O_2 en la sangre arterial (hipoxemia). La hipoxemia puede ser de causa ambiental (gran altitud), por hipoventilación alveolar, por una alteración de la difusión alveolocapilar, por un desajuste en la V/Q o por un cortocircuito anatómico. La hipoxemia es causa de hipoxia tisular, pero la hipoxemia no implica que haya hipoxia ni la hipoxia implica necesariamente hipoxemia.^{9,10} Las principales causas de hipoxia están resumidas en el cuadro 14-1.

Las alteraciones que pueden conducir a elevar el contenido de HHb, y, por lo tanto, producir cianosis, pueden ser de origen pulmonar (tanto ventilatorio como de difusión o de perfusión), cardiovasculares, neurológicas y otras.⁷⁻¹³

CUADRO 14-1 PRINCIPALES CAUSAS DE HIPOXIA TISULAR

Estasis circulatoria

Obstrucción vascular
Vasoconstricción arterial
Disminución del gasto cardíaco
Cortocircuito arteriovenoso

Disminución del contenido de O_2 en la sangre arterial

Anemia
Metahemoglobinemia
Carboxihemoglobinemia

Aumento de la afinidad del O_2 por la hemoglobina

Hipotermia
Alcalosis
Disminución de 2,3-difosfoglicerato

Hipoxia histotóxica

Envenenamiento por cianuro

Hipoxemia

Gran altitud
Hipoventilación alveolar
Alteración de la difusión
Desajuste en la relación ventilación/perfusión
Cortocircuito anatómico

Alteraciones pulmonares

Para entender cómo una enfermedad pulmonar puede producir hipoxemia, desaturación y cianosis, se recordará el concepto de V/Q (v. capítulo 36). El proceso de la respiración puede dividirse en tres componentes: ventilación, difusión y perfusión. La **ventilación** (V) se define como el movimiento del aire dentro y fuera de los pulmones siguiendo un gradiente de presión. La **difusión** (D) es el movimiento de los gases (O_2 y CO_2) a través de la interfase alveolocapilar siguiendo un gradiente de concentración. La **perfusión** (Q) está dada por la cantidad de sangre de la circulación pulmonar que transporta desde y hasta los tejidos el CO_2 y el O_2 . Cuando el cociente V alveolar (VA)/ Q es igual a cero, no hay una ventilación suficiente para oxigenar adecuadamente la sangre que perfunde los alvéolos. Cuando $VA/Q = \infty$, no hay una adecuada perfusión que permita captar el O_2 del alvéolo. En ambas situaciones se produce una disminución de la saturación de la sangre arterial, que podría llegar a ser suficiente para producir cianosis (v. capítulo 36).^{5,6,14,15}

En condiciones fisiológicas, la superficie pulmonar presenta los tres tipos de relación V/Q descritos en la figura 14-2, lo que indica que, si bien es importante que la ventilación y la perfusión sean adecuadas, lo es también que ellas guarden relación. En varios estados patológicos pulmonares de la niñez, la relación V/Q se altera presentándose áreas del pulmón bien ventiladas y poco perfundidas o viceversa, lo que da como resultado una oxigenación sistémica escasa y cianosis. Dependiendo del sitio primario de la alteración, las enfermedades del sistema respiratorio se pueden clasificar en enfermedades de las vías respiratorias y enfermedades del parénquima pulmonar. Existen signos y síntomas que ayudan a diferenciar entre ellas. El grupo de enfermedades de las vías respiratorias comprende bronquiolitis, asma, crup, epiglotitis y cuerpos extraños, entre otras. Los síntomas cardinales de estas afecciones son tos, estridor y sibilancias. En ellas hay un aumento en la resistencia de la vía aérea, lo que produce finalmente una alteración en la ventilación.¹⁰

Las afecciones del parénquima pulmonar pueden ser divididas en alveolares e intersticiales. En las alveolares, los alvéolos se encuentran llenos de materiales cuyo origen puede ser infeccioso o por depósito de sustancias. Si la inflamación progresa, grandes áreas del tejido pulmonar se consolidan generando zonas de inadecuada ventilación, y se altera la relación V/Q . Esta alteración produce hipoxia en el paciente y hace que la cianosis se torne evidente. En las enfermedades intersticiales, usualmente hay alveolitis fibrosante heterogénea macro- y microscópica. El engrosamiento de la membrana alveolocapilar dificulta la difusión. El síntoma predominante en este grupo de enfermedades es la disnea acompañada de cianosis.^{8-10,15}

Alteraciones cardiovasculares

Las **cardiopatías congénitas cianosantes** son un diagnóstico frecuente y complejo en la niñez. Las alteraciones

cardíacas de este tipo son las principales causas de cianosis. En pacientes que tienen una anatomía cardíaca normal, la sangre desoxigenada es bombeada hacia los pulmones (arterias pulmonares), mientras que la sangre oxigenada es bombeada hacia el cuerpo (aorta). El flujo pulmonar efectivo es la cantidad de sangre desoxigenada que es bombeada hacia los pulmones, los cuales deben trabajar «efectivamente» oxigenando esta sangre. Si se bombea sangre oxigenada hacia los pulmones, como en los cortocircuitos de izquierda a derecha (*ductus* arterioso persistente), se produce flujo pulmonar inefectivo que congestiona la circulación y no ofrece mayor beneficio en la oxigenación de la sangre.^{9,15}

En los pacientes con diagnóstico de cardiopatía cianosante, la cianosis puede ocurrir por dos razones: porque el flujo sanguíneo a los pulmones es insuficiente o porque una gran cantidad de sangre desoxigenada es bombeada hacia el cuerpo sin haber sido oxigenada en la circulación pulmonar. En estos casos, es la sangre oxigenada la que es nuevamente bombeada hacia los pulmones. Con mucha frecuencia, al evaluar a un paciente cianótico, el clínico afronta el dilema de determinar si el origen de la cianosis es pulmonar o cardíaco. Una herramienta muy válida en estos casos es el **test de hiperoxia**, el cual puede ser efectuado de manera sencilla poniendo al paciente en un ambiente que proporcione una fracción inspirada de O_2 del 100%. Después de permanecer un mínimo de 15 min en este ambiente, se debe hacer una toma de muestra para la determinación de los gases en la sangre arterial. Los pacientes con enfermedad pulmonar primaria generalmente mostrarán una $PaO_2 > 100$ mmHg, mientras que los pacientes con cardiopatía cianosante tienen característicamente una $PaO_2 < 100$ mmHg. La enfermedad cardíaca congénita cianosante se presenta invariablemente en el nacimiento o en las primeras semanas de vida. Además de la cianosis, es posible encontrar otros signos y síntomas, como dificultad para la alimentación, escasa ganancia de peso, taquipnea o diaforesis.⁷⁻¹³ Las cinco cardiopatías cianosantes más comunes son:

1. Transposición de grandes vasos.
2. Tetralogía de Fallot.
3. Tronco arterioso.
4. Atresia tricuspídea.
5. Retorno venoso pulmonar anómalo.

Dependiendo de la evolución, estos pacientes con cianosis pueden presentar durante los eventos de cianosis aguda crisis de hipoxia, o, en las formas más crónicas, el síndrome hipoxémico crónico o el síndrome de cianosis diferencial inversa.^{12,13}

La cianosis central, caracterizada por la coloración azulada de los labios, la lengua y las mucosas, se produce como resultado de la desoxigenación de la sangre arterial. La SaO_2 se monitoriza de forma no invasiva mediante pulsioximetría y, en condiciones normales, es igual en todos los miembros. La existencia de una

diferencia significativa entre las medidas de los miembros superiores e inferiores ($> 5\%$ por encima del 80% y $> 10\%$ por debajo del 80%) suele indicar una alteración pulmonar o cardíaca severa. La saturación del miembro superior derecho refleja la oxigenación de la aorta ascendente (territorio preductal), mientras que los miembros inferiores corresponden al territorio de la aorta descendente (posductal). La cianosis diferencial, es decir, la existencia de una SaO_2 preductal mayor que la posductal (los miembros superiores están mejor oxigenados que los inferiores), es bien conocida por los pediatras. Se produce cuando existe una relación normal entre las grandes arterias, y la sangre desoxigenada, procedente de la arteria pulmonar, pasa a la aorta descendente a través del *ductus* arterioso. Para que se produzca dicho gradiente de saturación se deben cumplir dos condiciones: 1) la presión en la arteria pulmonar tiene que ser mayor que la presión en la aorta, y 2) el *ductus* tiene que estar abierto. La causa más frecuente de cianosis diferencial es la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido, pero también se puede registrar en cardiopatías con una obstrucción izquierda severa como la interrupción del arco aórtico, y en algunos casos de coartación de la aorta preductal o estenosis aórtica crítica.⁷⁻¹⁰

Alteraciones neurológicas

Las alteraciones neurológicas pueden producir hipoventilación en un sinnúmero de situaciones, algunas benignas, otras malignas pero tratables y unas pocas fatales. El espasmo del sollozo, secundario a la contención de la respiración al llorar, es un evento cianosante común en la niñez temprana. Aproximadamente el 5% de los niños entre los 6 meses y los 6 años de edad presentan espasmo del sollozo; el 25% de ellos tienen una historia familiar positiva y su frecuencia es igual para ambos sexos. El episodio se presenta como una interrupción del llanto debido a la falta de esfuerzo inspiratorio, por lo que el paciente se torna cianótico. Ocasionalmente, el espasmo se acompaña de pérdida de la conciencia con una duración inferior a 1 min. Los niños mayores con convulsiones pueden tener alteraciones del centro respiratorio, tales como estados de hipoventilación y apnea. La manifestación clínica de estas alteraciones usualmente es la aparición de cianosis. Los lactantes menores de 6 meses afectados por infecciones bacterianas del sistema nervioso central no presentan, usualmente, la tríada clásica de rigidez de nuca, cefalea y fotofobia. En ellos, no es infrecuente encontrar como manifestaciones iniciales convulsiones y apneas acompañadas de cianosis. La historia de fiebre, vómito, irritabilidad o letargia, acompañada del examen físico con fontanela abombada y toxicidad, debe hacer sospechar el diagnóstico. El síndrome de hipoventilación central es una causa de insuficiencia respiratoria en edades tempranas. En estos pacientes, la cianosis ocurre por apnea durante el sueño, secundaria a la disfunción del centro respiratorio responsable del control autónomo de la respiración inconsciente. La base fisiopatológica de este síndrome es la falta de respuesta

a la hipercapnia. El paciente durante el sueño presenta las crisis de cianosis y, cuando despierta, el examen físico es completamente normal. Las enfermedades neuromusculares, como el síndrome de Werdnig-Hoffmann, el botulismo y las miopatías congénitas, causan debilidad de los músculos respiratorios que puede llevar a insuficiencia respiratoria, hipoventilación y cianosis. En el examen físico de estos pacientes se encuentran una hipotonía y una hiporreflexia notorias.¹⁰

Otras alteraciones

Se considerarán el envenenamiento, las alteraciones metabólicas, la metahemoglobinemia, el reflujo gastroesofágico (RGE), el trauma y la hipoperfusión.

ENVENENAMIENTO

El mecanismo más frecuente de envenenamiento en la niñez es la ingestión. A diferencia de en los adultos, en los niños menores de 5 años el 85% de los casos se producen de forma accidental. En los casos de envenenamiento, la cianosis puede ocurrir como resultado de alguna o varias de las siguientes alteraciones: depresión respiratoria, obstrucción de la vía aérea, parálisis de los músculos respiratorios o interferencia en la liberación o utilización del O_2 . Entre los agentes farmacológicos que deprimen el aparato respiratorio produciendo cianosis están los narcóticos, usados comúnmente para la sedación; el dextrometorfano, usado como antitusivo; los sedantes o hipnóticos, como el fenobarbital, las benzodiacepinas, el hidrato de cloral y el alcohol, y el antihipertensivo clonidina. El monóxido de carbono es un gas incoloro e inodoro cuya intoxicación es en muchos casos fatal. Su toxicidad se produce por tres mecanismos:

1. Alta afinidad para unirse a la Hb (es 250 veces más afín que el O_2).
2. Inducción de desplazamiento de la curva de la HbO_2 hacia la izquierda haciendo que disminuya la entrega de O_2 al tejido.
3. Inactivación del citocromo, imposibilitando el uso celular del O_2 .

Estos tres mecanismos se pueden expresar clínicamente con cianosis. Su toxicidad es mayor en los lactantes que en los adultos debido a las altas tasas metabólicas de los niños, sus bajos niveles de Hb y la presencia variable de Hb fetal.⁸⁻¹⁰

ALTERACIONES METABÓLICAS

Ocasionalmente en los niños pequeños las alteraciones metabólicas pueden ser responsables de eventos cianosantes: la hipoglucemia y la hipocalcemia son las causas metabólicas más frecuentes de cianosis en este grupo de edad. Los recién nacidos en el período neonatal inmediato son susceptibles de presentar hipoglucemia. A diferencia de los niños mayores o los adultos, las manifestaciones clínicas son inespecíficas y pueden llegar a incluir cianosis, apnea, pobre alimentación, hipotonía,

mioclonías, somnolencia, hipotermia o convulsiones. Si bien ante los signos anteriores es necesario descartar otras causas tales como sepsis, enfermedad cardíaca o envenenamiento, la hipoglucemia siempre debe ser considerada. La hipocalcemia es, por su frecuencia, la segunda causa metabólica de cianosis. Su manifestación clínica más común es hiperexcitabilidad con tetania y convulsiones. La cianosis en estos casos ocurre por apnea o laringoespasma.¹⁰

METAHEMOGLOBINEMIA

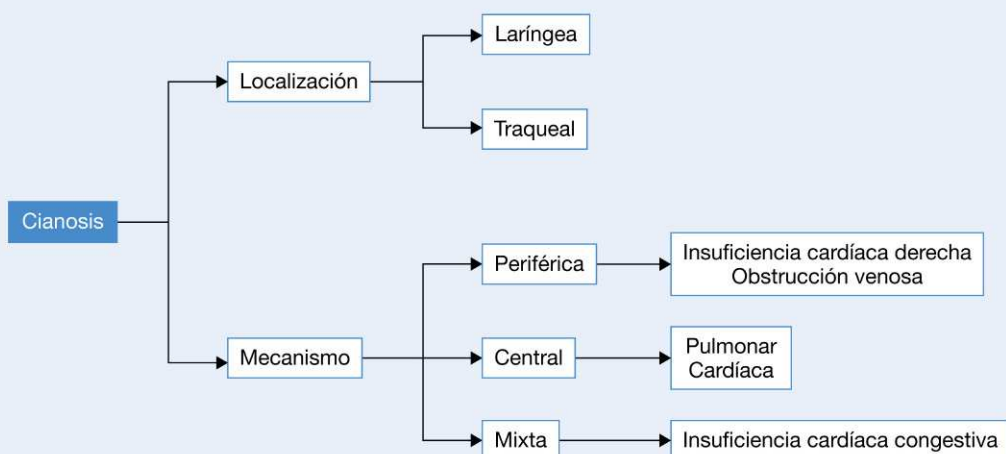
Es una infrecuente causa de cianosis. Para que la Hb se una reversiblemente al O_2 y este sea entregado fácilmente al tejido, el hierro debe encontrarse en estado ferroso. En la metahemoglobinemia, el hierro es oxidado y convertido a férrico, dificultando el transporte y la entrega de O_2 . Diariamente, el 3% de toda la Hb es oxidada a metahemoglobina; sin embargo, existen varios mecanismos fisiológicos enzimáticos que reducen estos niveles a menos del 1%, los cuales carecen de importancia clínica. La cantidad de metahemoglobina se puede incrementar por un desequilibrio entre la oxidación y la reducción del grupo hemo, la cual puede ser secundaria a condiciones inherentes que involucren una Hb anormal o a la deficiencia enzimática responsable de la reducción. La metahemoglobinemia también se puede producir como resultado del uso de drogas o toxinas. Los nitritos, derivados de los nitratos ingeridos en el agua, son la primera causa descrita; los agentes farmacológicos más frecuentemente implicados son los anestésicos intravenosos o tópicos, incluyendo los utilizados en procedimientos odontológicos. Con un porcentaje igual o superior al 10% de metahemoglobina, comienzan a presentarse manifestaciones clínicas. Esta acumulación

de aproximadamente 1,5 g/dl del total de la Hb sanguínea hace que la sangre tome color chocolate café y la piel y las membranas mucosas, un color cianótico grisáceo. Hay cinco variantes de Hb que involucran la sustitución de aminoácidos que conlleva un marcado incremento en la tasa de oxidación espontánea de Hb a metahemoglobina. Son de transmisión autosómica dominante. En esta hemoglobinopatía cualitativa, los pacientes tienen una coloración de la piel y las mucosas conocida como «pseudocianosis», sin dificultad respiratoria y sin cambios anatómicos como los que se ven en la hipoxemia crónica, con una vida normal excepto por la coloración, que es azul grisácea, y se parece más a la que produce la metahemoglobinemia que a la verdadera cianosis. Los lactantes con una mutación en la cadena α presentan la pseudocianosis desde el nacimiento. Si la mutación ocurre en la cadena β , los pacientes afectados pueden no presentar la pseudocianosis en el período neonatal, y la desarrollan en los primeros meses de vida a medida que se da el cambio de la Hb fetal a la del adulto.⁹⁻¹¹

REFLUJO GASTROESOFÁGICO

El RGE es una entidad frecuente. Se define como la regurgitación espontánea y sin esfuerzo del contenido gástrico hacia el esófago. En la mayoría de los casos, el RGE es fisiológico y se resuelve sin secuelas al final del primer año de vida; sin embargo, en una pequeña cantidad de pacientes, produce pérdidas gastrointestinales significativas, neumonías recurrentes y/o apnea. El mecanismo por el cual algunos pacientes con este problema presentan apnea y/o cianosis no está bien establecido. Se sugiere que incluye acidificación esofágica, apnea obstructiva e hipoxemia secundaria. Con frecuencia, se ha comunicado que el paciente poco tiempo después

137



de comer se torna azul, flácido y apneico, crisis que van precedidas de vómito (sobre todo en los lactantes). En la historia clínica llaman la atención los episodios de vómito recurrente.¹⁰

TRAUMA

Entre las lesiones más frecuentes secundarias al síndrome de maltrato (sobre todo infantil) se encuentran los sangrados del sistema nervioso central, que pueden manifestarse con episodios de cianosis, apnea o convulsiones. En los pacientes en los que se sospecha maltrato se hace indispensable la realización de un examen de fondo de ojo en búsqueda de hemorragias retinianas. Aproximadamente el 5% de los niños a los que se les diagnostica síndrome de muerte súbita del lactante son realmente casos de homicidios. Con mucha frecuencia, estos pacientes son llevados a las salas de urgencias críticamente enfermos y sus familiares refieren una historia vaga, sin respuestas concretas. En el examen físico ocasionalmente es posible encontrar evidencias de traumas recientes o pasados; sin embargo, solo en las autopsias se hacen evidentes las lesiones causadas por el maltrato repetido.^{9,10}

HIPOPERFUSIÓN

El choque es un estado clínico en el cual hay una aguda y profunda reducción de la perfusión tisular, que altera las funciones celulares. Secundariamente a esta deficiente perfusión tisular, la entrega de nutrientes y O₂ se ve afectada, lo que finalmente se expresa como cianosis (v. capítulo 28).

RESUMEN

Son múltiples las causas que pueden producir la cianosis. El factor común a todas ellas es que su aparición depende de la cantidad de HHb no saturada en la circulación. El contenido de O₂ de la sangre capilar es el promedio del contenido de O₂ de la sangre arterial y la venosa. Las áreas del cuerpo, como la lengua y las membranas mucosas, con alto flujo sanguíneo y con pequeña diferencia de O₂ arteriovenoso tardan en mostrar la cianosis más que aquellas con flujo sanguíneo bajo y amplia diferencia de O₂ arteriovenoso, como la piel de las manos y los pies, especialmente cuando se encuentran en ambientes fríos. Esto explica por qué es más frecuente y menos grave observar cianosis periférica que cianosis central.

Los pacientes con insuficiencia cardíaca y con pobre perfusión periférica pueden ponerse cianóticos a pesar de tener una saturación de Hb normal. La verdadera cianosis debe diferenciarse de la pseudocianosis, la cual es una coloración azul grisácea o una pigmentación púrpura de la piel que puede ser causada por metales (hierro, plata, oro, plomo) o medicamentos (fenotiazinas, cloroquina). La impresión clínica de cianosis es confirmada generalmente por un análisis de los gases sanguíneos u oximetría de pulso. Sin embargo, la oximetría de pulso no tiene en cuenta la presencia de Hb anormal. Si la cianosis en un paciente sin enfermedad cardiovascular o pulmonar no se corrige con O₂ complementario, se debe sospechar metahemoglobinemia.

Bibliografía

1. Giraldo Zuluaga M, Ramírez Zuluaga R. Semiología clínica de la cianosis. *Med UPB* 2004;23(2):171-7.
2. Venegas Martínez ME, Baquero Latorre HM. Enfoque del paciente con cianosis. *Precop SCP Ascofame Módulo* 2006;1:16-26.
3. Alexánderson Rosas E, Gamba Ayala G. Fisiología cardiovascular, renal y respiratoria. México, D. F.: Manual Moderno; 2014.
4. West JB. Fisiología Respiratoria. Fundamentos. 9.ª ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
5. Grippi MA, Elias JA, Fishman JA, Kotloff RM, Pack AI, Senior RM. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. 5.ª ed. Nueva York: McGraw-Hill Education; 2015.
6. Broadus VC, Mason RJ, Ernst JD, et al. *Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*. 6.ª ed. Filadelfia: Elsevier-Saunders; 2015.
7. Oliver Ruiz JM, González García AE. Síndrome hipoxémico crónico. *Rev Esp Cardiol* 2009;9:13E-22E.
8. Gell Aboy J, Somonte Ríos R, Masiques Rodríguez R, Consuegra Shuarey MT, Savio Benavides A. Crisis de hipoxia. *Rev Peru Pediatr* 2007;60(3):162-7.
9. Epifanio M, Eloi J, Cassiano AS, Pinheiro D, Spolidoro JV. Infants under 3 months old with cyanosis at the emergency room: could it be gastroesophageal reflux? *Diseases Esophagus* 2014;27:335-9.
10. Bromley S, Vizcaya D. Pulmonary hypertension in childhood interstitial lung disease: A systematic review of the literature. *Pediatr Pulmonol* 2017;52(5):689-98.
11. Puente Sánchez MC, Reig del Moral C, Santana Rodríguez C, Jiménez Caso S, Penela Vélez de Guevara MT. Crisis aguda de cianosis en un lactante. *Bol Pediatr* 2008;48:124-7.
12. Vece TJ, Young LR. Update on diffuse lung disease in children. *Chest* 2016;149(3):836-45.
13. Díaz P, Pérez Arrarte J, Salvarrey A, Canessa R. Un enigma fisiopatológico. Asociación cianosis central grave y dilatación de aorta ascendente. *Rev Urug Cardiol* 2012;27:216-22.
14. Hiremath G, Kamat D. Diagnostic considerations in infants and children with cyanosis. *Pediatrics Ann* 2015;44(2):76-80.
15. Zabala LM, Guzzeta NA. Cyanotic congenital heart disease (CCHD): focus on hypoxemia, secondary erythrocytosis, and coagulation. *Paediatr Anaesth* 2015;25(10):981-9.

Hemoptisis

Raul A. Uribe Olivares

INTRODUCCIÓN

La hemoptisis es un signo de presentación de muchas enfermedades. Supone el 15% de las consultas a neumología. Puede presentarse como único signo patológico o como parte de una enfermedad crónica, pero su importancia no radica en el hecho de que es indicativa de una patología grave, sino en que por sí misma pone en peligro la vida, además, constituye un signo muy inespecífico y su causa varía según la localización y los factores de riesgo.¹⁻⁴

CONCEPTO

Hemoptisis (del latín *hemo*, que significa «sangre», y *ptysis* que significa «escupir») se define como la tos con sangre o esputo sanguinolento que proviene del aparato respiratorio a nivel subglótico (del árbol traqueobronquial o de los pulmones). En función de la cantidad de sangre expectorada y/o en relación con el tiempo, se puede clasificar como:

- **Leve:** esputo hemoptoico o escasa cantidad de sangre mezclada con el esputo < 30 ml/día.
- **Moderada:** < 150 ml/día, no compromete la vida del paciente.
- **Grave o masiva:** más de 150 ml en una sola vez o mayor a 600 ml en 24 h. Amenaza la vida del paciente por la obstrucción de la vía aérea o por la pérdida de sangre; son menos del 5% los que requieren ingreso en el hospital pero la mortalidad alcanza el 85%.^{1,5-8}

ETIOLOGÍA

Puesto que es fácil atribuir erróneamente un origen en las vías aéreas bajas a un sangrado de la nasofaringe o el aparato digestivo, es importante saber cómo diferenciar una hemoptisis de una hematemesis y una epistaxis. Los puntos clave de un origen del tubo digestivo son la sangre de aspecto rojo oscuro y un pH ácido, y la asociación con náuseas y vómitos, en los que se pueden identificar restos de comida; por el contrario, en la hemoptisis verdadera, la sangre es de color rojo

brillante, y el pH, alcalino, con mezcla de neutrófilos y macrófagos, y se asocia a la tos o a una enfermedad respiratoria (tabla 15-1).

Las principales causas de hemoptisis son las neoplasias (28%), la bronquitis crónica (19,85%), las bronquiectasias (14,5%), las neumonías y abscesos pulmonares (11,5%), las enfermedades cardiovasculares (5%), y las causas misceláneas (5%), iatrogénicas (5%) e idiopáticas (5-20%).⁹⁻¹³

BASES ANATOMOFISIOLÓGICAS

La vía aérea puede dividirse en una porción alta (boca, cavidad nasal, faringe y laringe) y una baja (tráquea y bronquios). La vía aérea es el sistema de conductos que transporta el aire hasta las unidades de intercambio, se divide en vías aéreas de **conducción** (vía alta y baja hasta los bronquiólos membranosos), de **transición**, con funciones de conducción y de difusión (que incluye a los bronquiólos terminales, respiratorios y conductos alveolares) y la **respiratoria o de difusión** propiamente dicha, dada por los alvéolos.

Vía aérea superior

El aire entra por la nariz y por la boca atravesando las cavidades nasal y bucal hasta la rinofaringe y la orofaringe, respectivamente. La rinofaringe y la orofaringe tienen función respiratoria y sensorial. La orofaringe está

139

TABLA 15-1 Diferencias entre la hemoptisis y la hematemesis

Característica	Hemoptisis	Hematemesis
Color de la sangre	Rojo brillante	Rojo oscuro
pH	Alcalino	Ácido
Asociado a	Infecciones respiratorias	Náuseas, vómitos
Se pueden o no encontrar	Restos celulares, como macrófagos alveolares	Restos de comida

ubicada entre los planos del velo del paladar por arriba y el hueso hioides por debajo y detrás de la raíz de la lengua, es una encrucijada aerodigestiva. La laringofaringe se encuentra entre la epiglotis y el borde inferior del cartílago cricoides, donde se continúa con el esófago y con la laringe (fig. 15-1).¹²⁻¹⁴

Laringe

Tiene una doble función: la principal es proteger la vía aérea durante la deglución y, además, producir la vibración del aire para la generación de la voz. La laringe posee un esqueleto cartilaginoso en forma de nueve cartílagos unidos por ligamentos y membranas (fig. 15-2).

Los dos cartílagos que conforman la estructura de la laringe son el hioides y el cricoides, la membrana que une los dos cartílagos está por delante de ellos. El cricoides se articula a su vez con la tráquea. Los cartílagos aritenoides y corniculados se articulan con el cricoides y el tiroides, y desde las astas de los primeros se originan los ligamentos vestibulares que dan origen a las cuerdas vocales falsas cuya función es proteger la tráquea y los ligamentos que forman el esqueleto de las cuerdas vocales verdaderas. El cartílago epiglótico forma el esqueleto de la epiglotis, situada detrás de la raíz de la lengua, también es el acceso a la parte inferior de la laringe; los pliegues que limitan la glotis se modifican en el momento de la ventilación.¹²⁻¹⁴

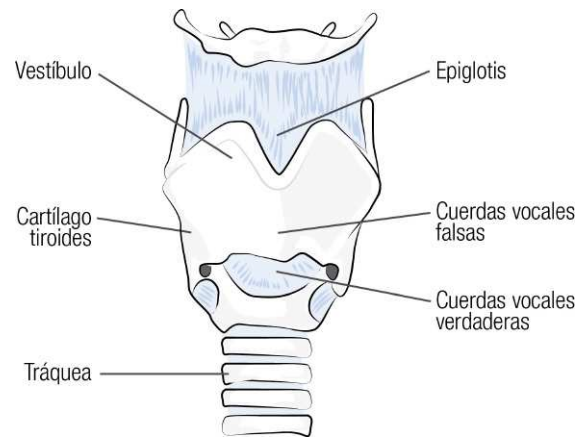


FIGURA 15-2

Anatomía de la laringe. Se han eliminado casi todos los músculos para mostrar los cartílagos.

Tráquea

Situada por debajo de la laringe, es un tubo semiflexible de unos 15 a 20 mm de diámetro, con cartílagos en forma de medialuna. La vía aérea baja se encuentra dentro de la caja torácica, es por eso por lo que juega un papel muy importante en las presiones del tejido pleural y diafragmático^{12,13} (fig. 15-3; v. fig. 15-2).

Bronquios

La tráquea se divide en dos bronquios principales, uno derecho y otro izquierdo; el bronquio principal derecho es más vertical que el izquierdo, es más corto y más voluminoso, lo cual tiene implicaciones clínicas. Esta división es la primera de numerosas divisiones de los

140

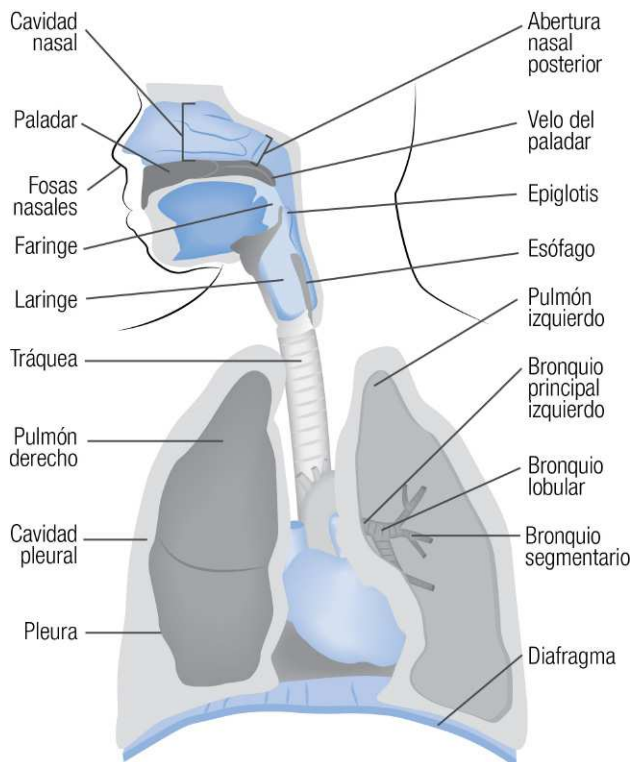


FIGURA 15-1

Anatomía de las vías aéreas superiores.

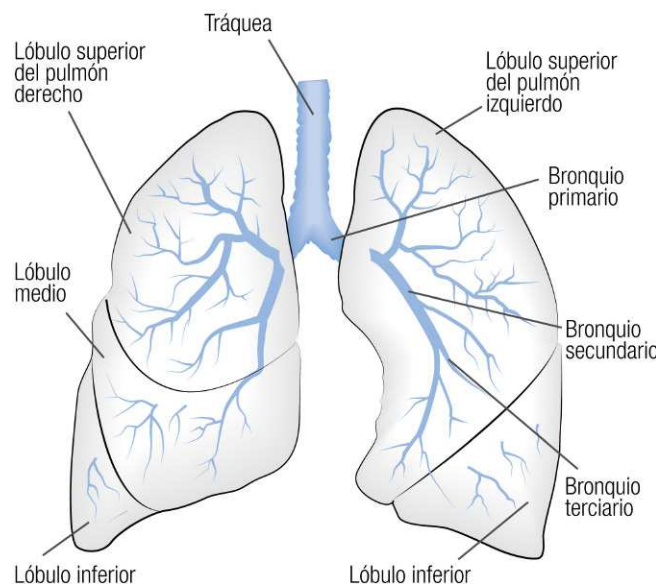


FIGURA 15-3

Anatomía del aparato respiratorio.

bronquios de menos diámetro dentro del parénquima pulmonar. La estructura de los bronquios es un poco similar a la de la tráquea (cartílago, músculo, mucosas). Si bien el calibre decrece de manera progresiva en cada subdivisión, si hiciéramos un corte transversal de cada bronquio y sumáramos sus superficies, el calibre sería mayor que el de la tráquea; tiene sentido fisiológico, ya que el aire se distribuye en todas las unidades de intercambio del pulmón a baja velocidad y con flujo laminar.^{12,13}

Fisiología de la vía aérea

Las funciones principales de la vía aérea alta son filtrar el aire inspirado, calentarlo, humidificarlo y conducirlo hasta los ácidos para el intercambio gaseoso (hematosis). La nariz comienza el tratamiento del aire atmosférico entibiando el aire, humidificándolo y filtrándolo mediante la impactación de las partículas grandes en su mucosa húmeda, hasta que llega al área de intercambio gaseoso.^{12,14}

Funciones defensivas de la vía aérea

La superficie de intercambio del pulmón presenta un área similar a la de una cancha de tenis. Esto es debido a que el aire atmosférico se encuentra cargado de microorganismos, partículas de hollín, polvos, sustancias químicas en forma de aerosoles (*smog*) y gases tóxicos. Es importante que la vía aérea tenga un mecanismo de defensa, y uno de los elementos más importantes en este sentido lo aporta la llamada «escalera mucociliar».^{12,14}

Moco

El epitelio de la vía aérea (células caliciformes) y en especial las glándulas traqueobronquiales secretan moco (entre 0,1 y 0,3 ml/kg de peso). Este moco respiratorio tiene varias funciones, a saber:

- Protección contra la desecación y humidificador del aire inspirado (98% agua).
- Mecanismo para adherir partículas y gérmenes y depurarlos mediante la escalera mucociliar.
- Antimicrobianas, por la presencia de defensinas, lisozimas, lactoferrina β , e IgA e IgG (plasmocitos de la mucosa).
- Protector de las vías aéreas de agentes proteolíticos.

Secreciones traqueobronquiales

En la vía aérea, la manera en que se mezcla el aire con las secreciones del epitelio bronquial y alveolar, junto con el trasudado de los vasos bronquiales, forma la denominada «fase sol». La fase sol está en contacto con los cilios (es la capa más profunda), mientras que la fase mucosa es la más superficial, es decir, está en contacto con el aire. La secreción acuosa del epitelio traqueobronquial tiene mecanismos comunes (bombas, transportado-

res y canales epiteliales). El epitelio bronquial posee una polarización, como el renal o el digestivo, con una Na^+ , K^+ -ATPasa basolateral que genera un gradiente de entrada de sodio a la célula, canales de sodio epiteliales sensibles a la amilorida (ENaC) que reabsorbe sodio junto con H_2O y Cl . El epitelio reabsorbe agua e iones, pero en ciertas condiciones puede secretar Cl a través de los canales epiteliales junto con el H_2O .

Pulmón

Los pulmones están constituidos por la porción intrapulmonar de los bronquios, los alvéolos, los vasos sanguíneos (arteria pulmonar, venas pulmonares y vasos bronquiales) y los linfáticos. Macroscópicamente, cada uno se divide en lóbulos mediante las fisuras (cisuras). El pulmón izquierdo tiene dos lóbulos, el derecho tiene tres (v. fig. 15-3).

La unidad funcional de intercambio gaseoso se llama «unidad alveolocapilar».^{12,13}

Ácidos

Se asume que la unidad funcional mínima del parénquima pulmonar es el ácido pulmonar, formado por las generaciones que se originan de cada bronquíolo terminal junto con sus vasos. Cada bronquíolo terminal da lugar a un ácido, compuesto por varios bronquíolos respiratorios, que a su vez dan origen a varios conductos alveolares y que terminan en sacos alveolares y alvéolos junto con el tejido conectivo que los rodea.

Alvéolos

Los alvéolos son sacos pequeños que se disponen en forma de racimos que nacen desde los bronquíolos respiratorios, los conductos alveolares y los sacos alveolares. El alvéolo está recubierto por un epitelio que tiene dos tipos de células: los neumocitos o alveolocitos de tipo I y II. Entre ellas hay células neuroendocrinas intercaladas y también macrófagos alveolares.

Los neumocitos de tipo I son células delgadas para permitir la difusión rápida de los gases. Los neumocitos de tipo II son más pequeñas pero menos delgadas y secretan una sustancia denominada «surfactante» (agente tensioactivo), que tiene como función principal facilitar la expansión del alvéolo durante los movimientos ventilatorios. En el intersticio hay fibras de tejido que permiten, en parte, que el pulmón sea un cuerpo distensible y elástico, los capilares pulmonares para el intercambio gaseoso y algunas células que participan en la defensa como los mastocitos, los macrófagos y los miofibroblastos. El intersticio alveolar es muy fino en la zona alveolocapilar, donde las membranas basales están fusionadas, y más grueso en la zona de los tabiques alveolares, donde se observan fibras de tejido conectivo (elastina y colágeno) que dan soporte al alvéolo. En contacto con el tejido alveolar hay una red extensa de capilares pulmonares que

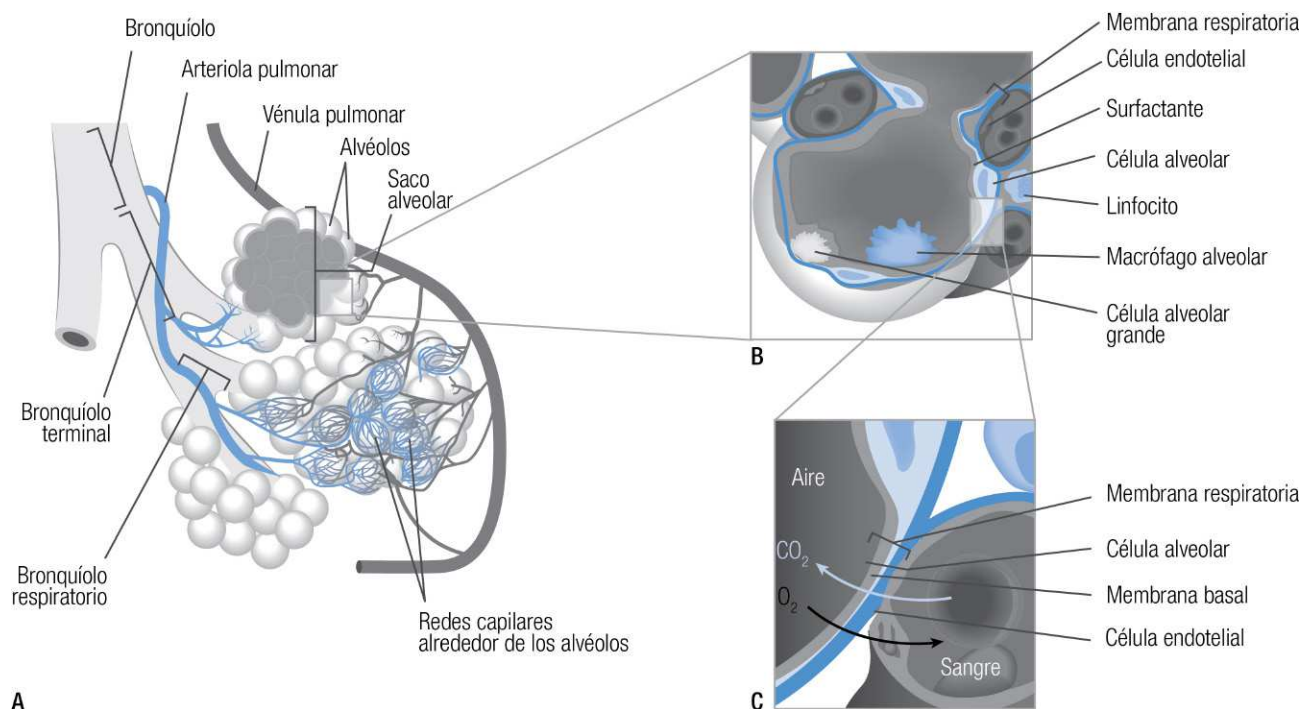


FIGURA 15-4

Alvéolos pulmonares. **A.** Grupos de alvéolos y su irrigación sanguínea. **B.** Estructura de un alvéolo. **C.** Estructura de la membrana respiratoria.

142

permiten el intercambio gaseoso y de capilares linfáticos que evitan el edema. Las fibras elásticas y de colágeno son responsables de la retracción elástica del pulmón.

En los adultos existen conexiones entre los alvéolos, denominadas «poros de Kohn», y entre los bronquiolos terminales y respiratorios con los alvéolos, denominadas «canales de Lambert». Estas comunicaciones permiten la ventilación de ácinos con su bronquiólo terminal obstruido¹²⁻¹⁴ (fig. 15-4).

Circulación pulmonar

La función principal de la circulación pulmonar es la de proveer un flujo de sangre venosa a los alvéolos para permitir que el intercambio gaseoso se lleva a cabo. Los pulmones reciben doble perfusión: una funcional y una nutricia. La perfusión funcional es la llamada «circulación cardiopulmonar», en la que el corazón derecho recibe la circulación sistémica (sangre poco oxigenada); gracias a las venas cavas, la sangre es bombeada por el ventrículo derecho a la arteria pulmonar (única arteria del cuerpo que transporta sangre desoxigenada), de ahí es llevada a la barrera alveolocapilar, donde se lleva a cabo la hematosis; la sangre rica en oxígeno es transportada nuevamente al corazón a través de las cuatro venas pulmonares (únicas venas del cuerpo que transportan sangre oxigenada) hasta la aurícula izquierda; finalmente, la sangre oxigenada es expulsada a la circulación sistémica para que los procesos metabólicos puedan llevarse a cabo.

La perfusión nutricia está constituida por las arterias bronquiales, que van a la tráquea, los bronquios y los bronquiolos terminales (al pulmón en sí), las cuales nacen directamente de la aorta y reciben menos del 3% del gasto cardíaco. Se consideran arterias pertenecientes a la circulación sistémica, por lo tanto, su flujo depende de la presión arterial sistémica. La sangre de las arterias bronquiales drena en las venas pulmonares, debemos destacar que en este momento se están mezclando la sangre desoxigenada de las venas bronquiales con la oxigenada de las venas pulmonares, lo cual provoca una leve disminución de la oxigenación en dicha sangre, fenómeno denominado «cortocircuito», o *shunt*, que es fisiológico, ya que ocurre en todos los individuos sin que se deba a una patología.

Los pulmones son los únicos órganos que reciben todo el gasto cardíaco, ya que lo único que separa el corazón derecho del izquierdo son los pulmones y su circulación pulmonar. Lo que se quiere decir es que la circulación entre ellos está conectada en serie, y que el nivel de sangre debe ser igual en todo momento, es decir, si el flujo de la circulación sistémica aumenta, aumenta de la misma manera en el pulmón. A diferencia de la circulación sistémica, la circulación pulmonar está sujeta a presiones perivasculares dependientes principalmente del volumen pulmonar y del ciclo respiratorio.

Dado que la circulación pulmonar se encuentra dentro de la cavidad torácica, cuando se inspira, la presión perivascular se hace negativa siguiendo a la presión pleural, lo cual tiende a distender los vasos, y lo contrario ocurre

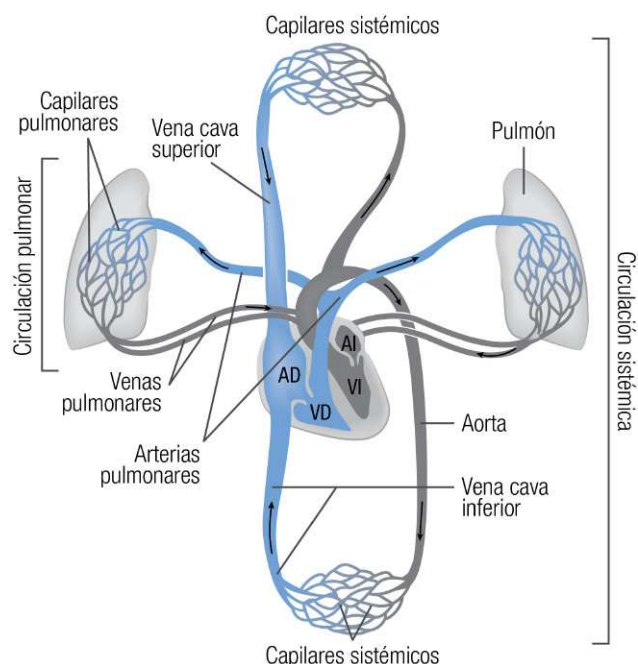


FIGURA 15-5
Circulación. Circuito pulmonar y circuito sistémico.

en la espiración; excepto en los capilares alveolares que tienden al colapso, producto de la compresión directa de los alvéolos durante la inspiración. De esta manera, tenemos, en la vasculatura pulmonar, la presión intravascular, que es de 15 mmHg, la presión perivascular, que varía con el ciclo respiratorio, y la presión transmural. Esta última define la distensión o colapso de los capilares alrededor de los alvéolos durante la inspiración o la espiración¹²⁻¹⁴ (figs. 15-5 a 15-7).

Tos

La tos proporciona un mecanismo de defensa esencial para las vías aéreas y los pulmones; sin un reflejo eficaz de la

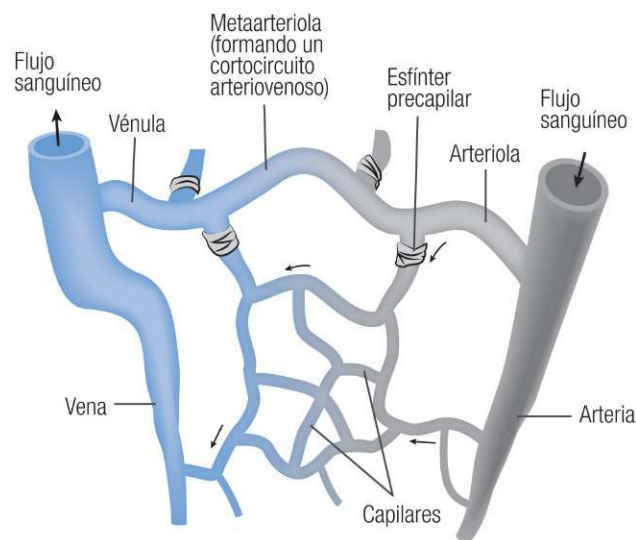


FIGURA 15-6
Anatomía y fisiología de la microcirculación y estructura capilar.

tos corremos el riesgo de que las secreciones se queden retenidas, lo que predispone a infección, atelectasia y compromiso respiratorio. Para un análisis más en profundidad del mecanismo de la tos, véase el capítulo 14. La tos se desencadena por la estimulación de las terminaciones nerviosas sensoriales, que son principalmente receptores de adaptación rápida y fibras C. Tanto estímulos químicos (capsaicina) como mecánicos (partículas de contaminación en el aire) pueden iniciar el reflejo de la tos. Terminaciones nerviosas aferentes inervan ricamente la laringe, la faringe y las vías aéreas en los bronquios terminales y en el parénquima pulmonar. Señales sensoriales viajan a través del nervio laríngeo vago y superior en la región del tronco cerebral, en el núcleo del tracto solitario, vagamente identificado como el centro de la tos.

El reflejo de la tos involucra una serie altamente organizada de acciones musculares involuntarias, con el potencial de acción procedente de las vías corticales, que contrae

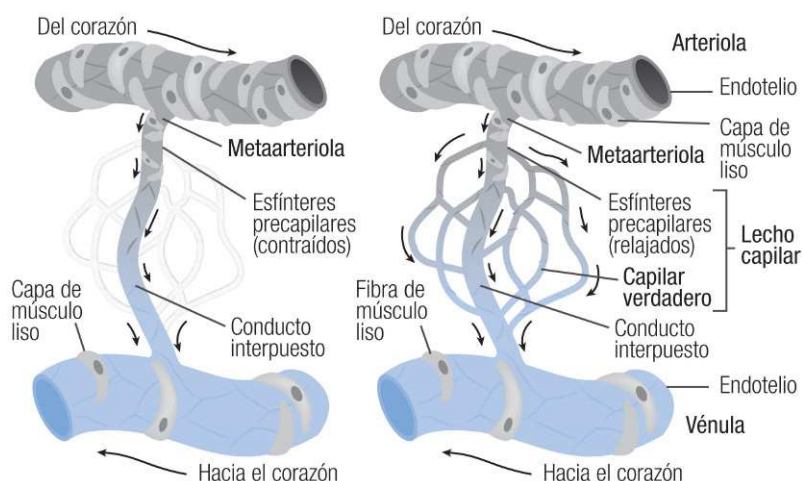


FIGURA 15-7
Fisiología de la microcirculación y rol que desempeñan los esfínteres precapilares en el control del flujo sanguíneo.

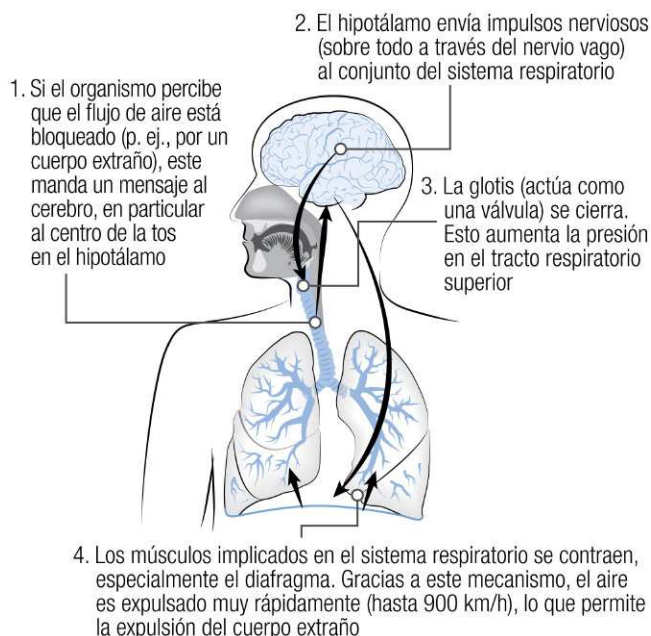


FIGURA 15-8

Mecanismo de la tos.

al aductor de cuerdas vocales, llevándolo a ocluir la vía aérea, activando también a los músculos espiratorios, generando una presión intratorácica de 300 mmHg. Con la liberación repentina de la contracción de la laringe, se generan los flujos espiratorios rápidos, superiores a la envoltura normal del flujo espiratorio máximo. Con la contracción del músculo liso bronquial, junto con la compresión dinámica de las vías aéreas, se estrechan las luces y se maximiza la velocidad de exhalación (tan rápido como 80 km/h)^{1,12} (fig. 15-8).

FISIOPATOLOGÍA

Se debe diferenciar la hemoptisis de la hematemesis (v. tabla 15-1). La mayoría de las hemoptisis (un 90-95%) provienen de las arterias bronquiales y tienden a ser más significativas porque están expuestas a la presión sistémica. Un 5% se originan en las arterias pulmonares, que, a pesar de recibir sangre proveniente del corazón derecho, tienen presiones menores y, por tanto, es menos probable que sangren. Casi todas las causas de hemoptisis tienen un mecanismo de disrupción vascular en la tráquea o los bronquios, y preceden a una causa de hemoptisis masiva (cuadro 15-1).^{1,3,15,16}

CUADRO 15-1 CAUSAS DE HEMOPTISIS

Enfermedades vasculares pulmonares

Tromboembolia pulmonar
Hipertensión venosa pulmonar
Insuficiencia mitral
Enfermedad venooclusiva pulmonar
Enfermedades vasculares
Aneurisma
Malformaciones y fístulas arteriovenosas
Telangiectasias bronquiales
Hipertensión pulmonar
Endocarditis
Prótesis vasculares
Fístula aortobronquial

Neuropatías tóxicas

Aspiración gástrica o de tóxicos
Inhalación de humos y gases tóxicos

Vasculitis

Granulomatosis de Wegener
Enfermedad de Behçet
Síndrome de Churg-Strauss

Enfermedades infecciosas

Bronquitis aguda
Bronquiectasias
Neumonía necrosante o absceso pulmonar
Micosis pulmonar
Tuberculosis pulmonar
Neumoconiosis
Parasitosis

Iatrogénicas

Neumopatías por fármacos
Broncoscopia

Biopsia pulmonar
Catéter de Swan-Ganz
Linfangiografía

Traumatismos

Contusión pulmonar
Herida penetrante en el tórax

Enfermedades congénitas

Fibrosis quística
Secuestro pulmonar
Cardiopatía congénita cianógena

Neoplasias

Carcinoma broncogénico
Adenoma bronquial
Metástasis bronquiales
Tumor pulmonar primario

Otras

Diátesis hemorrágica
Síndrome de Goodpasture
Linfangiomiomatosis
Hemosiderosis pulmonar idiopática
Broncolitiasis
Endometriosis
Uremia
Coagulación intravascular diseminada
Fístula broncopleurales
Hemoptisis criptogénica
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Aspiración de cuerpo extraño

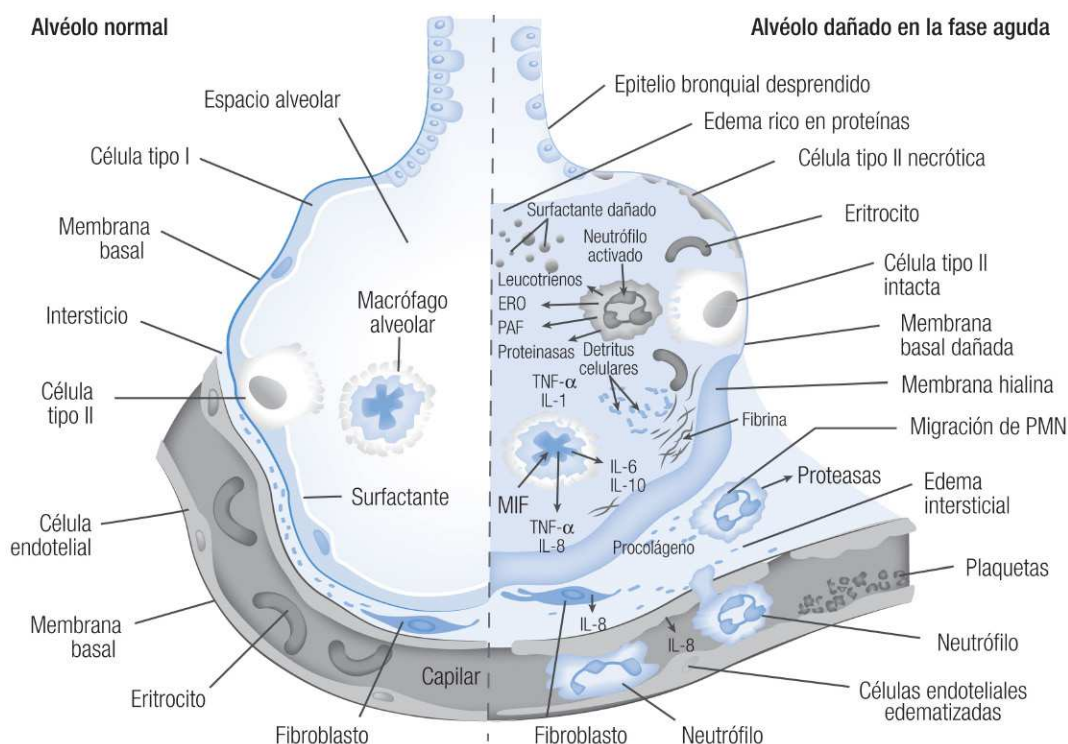


FIGURA 15-9

Mecanismo de inflamación alveolar. Estructura de un alvéolo normal (*izquierda*) y de uno con inflamación aguda (*derecha*). ERO, especies reactivas de oxígeno; MIF, factor inhibidor de macrófagos; PAF, factor activador de plaquetas; PMN, polimorfonucleares.

Procesos infeccioso-inflamatorios

Los procesos infeccioso-inflamatorios causan daño difuso en las paredes capilares alveolares y/o del epitelio alveolar debido a la liberación de factores inflamatorios (interleucina 1 [IL-1], IL-8 y factor de necrosis tumoral [TNF]) por los macrófagos; los neutrófilos experimentan inicialmente un secuestro en la microvascularización pulmonar, seguido por la migración y la salida hacia el espacio alveolar, donde se activan los mismos liberando leucotrienos, oxidantes, proteasas y factor activador de plaquetas (PAF) que contribuyen en el daño local tisular, la acumulación de líquido en los espacios aéreos, la inactivación surfactante y la formación de membranas hialinas. El factor inhibidor de macrófagos (MIF) mantiene la respuesta continua proinflamatoria. Más adelante se liberan citocinas fibrogénicas derivadas de los macrófagos, como el factor de crecimiento transformante β (TGF- β), que estimula el crecimiento de los fibroblastos y el depósito de colágeno; además de que se ocasiona el daño a los neumocitos de tipo II y al epitelio alveolar, la neovascularización inducida por el proceso inflamatorio y de cicatrización ocasiona vasos tortuosos que se rompen, ya sea por la presión sistémica o por la misma infección^{3,15-22} (figs. 15-9 y 15-10).

Neoplasias

Las neoplasias surgen por la acumulación gradual de anomalías genéticas, que transforman el tejido bronquial

benigno en maligno, se pueden formar en el hilio o a su alrededor, otras se originan en la periferia del pulmón a partir de las células de los tabiques alveolares o de los bronquios terminales. Comienzan como un sitio de displasia que después genera engrosamiento o apilamiento de la mucosa bronquial (mitosis celular), conforme progresa, va causando erosión del epitelio bronquial,

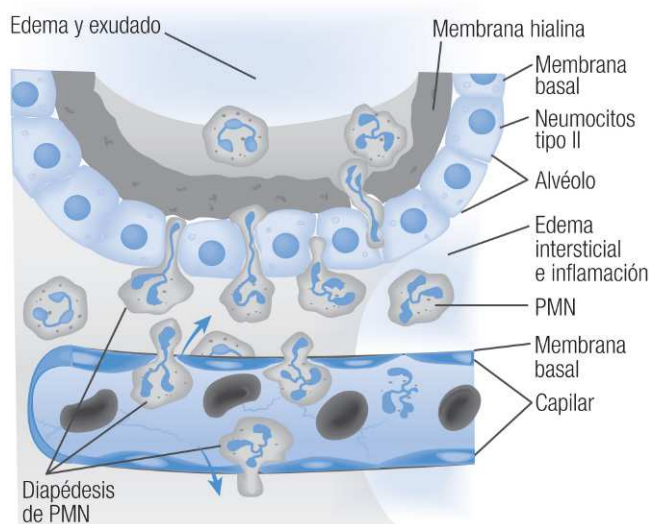


FIGURA 15-10

Diapédesis de los neutrófilos y macrófagos al alvéolo. PMN, polimorfonucleares.

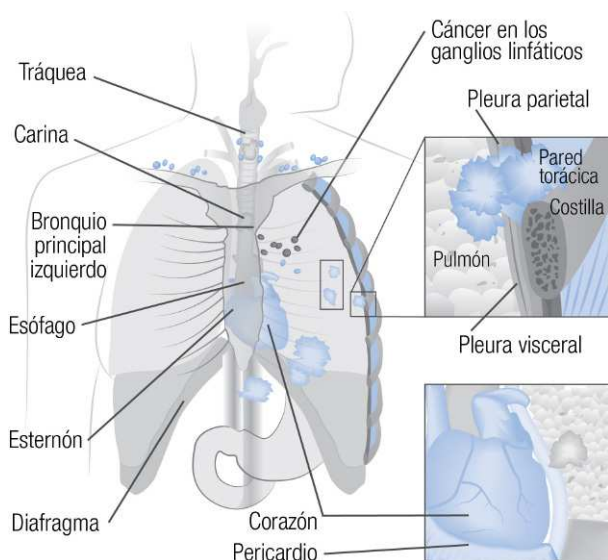


FIGURA 15-11

Neoplasia pulmonar: mecanismo de invasión.

además de que sigue creciendo hasta formar una masa intraluminal. Asimismo, causa invasión y destrucción del tejido circundante; los vasos que rodean el tumor pueden ser erosionados por este, y así causar con el tiempo la hemoptisis. Otra forma de que las neoplasias causen hemoptisis es que las mismas hagan angiogénesis, conforme crecen los vasos creados se forman de manera tortuosa y son propensos a sufrir una ruptura y llegan a ocasionar hemoptisis^{3,15,17,22} (fig. 15-11).

Patologías cardiovasculares

Las patologías cardiovasculares concurren en un mecanismo común para generar la hemoptisis, causan hipertensión pulmonar, en la cual hay seis mecanismos diferentes, y que pueden ser: **hipercinéticos**, causados por el aumento del flujo sanguíneo pulmonar; **obstruc-tivos**, como consecuencia de una embolia pulmonar o trombosis; **obliterantes**, manifestos por una reducción de la capacidad vascular pulmonar; **vasoconstrictores**, provocados por vasoespasmo funcional y presumiblemente reversible; **poligénicos**, y **mixtos**, que surgen de dos o más de las formas anteriores. Estos mecanismos ocasionan hipertensión pulmonar, con la consecuente hiperplasia de la íntima, hipertrofia de la media y proliferación de la adventicia, lo que ocasiona apoptosis, así como aumento de la presión hidrostática intravascular, proliferación celular e inflamación crónica. El daño ocasionado por el estado de inflamación propicia una neovascularización como mecanismo de respuesta, con el cual los nuevos vasos son frágiles; acompañado de un aumento de la presión hidrostática intravascular y la extravasación de líquido de los pequeños vasos hacia el alvéolo, la ruptura de pequeños vasos se combina con el líquido extravasado y genera que el esputo sea de color asalmonado.^{1-3,14}

Bronquiectasias

Es la dilatación anormal y permanente de los bronquios ocasionada por infecciones recurrentes que resultan en una lesión progresiva de las vías aéreas, mediada por los neutrófilos, los linfocitos T y las citocinas derivadas de los monocitos. Los mediadores inflamatorios elastasa y collagenasa causan inflamación, que conduce a la destrucción de los componentes elásticos y musculares de las paredes bronquiales. La fuerza contráctil del tejido pulmonar circundante también ejerce tracción y ampliación del diámetro de las vías aéreas involucradas. Los cambios anatómicos en las bronquiectasias interrumpen los mecanismos de limpieza de las vías aéreas normales y causan deterioro de la inmunidad innata. Por lo tanto, estos cambios también participan en la menor capacidad de prevención y resolución de la enfermedad del tracto respiratorio, dando lugar a mayor daño en el tejido pulmonar subyacente; asimismo, causan tortuosidades de las venas (varices) de aspecto irregular que se rompen y provocan microhemorragias y, como consecuencia, hemoptisis.^{1,2,17,21,23}

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas varían de acuerdo con cada patología que ocasiona la hemoptisis, pero las mismas manifestaciones nos orientan sobre qué tipo de patología está padeciendo el paciente. La existencia de expectoración crónica y el hipocratismo digital hacen inferir que se trata de bronquiectasia o neoplasia pulmonar. Si se presentan fiebre, esputo con estrías de sangre y diaforesis, debemos sospechar neumonía o tuberculosis. Cuando se tiene dolor pleurítico, disnea u ortopnea, es posible que se trate de insuficiencia cardíaca o tromboembolia pulmonar. Si el paciente se presente con fiebre y hemoptisis de olor nauseabundo, lo más común es encontrar un absceso pulmonar o una patología infecciosa.

Como se puede ver, la hemoptisis no es un signo 100% característico de una enfermedad, solo es una orientación sobre las posibles patologías que puedan causarla; además de la clínica, se necesitan muchas veces estudios complementarios.

EXPRESIÓN PARACLÍNICA (PRUEBAS ANALÍTICAS Y COMPLEMENTARIAS)

Análisis de sangre

El hemograma puede orientar sobre la importancia de la hemorragia según la hemoglobina y el hematocrito. Es raro que una hemoptisis produzca una anemia aguda; sin embargo, la anemia crónica microcítica puede ser un dato útil en el diagnóstico de hemorragia alveolar. El recuento de leucocitos ayuda al diagnóstico etiológico de una posible causa infecciosa o enfermedad hematológica maligna. El estudio de coagulación sirve para descartar la presencia de diátesis hemorrágica como causa primordial o coadyuvante del sangrado. Otros exámenes más

específicos pueden realizarse dependiendo de la sospecha etiológica, como marcadores tumorales, en caso de sospecha de carcinoma broncogénico; autoanticuerpos si se sospecha colagenosis o vasculitis, o un estudio de función renal para descartar nefropatía.^{2,3,15,24,25}

Electrocardiograma

Ayuda a estimar la repercusión cardiorrespiratoria de la hemoptisis y a veces hace sospechar o identifica una cardiopatía acompañante.

Gasometría arterial basal

Se llevará a cabo en caso de sospechar la existencia de insuficiencia respiratoria.^{2,3,15,24,25}

Radiografía de tórax

De ser posible, en dos proyecciones: posteroanterior y lateral. Es más útil para localizar el sitio del sangrado que la historia clínica o la exploración física. No obstante, esta exploración es normal hasta en el 20-30% de los casos, y no se descarta en modo alguno la posible presencia de una entidad patológica subyacente potencialmente grave. Además, la presencia de imágenes alveolares, especialmente en zonas declives, en enfermos con hemoptisis importante, puede corresponder a la acumulación de sangre por efecto de la gravedad. También es útil considerar que la lesión radiográfica no siempre es el motivo de la hemoptisis.^{2,3,15,24,25}

Estudio del esputo

Análisis microbiológico con tinciones de Gram y de Ziehl-Neelsen y cultivos en medios habituales, y estudio citológico del esputo en caso de sospecha de neoplasia. Si se realiza el diagnóstico etiológico con las exploraciones anteriormente expuestas y el sangrado es leve, no hay que realizar otras pruebas diagnósticas. En caso contrario o de existir sangrado severo se deben realizar otras exploraciones.^{2,3,15,24,25}

Broncoscopia

La broncoscopia tiene triple misión: ubicar el origen del sangrado, identificar la causa y controlar, aunque sea de forma transitoria, la hemorragia. El rendimiento de la fibrobroncoscopia en la localización de la hemorragia depende de la precocidad con la que se realice la técnica. Por ello, se recomienda llevarla a cabo coincidiendo con el sangrado activo o en las 48 h siguientes a la hemoptisis; es importante conocer el origen de la hemorragia si la pérdida hemática pasa a ser masiva y, en consecuencia, se requiere tratamiento urgente. La fibrobroncoscopia practicada durante la hemoptisis activa no provoca agravamiento de la misma; pero, cuando se practica durante el sangrado activo de una hemoptisis masiva, es preferible la utilización de anestesia general.

Esta técnica permite la visualización de ambos sistemas bronquiales y localiza el origen del sangrado, bien por identificación directa de la lesión endobronquial, o por la existencia de coágulos o restos hemáticos en un bronquio determinado. Se debe completar con la toma de muestras anatomopatológicas.^{2,3,15,24,25}

Tomografía axial computarizada

Es una técnica complementaria a la fibrobroncoscopia, muy útil en el estudio de cualquier hemoptisis. La tomografía computarizada (TC) de alta resolución posibilita el diagnóstico de algunas enfermedades bronquiales, como las bronquiectasias, con una sensibilidad y una especificidad superiores al 90%. También facilita el reconocimiento de lesiones parenquimatosas o de la vía aérea que no son visibles en la radiografía de tórax y ayuda a decidir cuál es la técnica diagnóstica más adecuada en cada caso (p. ej., la broncoscopia o la punción/aspiración con aguja fina). El empleo de contraste intravenoso permite el estudio del mediastino y facilita el diagnóstico de las malformaciones arteriovenosas. Incluso en algunos casos con el modo helicoidal de la TC se pueden detectar las arterias causantes de la hemoptisis. Esta técnica está indicada cuando quiere descartarse carcinoma broncogénico o cuando existe la sospecha clínica, radiológica o broncoscópica de bronquiectasias; también en los enfermos que tienen una hemoptisis recidivante, persistente o progresiva y en todos aquellos en los que no se ha encontrado una causa que justifique la hemoptisis.^{2,3,15,24,25}

Otras pruebas

En función de la sospecha clínica: gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión si se sospecha tromboembolia; ecocardiograma en pacientes con cardiopatía, y angiografía pulmonar en caso de anomalías vasculares congénitas, como agenesia de la arteria pulmonar o malformaciones arteriovenosas. El estudio funcional respiratorio debe efectuarse siempre que sea posible, pero en fases agudas puede infravalorar la función pulmonar real, ya que en esos momentos suelen existir zonas no ventiladas por la presencia de sangre aspirada.^{2,3,15,24,25}

RESUMEN

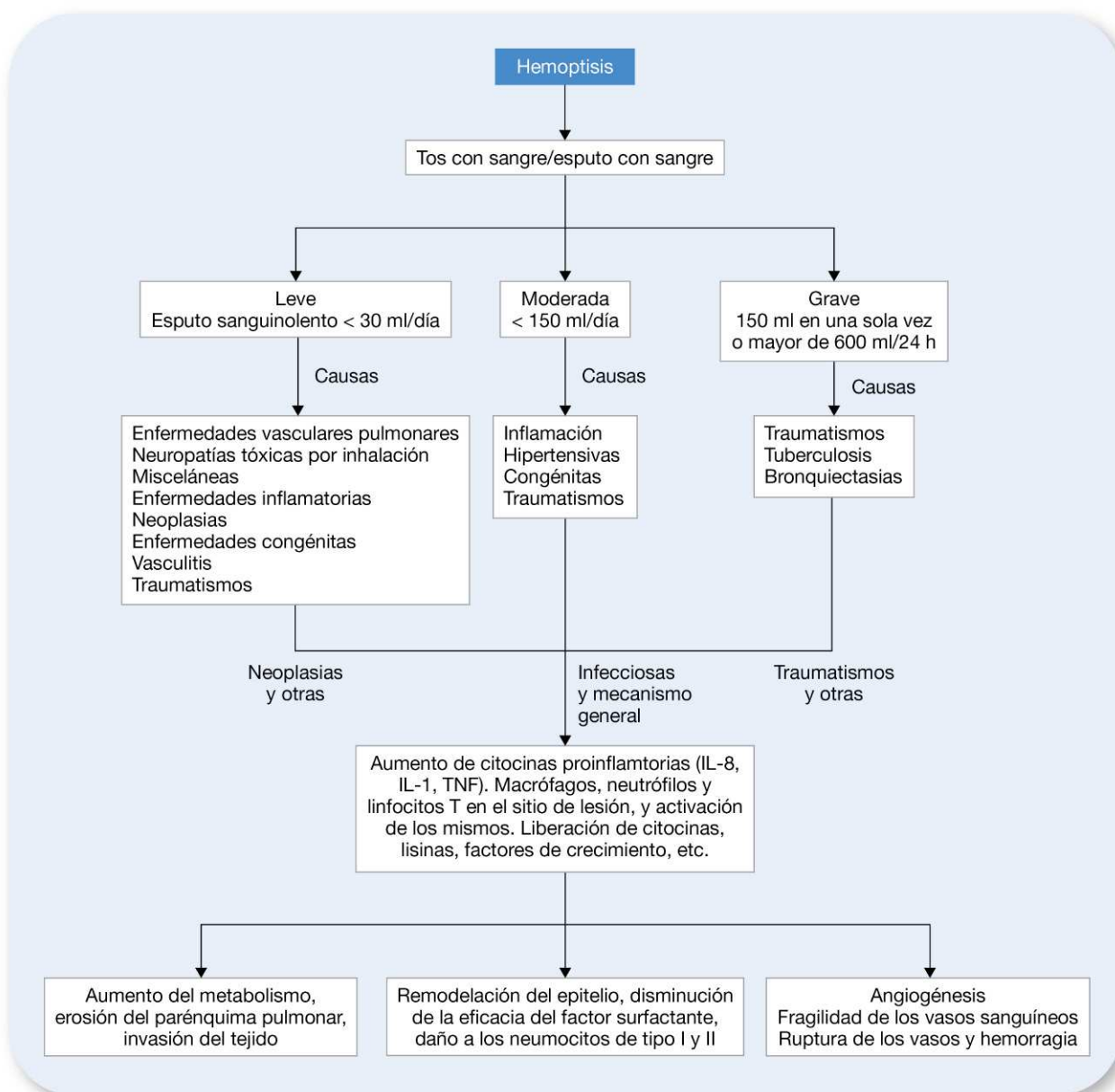
La hemoptisis es un síntoma de presentación de muchas enfermedades, puede suponer un problema agudo y potencialmente fatal. Tiene como rango de mortalidad entre el 7 y el 30% de los pacientes que la presentan.

La hemoptisis se define como la tos con sangre o esputo sanguinolento y, en función de la cantidad de sangre expectorada y/o en relación con el tiempo, se puede clasificar como:

1. **Leve:** < 30 ml/día.
2. **Moderada:** < 150 ml/día, no compromete la vida del paciente.
3. **Grave o masiva:** más de 150 ml en una sola vez o mayor de 600 ml en 24 h.

Las principales causas de hemoptisis son las neoplasias (28%), la bronquitis crónica (19,85%), las bronquiectasias (14,5%), las neumonías y abscesos pulmonares (11,5%), las enfermedades cardiovasculares (5%) y causas misceláneas (5%) iatrogénicas (5%) e idiopáticas (5-20%). La mayoría de las hemoptisis (90-95%) provienen de las arterias bronquiales y tienden a ser más significativas porque están expuestas a la presión sistémica. Un 5% se originan en las arterias pulmonares. Casi todas las causas de hemoptisis tienen un mecanismo de disrupción vascular de la tráquea o de los bronquios, y esto precede y puede provocar hemoptisis masiva.

Los procesos infeccioso-inflamatorios ocasionan un cambio en el parénquima pulmonar a causa de la infección, causando fibrosis y neovascularización (tortuosa), la misma infección causa ruptura de los vasos y con ello microhemorragias, que activan el reflejo de la tos (hemoptisis). Las neoplasias, por su gran necesidad metabólica y su gran cantidad de mitosis, necesitan mayor aporte sanguíneo, con lo que generan angiogénesis, además de que, con el crecimiento exponencial, el centro de la neoplasia se va necrosando y origina erosión del parénquima, además de la invasión.



MAPA CONCEPTUAL

Clasificación, etiología y fisiopatología de la hemoptisis.

Bibliografía

1. Kasper LD, Fauci A, Hauser LS, Longo LD, Jameson J, Loscalzo J. Harrison. Principios de medicina interna. 19.^a ed. Madrid: McGraw-Hill; 2016.
2. Garwood S, Strange Ch, Sahn SA. Massive hemoptysis. En: Parrillo JE, Dellinger RP, eds. Critical care medicine: Principles of diagnosis and management in the adult. 3.^a ed. Nueva York: Mosby Elsevier; 2008. p. 929-48.
3. Rich S. Pulmonary hypertension. En: Kasper LD, Braunwald E, Hauser LS, et al., eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16.^a ed. Nueva York: McGraw-Hill; 2006. p. 1403.
4. Ros-Lucasa JA, Malia-Alvarado D, Fernández-Suárez B, Sánchez Caro MD, Lorenzo Cruz M, Sánchez Gascón F. Hemoptisis: revisión de 70 casos. Emergencias 2006;18:87-93.
5. Arranz Arana L, Nogués Pérez A, Mendiola Ruiz R, Loyola Echániz F. Hemoptisis amenazante y arteria bronquial aberrante. An Pediatr (Barc) 2011;74(3):182-6.
6. Lee BR, Yu JY, Ban HJ, Oh IJ, Kim KS, Kwon YS, Kim YI, et al. Analysis of patients with hemoptysis in a tertiary referral hospital. Tuberc Respir Dis 2012;73:107-14.
7. Nogueiras Santás C. Hemoptisis. AMF 2011;7(2):100-2.
8. Corr P. Pulmonary artery aneurysm as a cause of massive hemoptysis: diagnosis and management. Case Reports in Radiology. 2011;2011:141563.
9. Sim J, Kim H, Lee H, Ahn K, Lee SI. Etiology of hemoptysis in children: a single institutional series of 40 cases. Allergy Asthma Immunol Res 2009;1(1):41-4.
10. Soares Pires F, Teixeira N, Coelho F, Damas C. Hemoptysis; etiology, evaluation and treatment in a university hospital. Rev Port Pneumol 2011;17(1):7-14.
11. García López P. Hemoptisis. Asociación de Neumología y Cirugía Torácica del Sur. Disponible en: www.neumosur.net/files/EB03-19%20hemoptisis.pdf [consultado el 29 de mayo de 2016].
12. Dvorkin MA, Cardinali DP, Iermoli RH, Best y Taylor. Bases fisiológicas de la práctica médica. 14.^a ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2010.
13. Pro E. Anatomía clínica. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2012.
14. Gutiérrez-Vázquez I. La Fisiopatología como base fundamental del diagnóstico clínico. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2011.
15. Brown III, CA. Raja AS. Hemoptysis. En: Marx JA, Hockberger RS, Walls RM, eds. Rosens's. Emergency Medicine. Concepts and Clinical Practice. Filadelfia: Elsevier Saunders; 2014. p. 203-5.
16. Karam Toumeh Ddir. Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento de Hemoptisis. México, D. F.: Instituto Mexicano del Seguro Social; 2010.
17. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC, Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional. 8.^a ed. Barcelona: Elsevier; 2010.
18. Kapur S, Louie BE. Hemoptysis and thoracic fungal infections. Surg Clin N Am 2010;90:985-1001.
19. Hugar BS, Jayanth SH, Girish Chandra YP, Udaya Shankar BS. Sudden death due to massive hemoptysis secondary to pulmonary tuberculosis. A case report, Journal of Forensic and Legal Medicine 2013;20(6):632-4.
20. Antin-Ozerkis D, Rubinowitz A, Evans J, Homer RJ, Matthay RA. Interstitial lung disease in the connective tissue diseases. Clin Chest Med 2012;33:123-49.
21. Griffith DE, Aksamit TR. Bronchiectasis and nontuberculous mycobacterial disease. Clin Chest Med 2012;33:283-95.
22. Hurt K, Simmonds NJ. SYMPOSIUM: Optimising Cystic Fibrosis Outcomes: Screening and Treating in 2013. Paediatric Respiratory Reviews 2012;13:200-5.
23. Desai H, Agrawal A. Pulmonary emergencies pneumonia. acute respiratory distress syndrome, lung abscess, and empyema. Med Clin North Am 2012;96(6):1127-48.
24. Kreit JW. Hemoptysis. En: Albert RK, Spiro SG, Jett JR, eds. Clinical respiratory medicine. 3.^a ed. Filadelfia: Elsevier Mosby; 2008. p. 311-6.
25. Lee YJ, Lee SM, Park JS, Yim JJ, Yang SCh, Kim YW, et al. The clinical implications of bronchoscopy in hemoptysis patients with no explainable lesions in computed tomography. Respir Med 2012;106(3):413-9.
26. Lordan JL, Gascoigne A, Corris PA. The pulmonary physician in critical care c Illustrative case 7: Assessment and management of massive haemoptysis. Thorax 2003;58:814-9.
27. Míguez González J, Varona Porres D, Soriano JA, Montero Fernández MA. Tumor fibroso solitario intrapulmonar asociado a hemoptisis: a propósito de un caso. Radiología 2012;54(2):182-6.
28. Yadav H, Peikert T. 30-year-old woman with dyspnea, cough, hemoptysis, and a cavitary lung lesion. Mayo Clin Proc 2013; 88(7):e65-70.
29. Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: Pathophysiology, diagnosis and treatment. Blood Reviews 2010;24:203-19.
30. Frankel SK, Schwarz MI. The pulmonary vasculitides. Am J Respir Crit Care Med 2012;186(3):216-24.
31. Peyrat E, Chabbert V, Escamilla R, Saada J, Degano B. Idiopathic hemoptysis in pregnant women: A distinct entity? Respir Med. 2007;101(10):2221-3.

Página deliberadamente en blanco

Vómito

Raul A. Uribe Olivares

INTRODUCCIÓN

Las náuseas y los vómitos constituyen un motivo muy frecuente de consulta en el ámbito de la atención primaria de salud, en los servicios de urgencias y en las consultas generales y de gastroenterología. Sus causas son muy variadas, tanto gastrointestinales como fuera del tracto gastrointestinal (TGI). Los costes derivados de estas patologías son importantes. Los vómitos que acompañan a la quimioterapia para el tratamiento del cáncer y aquellos que aparecen en el curso de un postoperatorio constituyen nuevos ejemplos de trastornos que, al prolongar la estancia hospitalaria, agravan el coste sanitario.¹

La mayoría de las personas experimentan náuseas y vómitos en algún momento de su vida, pero cuando estos síntomas se repiten con frecuencia pueden reducir de manera significativa la calidad de vida. La náusea crónica es un problema más desafiante con sus muchas y variadas causas posibles y con un número significativo de pacientes que permanecen sin diagnosticar a pesar de la extensa investigación.²

CONCEPTO

El vómito es un reflejo que permite al organismo librarse de toxinas o venenos ingeridos. Puede ser activado por estímulos humorales o neuronales, o ambos.³

Es importante diferenciar el vómito de:

- Las **náuseas**: se trata de una sensación física y psíquica desagradable que alude a la sensación inevitable de vomitar, sin que necesariamente se consiga; pueden ocurrir solas o pueden acompañarse de vómito (la expulsión forzada del contenido gástrico), dispepsia u otros síntomas gastrointestinales.⁴
- La **regurgitación**: propia de algunas enfermedades esofágicas (estenosis benignas o malignas, divertículos, acalasia, etc.), se define como la expulsión retrógrada de alimentos no digeridos.
- La **rumiación**, o mericismo: es propia de trastornos psicógenos y de lactantes, se trata de una forma de regurgitación que se da después de cada comida, en la que los alimentos son parcialmente vomitados y el resto normalmente deglutido.

- Las **arcadas**: se definen como contracciones rítmicas y violentas de la musculatura respiratoria que suelen acompañar al vómito.

BASES ANATOMOFISIOLÓGICAS

La función normal del TGI superior implica una estrecha interacción entre el intestino y el sistema nervioso central. La función motora del intestino se controla en tres niveles principales: el sistema nervioso simpático y parasimpático, las neuronas del sistema nervioso entérico (SNE), y las células musculares lisas (fig. 16-1).

El centro del vómito (CV) se encuentra en el bulbo raquídeo en la porción dorsal de la formación reticular lateral al tronco cerebral. Se excita directamente a partir de impulsos viscerales aferentes iniciados en el TGI y está regulado por quimiorreceptores localizados en el suelo del cuarto ventrículo, la zona gatillo quimiorreceptora (ZGQ), situada fuera de la barrera hematoencefálica, la cual se activa por medio de agonistas de la dopamina, mediante medicamentos (como los glucósidos de la digital y la nicotina) o toxinas (como las enterotoxinas del estafilococo), y por afecciones como la hipoxia, la uremia o la hipo-/hiperglucemia. Las células de la ZGQ poseen asimismo receptores de neurotransmisores como nora-drenalina, serotonina, ácido γ -aminobutírico (GABA) y sustancia P, que permiten el control neuronal. Esta ZGQ requiere que el CV se encuentre intacto (fig. 16-2).⁵

El CV también puede activarse sin necesidad de estímulo en la ZGQ, como en el caso de la cinetosis (que es la irritación no fisiológica del órgano vestibular que regula el equilibrio), en la sobredistensión gástrica o del intestino (obstrucción), en el vaciamiento gástrico prolongado y en caso de inflamación de los órganos intraabdominales.⁶

Ciertas aferencias vagales del TGI activan también el CV en caso de que se produzca alguna de las siguientes situaciones:⁵

- Dilatación excesiva del estómago o daño a la mucosa gástrica (p. ej., por consumo de alcohol).
- Vaciamiento gástrico retardado debido al estímulo de las vías eferentes vegetativas (provenientes incluso

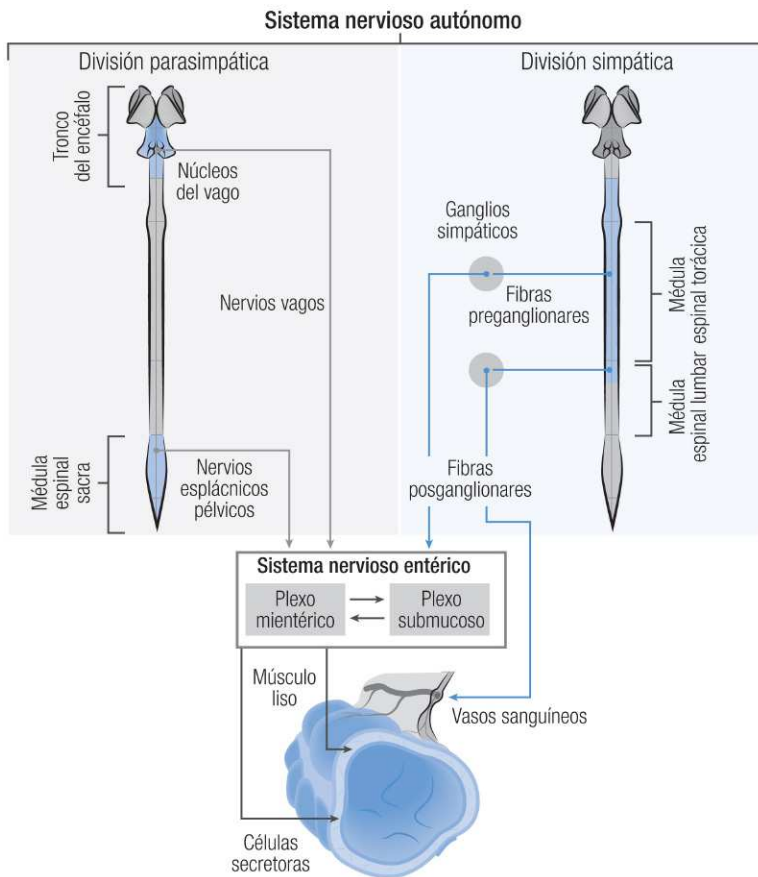


FIGURA 16-1

Control nervioso del tracto gastrointestinal. Sistemas simpático, parasimpático y entérico. (Tomado de Mulroney SE, Myers AK, eds. *Netter. Fundamentos de fisiología*. 2.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2012.)

del CV), ingesta de alimentos de difícil digestión, y bloqueo de la salida del estómago (estenosis pilórica, tumor) o del intestino (atresia, enfermedad de Hirschsprung, íleon, etc.).

- Ensanchamiento e inflamación del peritoneo, de la vía biliar, del páncreas, de la vía urinaria y del intestino.

Por último, existen también aferencias viscerales provenientes del corazón que pueden causar náuseas y vómito. El vómito psicógeno ataca principalmente a las mujeres jóvenes no embarazadas, con conflictos sexuales o del entorno familiar, con la pérdida del afecto familiar, etc. Se puede inducir el vómito introduciendo los dedos en la garganta (vías aferentes de los sensores de contacto en la faringe). El abuso de esta técnica es común entre los pacientes bulímicos.⁵

Estudios de la enfermedad de movimiento en los seres humanos indican cómo algunas de las interacciones fisiológicas pueden causar náuseas.^{6,7} En un informe, por ejemplo, la actividad mioeléctrica gástrica y las respuestas neuroendocrinas endógenas se compararon en sujetos con y sin el mareo provocado por convección (inducida por la rotación de un tambor con rayas verticales blancas y negras alrededor de sujetos sentados estáticos). Trece sujetos desarrollaron taquigastria (un aumento en el ritmo de la onda lenta gástrica) y la enfermedad de

movimiento durante la convección, mientras que nueve mantuvieron ritmos gástricos normales y permanecieron libres de síntomas. Las náuseas aparecieron en minutos y eran proporcionales al grado de taquigastria. En los sujetos que desarrollaron náuseas y taquiarritmias gástricas hubo un aumento anticipatorio en el cortisol plasmático y la endorfina β ; las concentraciones de adrenalina y noradrenalina endógenas también se incrementaron en estos casos.⁶

El vómito es un reflejo que permite al organismo librarse de toxinas o venenos ingeridos. Puede ser activado por estímulos humorales o neuronales, o ambos.⁸ Existen múltiples vías aferentes y eferentes que inducen el vómito; los siguientes son los principales componentes de estas vías:

- El área postrema en el suelo del cuarto ventrículo, que contiene la ZGQ, que es sensible a muchos factores humorales, incluyendo neurotransmisores, péptidos, fármacos y toxinas.⁹
- Un área en la médula conocida como «núcleo del tracto solitario» (NTS), que puede servir como un generador central de patrones para los vómitos; la información de factores humorales a través del área postrema y de aferencias viscerales a través del nervio vago puede converger en este sitio.¹⁰

- El generador central de patrones presumiblemente estimula a los distintos núcleos motores para provocar la excitación y la inhibición secuencial que controla el reflejo del vómito.¹¹

Los nervios aferentes vagales que proceden del TGI hacen sinapsis en el NTS. A partir de ahí, algunas neuronas se extienden al área postrema; otras neuronas del NTS ascienden a los núcleos paraventricular del hipotálamo y las regiones límbicas y corticales, donde los acontecimientos electromecánicos gástricos se perciben como sensaciones o síntomas como náuseas o molestias normales. Las neuronas aferentes simpáticas que hacen sinapsis en la médula espinal regulan los estímulos nociceptivos y después ascienden a los núcleos del tallo cerebral y del hipotálamo, donde la vasopresina (hormona antidiurética) y el factor liberador de corticotropina pueden ser liberados⁸ (v. fig. 16-2).

Al vomitar, el diafragma está fijo en posición inspiratoria y los músculos abdominales se contraen rápidamente. Como al mismo tiempo se contraen el duodeno y los esfínteres esofágicos se relajan, el contenido gástrico es expulsado hacia fuera por la elevada presión sobre el estómago.⁵

Estudios de vómitos en perros revelan que el contenido gástrico es expulsado como resultado de la relajación gástrica y del esfínter esofágico inferior, la contracción retrógrada en el intestino delgado proximal y el antro, la contracción del músculo abdominal, y la contracción cricofaríngea inicial seguida de segundos de relajación antes de los

vómitos.¹¹ Las arcadas se producen cuando la glotis se cierra y los músculos respiratorios contrarrestan la contracción de los músculos abdominales para evitar la expulsión del contenido gástrico.^{10,11}

Una vez que el CV ha recibido los estímulos suficientes y se ha iniciado el acto de vomitar, los primeros efectos son:¹²

1. Una inspiración profunda.
2. El ascenso del hueso hioides y de la faringe para mantener abierto el esfínter esofágico superior.
3. El cierre de la glotis para evitar el paso del vómito a los pulmones.
4. La elevación del paladar blando para cerrar la entrada posterior de las fosas nasales.

A continuación se produce una poderosa contracción descendente del diafragma y una contracción simultánea de los músculos de la pared abdominal, con el objeto de comprimir el estómago entre el diafragma y los músculos abdominales y aumentar así mucho la presión intragástrica; por último, el esfínter esofágico inferior se relaja por completo, lo cual permite la expulsión del contenido gástrico hacia arriba a través del esófago.⁸⁻¹²

La emesis tiene su origen en diversos mecanismos fisiológicos que responden a la estimulación del sistema nervioso central y periférico, el vómito es el resultado de una serie de actividades motoras en el pecho y el abdomen. Esta estimulación motora ocurre debido a la estimulación del CV, que está compuesto por dos unidades separadas: la ZGQ y el CV. Este centro no es más que grupos neuronales localizados de modo disperso en la médula y activados en secuencia por el generador central.⁸ El área postrema, o gatillo, es un área con abundantes receptores opioides, muscarínicos, dopaminérgicos D₂ y serotoninérgicos, y que se posiciona anatómicamente para la detección de moléculas en la sangre, que sirven de estímulo para la emesis.⁹

Existen dos rutas para la emesis, la «primaria», como así la designaremos, está dada por las células enterocromafines del intestino, que constituyen una de las grandes reservas corporales del neurotransmisor conocido como «serotonina». Cuando las células enterocromafines resultan dañadas o destruidas liberan serotonina (5-hidroxitriptamina [5-HT]), la cual entonces se une con los receptores de serotonina de tipo 3 (5-HT₃) ubicados en los nervios aferentes vagales, provocando impulsos estimuladores al centro emético. La ruta emética secundaria es aquella donde la serotonina liberada en el TGI puede también viajar a través del torrente sanguíneo hasta el cerebro y activar los receptores centrales de 5-HT₃ en la ZGQ.¹³

FISIOPATOLOGÍA

El vómito es el medio por el que el tramo alto del tubo digestivo se libera de su contenido cuando una de sus regiones se irrita o distiende en exceso, o cuando se encuentra hiperexcitable; la irritación es un estímulo

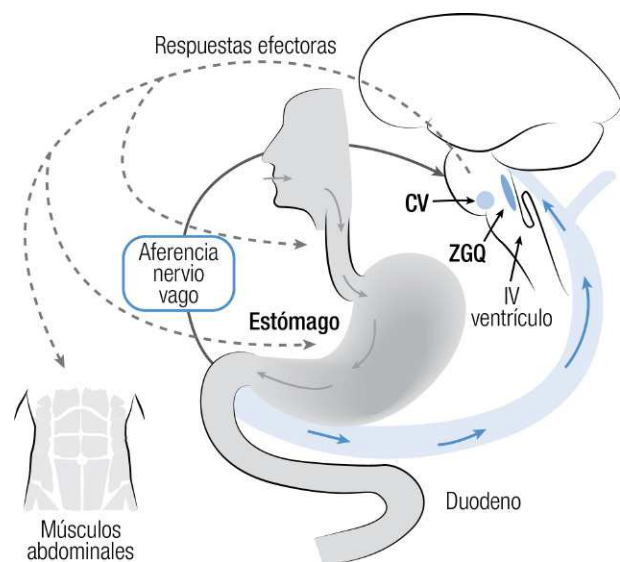


FIGURA 16-2

Representación esquemática del centro del vómito (CV), la zona gatillo quimiorreceptora (ZGQ), y sus aferencias y eferencias. Las flechas discontinuas representan las eferencias; la flecha continua, las aferencias; las flechas grises, las sustancias capaces de desencadenar náuseas y vómitos (medicamentos, toxinas, venenos, etc.), y las flechas azules, las sustancias que son absorbidas en el tracto gastrointestinal y que pueden estimular la ZGQ y/o el CV.

muy potente para el vómito. Las señales sensitivas que inician el vómito proceden sobre todo de la faringe, el esófago, el estómago y la primera porción del duodeno.¹⁰

¿Cómo se activa esta zona y por qué?

Estudios recientes apuntan a la importancia de la exposición de la ZGQ a una variedad de neurotransmisores en el TGI que tienen aferentes al CV y que se conocen como «mediadores de náuseas y vómitos».¹³ Dentro de estos se encuentra la 5-HT, que interviene en este proceso aumentando la contractibilidad intestinal y la motilidad, pero, si es liberada en la sangre en una proporción mayor de la que las plaquetas puedan absorber, causará la activación de los receptores de 5-HT₃ de la ZGQ, que estimularán el vómito, sin olvidarnos de que la 5-HT₃ también activa los músculos que se usan para la alimentación, así como también es causante de dismotilidad; en sí, la 5-HT₃ es liberada por los mastocitos cuando son detectados cambios en el músculo liso intestinal y la presencia de agentes dañinos. La 5-HT₃ posee dos funciones principales: neurotransmisor del SNE y como molécula iniciadora de la transducción sensorial de la mucosa;¹⁴ por otra parte, la dopamina activa los receptores D₂, los cuales inhiben la adenilciclasa; la 5-HT₃, que es liberada por los mastocitos, estimula los receptores H₁ generando efectos de vasoconstricción, cambios en la permeabilidad de la membrana y la iniciación de la respuesta inflamatoria, entre otros, estimula la producción de prostaglandinas que modulan la respuesta inmunológica y el GABA (fig. 16-3).¹⁵

El CV recibe muchos aportes excitatorios provenientes de las terminaciones nerviosas de las fibras sensoriales vagales en el TGI, de los laberintos a través de los núcleos vestibulares, de los centros más altos de la corteza, de la ZGQ y de los receptores de presión intracraneal.

No podemos dejar de lado el mecanismo de irritación o distensión del estómago o el duodeno, que constituye el estímulo más intenso del vómito. Los impulsos aferentes viajan por los sistemas nerviosos simpático y parasimpático hasta el CV, luego son transmitidos al tubo digestivo alto por los pares craneales V, VII, IX y X, y a los músculos abdominales y al diafragma por los nervios raquídeos.¹⁶

Las causas que pueden producir náuseas y/o vómitos se resumen en el cuadro 16-1.

¿El vómito es malo?

Si se observa con cuidado el proceso de la emesis y por quién es desencadenado, concluiremos que la emesis es un proceso de origen neurohumoral, que, como tal, está orientado a proteger al organismo y defenderlo de los agentes agresores.

¿El vómito se debe suspender?

Se debe atender la causa que lo genera y tomar medidas que restablezcan la homeostasis del organismo.

154

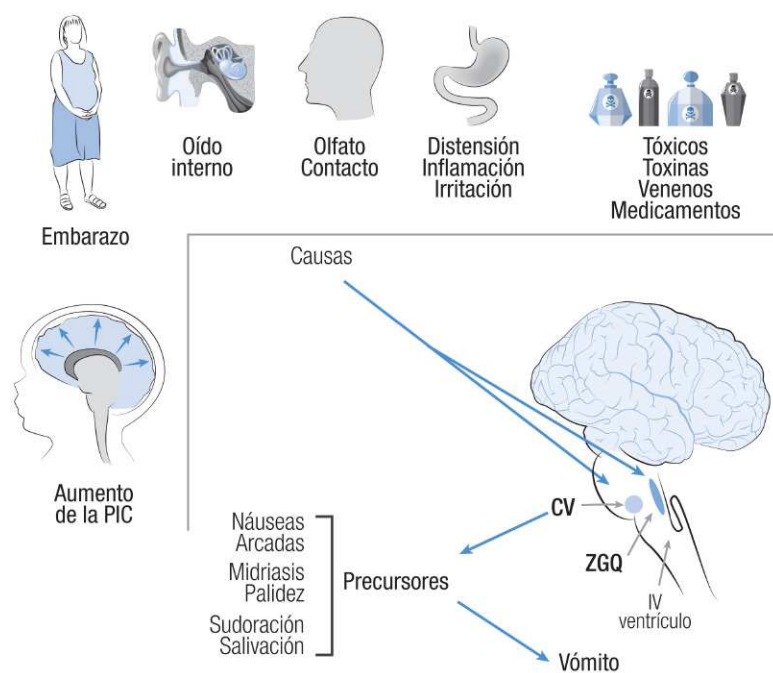


FIGURA 16-3

El vómito con sus precusores, es decir, las náuseas, las arcadas y la actividad autonómica, como palidez, secreción salival, sudoración y midriasis. Se señalan algunas de sus causas más comunes. CV, centro del vómito; PIC, presión intracraneal; ZGQ, zona gatillo quimiorreceptora.

CUADRO 16-1 POSIBLES CAUSAS DE NÁUSEAS Y VÓMITOS**Trastornos del sistema nervioso central**

Por aumento de la presión intracraneal:

- Neoplasia
- Hidrocefalia
- Meningitis
- Encefalitis

Por trastornos laberínticos:

- Laberintitis
- Enfermedad de Ménière

Fármacos y sustancias químicas

Etanol
Cannabinoides
Morfina
Teofilina
Quimioterapia

Procesos abdominales quirúrgicos

Oclusión intestinal
Peritonitis
Colecistitis
Apendicitis

Procesos abdominales no quirúrgicos

Gastroenteritis
Úlcera gástrica y duodenal

Hepatitis
Pancreatitis

Trastornos psicógenos

Anorexia
Bulimia

Embarazo

Emesis gravídica banal
Hiperemesis gravídica
Eclampsia

Enfermedades infecciosas

Sepsis

Trastornos urológicos

Cólicos nefríticos
Obstrucción de la vía urinaria

Trastornos cardiológicos

Infarto agudo de miocardio
Insuficiencia cardíaca congestiva

Trastornos metabólicos o endocrinos

Insuficiencia suprarrenal
Hipertiroidismo
Cetoacidosis diabética
Alteraciones electrolíticas
Uremia

¿Cuáles son las consecuencias del vómito?

Las consecuencias del vómito crónico se derivan de un déficit en la ingesta de alimentos (desnutrición) y de la pérdida de los jugos gástricos, proceso por el cual también se pierden la saliva tragada, los líquidos ingeridos y, en algunos casos, incluso las secreciones intestinales.⁵ Los vómitos pueden tener complicaciones importantes, la más habitual es la metabólica derivada de la pérdida de agua y electrolitos (Cl^- , H^+ , Na^+ y K^+). Se suele producir alcalosis metabólica hipoclorémica e hiperpotasémica. El mecanismo es el siguiente:¹³⁻¹⁵

1. Se pierde sodio y el mecanismo compensador es la disminución de volumen extracelular, lo que origina:
 - a. Un aumento de bicarbonato plasmático que supera la capacidad de reabsorción renal, se produce un incremento de su eliminación por la orina en forma de bicarbonato sódico, lo que aumenta la depleción de sodio.
 - b. Una activación del sistema renina-angiotensina-alдостерона, que estimula las pérdidas de potasio, al intercambiarlo por sodio en el túbulo distal.
2. Esta pérdida de sodio y agua junto con la pérdida de nutrientes condicionada por los vómitos aumenta la pérdida de peso.

Otras complicaciones son:¹²⁻¹⁶

- **Aspiración pulmonar:** en pacientes con disminución del nivel de conciencia (alteraciones del SNC, traumatismos craneoencefálicos, accidentes cerebrovasculares, intoxicaciones medicamentosas o, con mucha frecuencia, como complicación durante la anestesia general). Conviene recordar que las consecuencias de la aspiración no se deben únicamente a la aspiración de microorganismos característicamente gramnegativos, sino también al hecho de que se puede inducir laringoespasma, broncoespasma y neumonitis química.
- **Síndrome de Mallory-Weiss:** se caracteriza por hemorragia digestiva alta secundaria a laceraciones en el esófago distal y la región subcardial, a su vez secundarias a vómitos copiosos o arcadas repetidas. Se describe en alcohólicos así como en situaciones que supongan un aumento importante de la presión intragástrica: crisis epilépticas, accesos de tos, traumatismos abdominales, estreñimiento pertinaz. Para muchos, estas laceraciones de la mucosa son el estadio inicial de otras patologías más graves como el hematoma intramural, la disección o el síndrome de Boerhaave.
- **Síndrome de Boerhaave:** característicamente presenta dolor epigástrico severo, cianosis, derrame pleural izquierdo (líquido pleural con amilasa elevada y pH ácido) y enfisema subcutáneo o mediastínico.

Su único tratamiento es quirúrgico y su mortalidad es elevada.

- **Esofagitis péptica:** pueden darse desde formas inflamatorias leves hasta ulceradas y se relaciona habitualmente con vómitos de repetición.

Etiología

Las características del vómito pueden orientarnos sobre su causa:

- **Latencia entre el vómito y la última comida:** podemos dividir los vómitos en tres grupos temporales:
 - Los vómitos durante o inmediatamente después de las comidas sugieren origen psicógeno o, en su defecto, una úlcera en el canal pilórico.
 - Los vómitos más de 1 h después de las comidas sugieren obstrucción del vaciamiento gástrico o alteración de la motilidad gastroduodenal (posvagitomía y, más frecuentemente, neuropatía diabética).
 - Los vómitos matutinos son indicativos de embarazo, uremia, alcoholismo, aumento de presión intracraneal o poscirugía gástrica.
- **Contenido del vómito:** en la [tabla 16-1](#) se realiza una aproximación clínica en función de los distintos contenidos del vómito.
- **Olor del vómito:** el olor penetrante con características ácidas delata un origen gástrico, a diferencia del de origen esofágico (acalasia, diverticulosis). La existencia de olor fecal nos propone una cuádruple disyuntiva: obstrucción intestinal, fístula gastrocólica, isquemia intestinal u obstrucción pilórica (proliferación bacteriana).
- **Tiempo de evolución:** el tiempo de evolución del vómito es un hecho fundamental que debemos recoger en la historia del paciente y nos puede dar una

TABLA 16-1 Probable origen del vómito en función de su contenido

Contenido	Origen probable
Alimentario	Alteración del vaciamiento gástrico (orgánica o funcional)
Bilis	Vómitos de repetición Obstrucción por debajo de la ampolla de Vater
Sangre	Cirugía gástrica Lesión hemorrágica benigna o maligna del tracto digestivo alto
Moco	Inflamación, gestación, gastritis crónica y rinoфаринgitis con abundante secreción
Pus	Abscesos extradigestivos fistulizados o, más raramente, gastritis flemmonosa
Cuerpo extraño	Cálculos (fístula colecistoduodenal) Parásitos (<i>Taenia</i> , <i>Giardia</i> , <i>Strongyloides</i>) Cuerpos deglutidos

TABLA 16-2 Probable origen del vómito en función del tiempo de evolución

Tiempo de evolución	Origen probable
Agudo (horas o días)	Gastroenteritis aguda Intoxicación por medicamentos, toxinas, venenos o infecciones Embarazo Otros: • Obstrucción intestinal • Enfermedad ulcerosa • Colecistitis aguda • Infarto agudo de miocardio, etc.
Crónico (semanas a meses)	Pseudooclusión digestiva Neoplasia gástrica y/o pancreática Patología intracraneal Alteración de la motilidad intestinal (lesión simpática, enteropatía diabética, etc.)

poderosa orientación hacia la etiología del síntoma. En la [tabla 16-2](#) se desarrollan algunos de los orígenes más frecuentes del vómito en nuestro medio.

Nuevos hallazgos muestran que las células intersticiales de Cajal (ICC, *interstitial cajal cells*) se han reducido o tienen cambios ultraestructurales en pacientes con náuseas y vómitos crónicos que mantienen el vaciado gástrico normal, lo que se ha denominado «ICCPatía». También se observaron anomalías de las ondas lentas gástricas.^{17,18}

Otras formas muy especiales de náuseas y vómitos se dan en los pacientes que reciben tratamiento con radiación, quimioterapia, los sometidos a cirugía abdominal, en el embarazo y en la intoxicación con cannabis.¹⁹⁻²³

RESUMEN

Las náuseas y los vómitos constituyen un motivo muy frecuente de consulta en el ámbito de la atención primaria de salud, en los servicios de urgencias y en las consultas generales y de gastroenterología. Sus causas son muy variadas, tanto gastrointestinales como fuera del TGI. Los costes derivados de esta patología son importantes. La mayoría de las personas experimentan náuseas y vómitos en algún momento de su vida, pero cuando estos síntomas se repiten con frecuencia pueden reducir de manera significativa la calidad de vida. La náusea crónica es un problema más desafiante con sus muchas y variadas causas posibles.

El **vómito** es un reflejo que permite al organismo librarse de toxinas o venenos ingeridos. Puede ser activado por estímulos humores o neuronales, o ambos.

Es importante diferenciar el vómito de:

- La **náusea**, que es una sensación física y psíquica desagradable que alude a la sensación inevitable de vomitar, sin que necesariamente se consiga; puede

ocurrir sola o puede acompañarse de vómito (expulsión forzada del contenido gástrico), dispepsia u otros síntomas gastrointestinales.

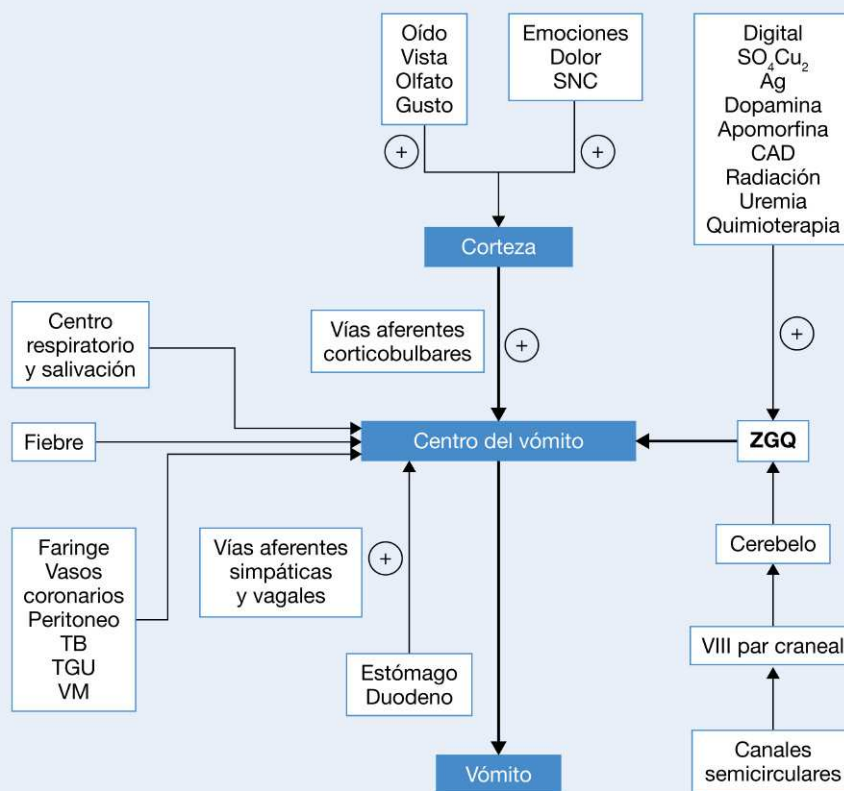
- La **regurgitación**, propia de algunas enfermedades esofágicas (estenosis benignas o malignas, divertículos, acalasia, etc.), se define como la expulsión retrógrada de alimentos no digeridos.
- La **rumiación**, o mericismo, que es propia de trastornos psicógenos y de lactantes, se trata de una forma de regurgitación que se da después de cada comida en que los alimentos son parcialmente vomitados y el resto normalmente deglutido.
- Las **arcadas**, que se definen como contracciones rítmicas y violentas de la musculatura respiratoria que suelen acompañar al vómito.

El CV se encuentra en el bulbo raquídeo en la porción dorsal de la formación reticular lateral al tronco cerebral. Se excita directamente a partir de impulsos viscerales aferentes iniciados en el TGI y está regulado por quimiorreceptores localizados en el suelo del cuarto ventrículo, la ZGQ, situada fuera de la barrera hematoencefálica, la cual se activa por medio de agonistas de la dopamina, mediante medicamentos (como los glucósidos de la

digital y la nicotina) o toxinas (como las enterotoxinas del estafilococo), y por afecciones como la hipoxia, la uremia o la hipo-/hiperglucemia.

El vómito es el medio por el que el tramo alto del tubo digestivo se libera de su contenido cuando una de sus regiones se irrita o distiende en exceso o cuando se encuentra hiperexcitable; la irritación es un estímulo muy potente para el vómito. Las señales sensitivas que inician el vómito proceden sobre todo de la faringe, el esófago, el estómago y la primera porción del duodeno.

Las consecuencias del vómito crónico se derivan de un déficit en la ingesta de alimentos (desnutrición) y de la pérdida de los jugos gástricos, proceso por el cual también se pierden la saliva tragada, los líquidos ingeridos y, en algunos casos, incluso las secreciones intestinales. Los vómitos pueden tener complicaciones importantes, la más habitual es la metabólica derivada de la pérdida de agua y electrolitos (Cl^- , H^+ , Na^+ y K^+). Se suele producir alcalosis metabólica hipoclorémica e hiperpotasémica. Otras complicaciones son la aspiración pulmonar, el síndrome de Mallory-Weiss, el síndrome de Boerhaave y la esofagitis péptica.



MAPA CONCEPTUAL

Fisiopatología del vómito. Ag, plata; CAD, cetoacidosis diabética; SNC, sistema nervioso central; SO_4Cu_2 , sulfato de cobre; TB, tracto biliar; TGU, tracto genitourinario; VM, vasos mesentéricos; ZGQ, zona gatillo quimiorreceptora.

Bibliografía

1. Montoro MA, Lera I, Ducons J. Náuseas y vómitos. En: Montoro MA, García Pagán JC, eds. Problemas comunes en la práctica clínica – gastroenterología y hepatología. 2.ª ed. Madrid: Jarpooy Editores; 2012.
2. Metz A. Nausea and vomiting in adult. A diagnostic approach. *Austr Fam Phys* 2007;36(9):688-92.
3. Carpenter DO. Neural mechanisms of emesis. *Can J Physiol Pharmacol* 1990;68:230.
4. Hasler WL, Chey WD. Nausea and vomiting. *Gastroenterology* 2003;125:1860.
5. Silvernagl S, Lang F. Fisiopatología. Texto y atlas. 3.ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2009.
6. Koch KL, Stern RM, Vasey MW, et al. Neuroendocrine and gastric myoelectrical responses to illusory self-motion in humans. *Am J Physiol* 1990;258:E304.
7. Xu LH, Koch KL, Summy-Long J, et al. Hypothalamic and gastric myoelectrical responses duringvection-induced nausea in healthy Chinese subjects. *Am J Physiol* 1993;265:E578.
8. Carpenter DO. Neural mechanisms of emesis. *Can J Physiol Pharmacol* 1990;68:230.
9. Miller AD, Leslie RA. The area postrema and vomiting. *Front Neuroendocrinology* 1994;15(4):301-20.
10. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, et al. Functional gastrointestinal disorders. En: Drossman DA, ed. Rome III, The Functional Gastrointestinal Disorders. 3.ª ed. McLean: Degnon Associates; 2006.
11. Lang IM, Sarna SK, Dodds WJ. Pharyngeal, esophageal, and proximal gastric responses associated with vomiting. *Am J Physiol* 1993;265:G963. 1993.
12. Scorza K, Williams A, Shaw J. Evaluation of nausea and vomiting. *Am Fam Physician* 2007;76:76-84. 2007.
13. Anderson WD, Strayer SM. Evaluation of nausea and vomiting in adults: A case-based approach. *Am Fam Physician* 2013;88(6):371-9.
14. Abdo FJM. Trastornos funcionales digestivos. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2011;74(4):229-33.
15. Díaz-Muñoz MD, Osma-García IC, Fresno M, Iñiguez MA. Involvement of PGE2 and the cAMP signaling pathway in the up-regulation of COX-2 and mPGES-1 expression in LPS-activated macrophages. *Biochem J* 2012;443:451-61.
16. Salgado BM. El diprivan como reductor de la incidencia de vómitos en niños amigdalectomizados. *Rev Ciencias Médicas* 2005;9(3):16.
17. Angeli TR, Cheng LK, Du P, et al. Loss of interstitial cells of Cajal and patterns of gastric dysrhythmia in patients with chronic unexplained nausea and vomiting. *Nat Rev Gastroenterol* 2015;149(1):56-66.e5.
18. Bashashati M, McCallum. Is "ICC-opathy" present in gastroparesis-like syndrome? *Gastroenterol Hepatol* 2015;12(7):375-6.
19. Mulén Nápoles BM, Torres Babie P, Ropero Toirac RJ. Bases fisiológicas y tratamiento de la emesis inducida por radiaciones. *Rev Cubana Med* 2002;41(5):289-96.
20. Apfel CC, Korttila K, Abdalla M, et al. A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2004;350:2441.
21. Sullivan S. Cannabinoid hyperemesis. *Can J Gastroenterol* 2010;24:284.
22. Olden KW, Chepyala P. Functional nausea and vomiting. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008;5:202.
23. Koch KL. Gastrintestinal factors in nausea and vomiting of pregnancy. *Am J Gynecol* 2002;186:S198-203.

Diarrea

Raul A. Uribe Olivares

INTRODUCCIÓN

En todo el mundo, la diarrea afecta a millones de individuos y provoca miles de pérdidas en todas las edades, especialmente en los niños (fig. 17-1) y los ancianos; la pobreza, el hacinamiento y el agua contaminada son factores indispensables para la propagación de la enfermedad en el ser humano. Aunque la incidencia de la diarrea es muy baja en los países desarrollados, esta enfermedad se establece como una de las dos razones más comunes de visitas al médico, muy común a su vez en los pacientes geriátricos. La diarrea de naturaleza crónica se ha vuelto muy difícil de abordar y, con ello, el tratamiento se vuelve un dilema para el personal médico y puede resultar muy complejo.^{1,2}

Es muy importante recalcar el hecho de que casi todas las muertes pueden ser evitadas con un adecuado reemplazo de líquidos, debido a esto, es importante conocer los mecanismos que producen la diarrea y entenderlos para

darle un mejor tratamiento. Algunas de las estrategias de prevención, tales como la mejora de las prácticas de higiene básicas y el saneamiento, nos ayudarían a combatirla, pero otras, como las vacunas, se beneficiarían enormemente de una mayor comprensión a nivel global de las enfermedades diarreicas de tipo infeccioso.¹⁻³

CONCEPTO

La diarrea puede ser definida como el aumento en la frecuencia de las deposiciones, la presencia de heces más líquidas o un aumento en el volumen de estas. De manera más objetiva, se define como una pérdida superior a 400 ml en 24 h (tres o más deposiciones líquidas en 1 día) y, en los niños menores de 2 años, superior a 10 ml/kg en 24 h; a menudo pueden presentar como complicaciones desde la deshidratación hasta la malnutrición grave.⁴⁻⁷

159

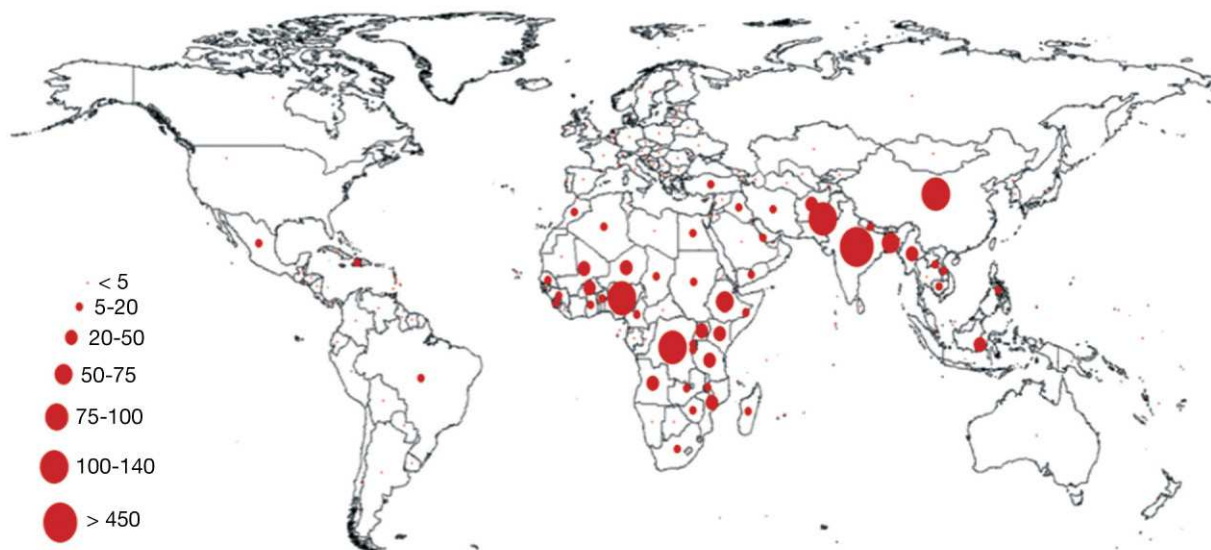


FIGURA 17-1

Distribución de muertes (en millones) causadas por la diarrea en niños menores de 5 años durante el año 2000. Aunque la mortalidad global ha disminuido de 4,6 millones de muertes en la década de los ochenta a una cifra de 1,6-2,1 millones en años recientes, la mayoría de esas muertes ocurren en niños menores de 5 años en países en desarrollo. (Tomado de Petri W, Miller M, Binder H, Levine M. Enteric infections, diarrhea, and their impact on function and development. *J Clin Invest* 2008;118[4]:1277-90).

La consistencia se define como la relación de agua fecal con la capacidad de retención de agua de los sólidos insolubles fecales, que se componen de la masa bacteriana y la fibra dietética. Debido a que es difícil medir la consistencia de las heces, ya que estas se componen predominantemente (del 60 al 85%) de agua, el peso de las heces se convierte en un sustituto razonable de la consistencia.⁸

Clasificación

De acuerdo con la duración de las deposiciones, la diarrea se clasifica en aguda, si es ≤ 14 días; persistente, si es > 14 días pero < 29 días, y crónica, si es > 30 días.

De acuerdo con el grado de deshidratación, la diarrea se clasifica en leve, moderada o grave.

De acuerdo con su etiología, la diarrea se clasifica en bacteriana, viral, parasitaria o tóxica.^{7,9}

Puede darse una clasificación más precisa en cuanto a su tipo de alteración y fisiopatología.^{4,7,9,10}

- Acuosa:
 - Osmótica (disminución de la absorción de nutrientes).
 - Secretora (aumento de la secreción de líquidos).
- Exudativa (inflamación de la mucosa intestinal).
- Motora (alteración de la motilidad).

BASES ANATOMOFISIOLÓGICAS

160 Superficie de absorción

El intestino constituye una gran superficie de absorción de agua, electrolitos y otros nutrientes. Al igual que los

demás segmentos del tubo digestivo, la pared del intestino delgado está compuesta, del exterior al interior, por cinco capas: 1) la serosa; 2) la muscular, formada por dos capas de fibras musculares lisas, una externa longitudinal y otra interna circular; 3) la submucosa, formada por tejido conjuntivo denso que contiene células dispersas, así como por las glándulas de Brunner en el duodeno; 4) la *muscularis mucosae*, que está constituida por una capa delgada de fibras musculares, y 5) la mucosa, formada por un epitelio de una sola capa que recubre un tejido conjuntivo denominado «lámina propia». Es en la mucosa donde se ubican los principales mecanismos que controlan la absorción del agua y los electrolitos^{4,11,12} (fig. 17-2).

El intestino posee una superficie de absorción que se multiplica por varios sistemas: las válvulas conniventes, las vellosidades y las microvellosidades. Las válvulas conniventes o pliegues del Kerckring son repliegues transversales de la submucosa recubierta por la *muscularis mucosae* y la mucosa. Miden hasta 1 cm de diámetro, lo que las hace visibles macroscópicamente, y el intestino delgado tiene alrededor de 1.000 millones en su conjunto. El área de la superficie luminal de la mucosa del intestino delgado se aumenta 600 veces por la presencia de estos pliegues, las vellosidades y las microvellosidades. Las vellosidades intestinales son proyecciones de la mucosa en forma de dedos de guante u hojas, cada una de ellas tiene un vaso linfático que se comunica con los vasos linfáticos de la mucosa y que se agrandan para formar un seno pequeño cubierto por células endoteliales; entre el epitelio y el seno central se encuentra una red de vasos sanguíneos. Cada vellosidad intestinal está recubierta

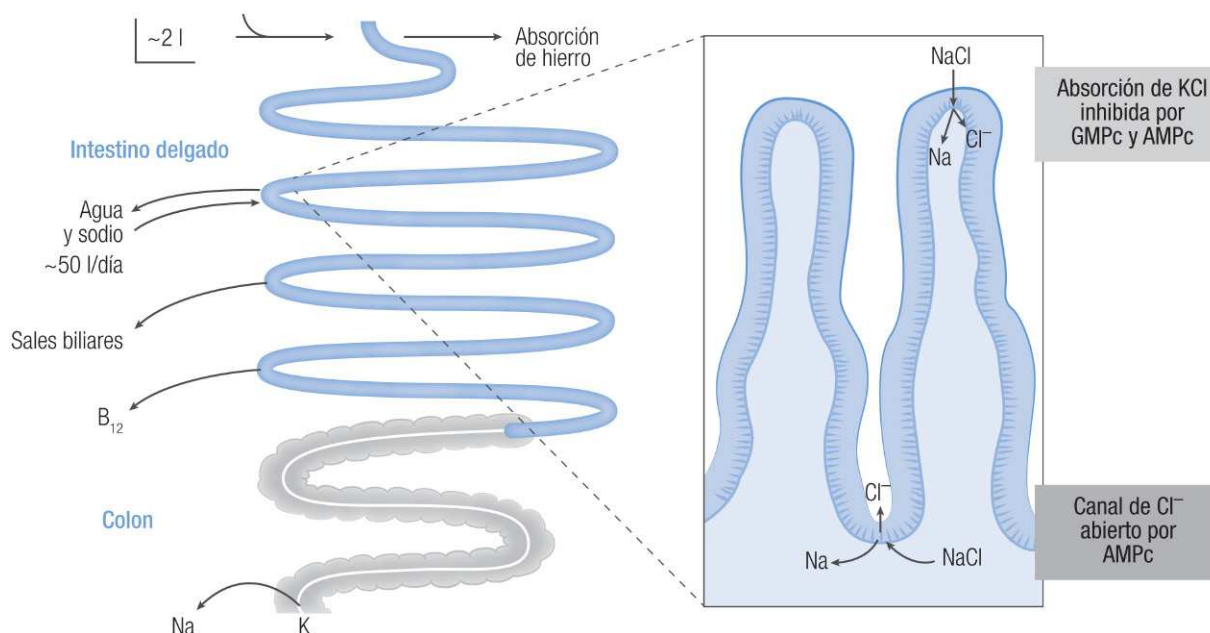
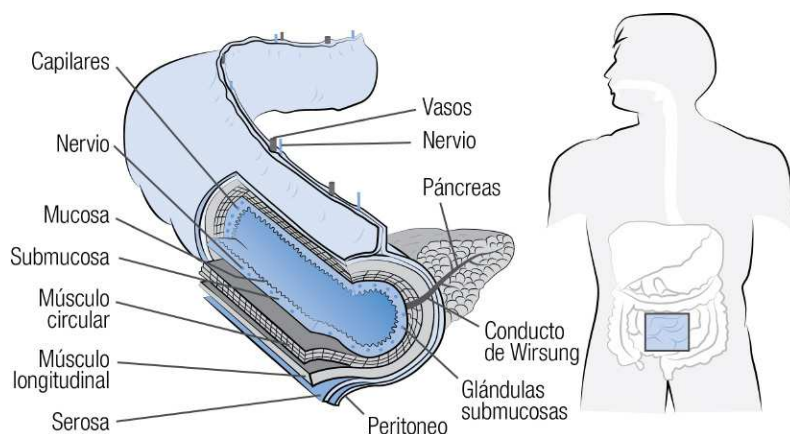


FIGURA 17-2

Fisiología del intestino delgado en la que se muestran las zonas de absorción apical del enterocito (microvellosidades) y la zona de secreción basal del enterocito (criptas).

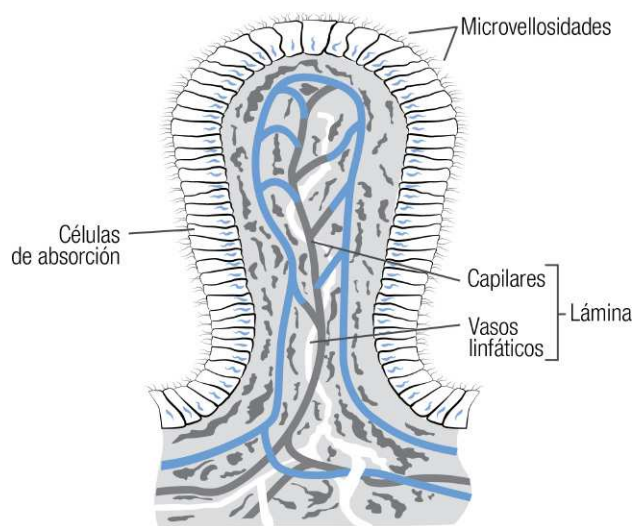
**FIGURA 17-3**

Estructura general del intestino en la que se puede apreciar su anatomía completa y las capas que lo componen.

por una capa de células epiteliales denominadas «enterocitos», y en la base de las vellosidades se encuentran las criptas de Lieberkühn o glándulas intestinales. Junto a las células absortivas y las caliciformes se encuentran las células de Paneth, las cuales secretan lisozima, una enzima bactericida con capacidad fagocítica encargada de la regulación de la población bacteriana en el intestino delgado^{11,13} (fig. 17-3).

Las microvellosidades de los enterocitos forman el «borde en cepillo», que está compuesto por microvellosidades finas de aproximadamente 1 μm de longitud por 0,1 μm de ancho. Se estima que cada enterocito contiene alrededor de 600 microvellosidades y que 1 m^2 de superficie absorbente contiene 200 millones de estos elementos por milímetro cuadrado de intestino delgado. La enorme cantidad de vellosidades aumenta notablemente la superficie de absorción y le otorga a la mucosa intestinal un aspecto aterciopelado. Las microvellosidades producen una capa superficial de glucoproteínas, denominada «glucocálix», la cual contiene los transportadores intestinales y las enzimas digestivas (glucoamilasa, sacarasa, maltasa, isomaltasa, lactasa, trealasa, enterocinasa y oligopeptidasas) que hidrolizan sus respectivos sustratos. Otro elemento de gran importancia en el intestino lo constituyen las criptas, cuya función principal es la de producir continuamente las células epiteliales (enterocitos) que recubren las vellosidades. Los enterocitos que cubren las extremidades y la parte media de las vellosidades son células epiteliales columnares y tienen como función la absorción, mientras que los enterocitos de las criptas de las vellosidades son células epiteliales cuboides con función secretora¹¹ (fig. 17-4).

En cambio, el colon no tiene vellosidades. Las células que recubren el intestino grueso son las células epiteliales de la superficie, e, intercaladas sobre la superficie del colon, existen numerosas aberturas de las criptas colónicas (o glándulas) que son similares en función y estructura a las pequeñas criptas intestinales. No es sorprendente que las células epiteliales de la superficie del colon sean las células primarias responsables de la absorción de elec-

**FIGURA 17-4**

Zona de absorción del enterocito ubicado apicalmente donde se muestran las microvellosidades, que son las encargadas de captar los nutrientes y sustancias esenciales por medio de transportadores intestinales y enzimas digestivas para internarlos posteriormente en la circulación, donde serán asimilados.

trólitos del colon, mientras que las células glandulares del colon sirven para mediar la secreción de iones.¹²

Para comprender correctamente la diarrea, debemos adentrarnos en la función natural del aparato gastrointestinal, además de entender cómo sucede, cuánto se absorbe o secreta, dónde ocurre y cuáles son los mecanismos que participan para que todo este proceso nos brinde una homeostasis, además del aporte de nutrientes que necesitamos para el correcto funcionamiento del organismo.¹³

Como ya se ha mencionado anteriormente, el sistema gastrointestinal se inicia en la boca y termina en el ano; todo este sistema tan complejo tiene el fin de ayudar a mantenernos en equilibrio y con ello evitar la visita a los servicios de atención médica, puesto que mientras más nutrientes absorbe y aprovecha nuestro organismo,

más defensas y mayor estabilidad tenemos para afrontar cualquier alteración exógena. Una vez procesados los alimentos, la mayor parte de las sustancias pasan de la luz intestinal hasta los enterocitos y luego salen de ellos hacia el líquido intersticial.¹⁴

El intestino absorbe nutrientes y al mismo tiempo actúa como una barrera que impide el paso de sustancias nocivas y patógenas hacia el organismo. A lo largo de su gran longitud (7 m), tiene varias zonas que muestran diferentes niveles de especialización, caracterizadas por diferentes tipos de células en distintas áreas. Como ya se había mencionado anteriormente en la anatomía, por debajo de la monocapa epitelial descansa el estroma que da soporte a todas las células, además de la lámina propia y una capa de músculo liso, la cual le brinda capacidad de movimiento para transportar la materia por medio de un movimiento denominado «peristaltismo». Las crestas onduladas de la submucosa del intestino delgado, los pliegues de la lámina propia, las vellosidades, las criptas y las microvellosidades son los encargados de brindar la absorción y la secreción necesarias para un correcto funcionamiento del sistema gastrointestinal. La parte apical de la membrana basolateral de las células epiteliales intestinales contiene los «complejos de unión» que comprenden las uniones estrechas, las uniones adherentes y los denominados «desmosomas». Estos complejos tienen la función de conectar mecánicamente las células adyacentes, es decir, contiguas, para formar una barrera entre la capa luminal y la serosa de la monocapa epitelial. Además, tienen la peculiar función de ayudar al movimiento direccional del agua, los electrolitos y los nutrientes en el espacio formado anteriormente mencionado.¹⁵

A nivel intestinal y para otorgarle un equilibrio al organismo hay dos importantes sucesos: la absorción de electrolitos y agua, y la secreción de líquidos. De igual

manera, cabe mencionar que el proceso de absorción y secreción se produce en diferentes porciones del intestino; la superficie del borde en cepillo para la absorción y las criptas intestinales para la secreción.^{10,16,17}

Absorción

Primeramente, debemos comenzar por entender que existen varias estructuras en el enterocito que desempeñan la función de absorber sodio (Na), agua (H_2O), cloro (Cl) y nutrientes; dichas microestructuras se denominan «intercambiadores», o *exchangers*, y funcionan como una especie de bomba de intercambio (de ahí proviene su nombre); de entre las isoformas que destacan son tres las de mayor importancia: NHE1, NHE2 y NHE3.^{8,10,17}

El *exchanger* NHE1 se encuentra solamente en la membrana basolateral del enterocito y tiene la función de controlar el pH gracias a que secreta bicarbonato (HCO_3^-), tiene también la función de mantener la homeostasis del volumen circulante.¹⁷

Los otros dos NHE se localizan en la membrana con borde en cepillo en posición apical en el intestino delgado y también en el colon. El NHE3 es el que representa mayor importancia debido a que se encarga de la mayor absorción salina fisiológica.^{10,17}

Existen, a su vez, dos puntos clave de suma importancia para entender el mecanismo fisiológico de la absorción a nivel intestinal:

1. La glucosa, la galactosa y los aminoácidos son absorbidos por la membrana con borde en cepillo vía «acarreadores», una especie de «chaperones», debido a que se acoplan al Na para poder introducirse en el enterocito. Este acoplamiento permite al soluto orgánico ser transportado hacia adentro del enterocito¹⁰ (fig. 17-5).

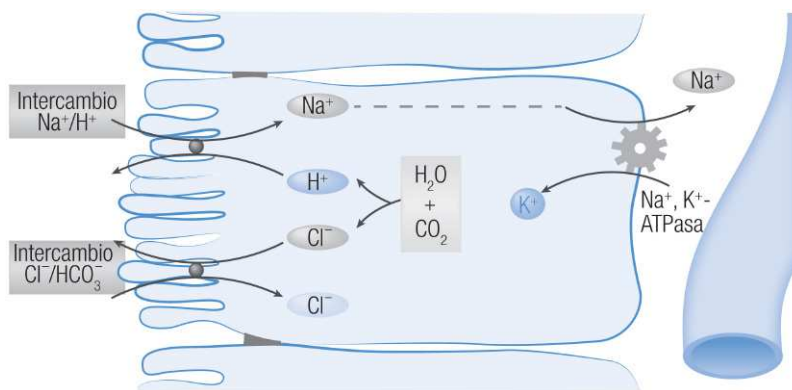


FIGURA 17-5

Fisiología de la absorción intestinal en la que se muestran los mecanismos implicados en dicho proceso; a la izquierda de la imagen se muestran los reguladores importantes que se encargan de la absorción de las sustancias y los líquidos. Uno de ellos es la bomba de intercambio de Na^+/H^+ (NHE), la cual se encarga de introducir una molécula de Na a cambio de una de H que sale para mantener el mecanismo normal del flujo hacia el enterocito. En cambio, el otro mecanismo de absorción intestinal intercambia una molécula de Cl^- que entra en el enterocito por una de HCO_3^- que sale hacia la luz con el mismo efecto ejercido que el $Na^+(Cl^-/HCO_3^-)$. De igual manera, a la derecha de la imagen se muestra la zona basolateral del enterocito, la cual es la encargada del control de entrada y salida de los líquidos hacia la circulación, y mediante una bomba de Na^+ , K^+ -ATPasa se llevan a cabo dichos mecanismos de control.

2. Los solutos orgánicos se mueven del enterocito vía membrana basolateral hacia la corriente plasmática y, de ese modo, asimilan nutrientes y componentes útiles para el organismo. Este tipo de transporte ejercido por los solutos orgánicos y el Na es realizado por difusión facilitada, ya que es mediada por un transportador, en este caso, Na, y con ello se deduce que el gradiente que ejerce este electrólito es la fuerza de conducción para los aminoácidos, oligopéptidos y la absorción como tal de azúcares. De manera natural o como consecuencia de esas múltiples reacciones al absorber esos solutos, la sal es absorbida también, y el agua, por consiguiente, fluye osmóticamente siguiendo el camino hacia donde hay más partículas. Esto sucede porque el flujo es transportado del enterocito hacia el espacio intercelular, el cual crea un gradiente osmótico que inicia el flujo del agua hacia el interior.^{10,17-19}

Secreción

Debido a que no es posible para los enterocitos transportar activamente todo el líquido, la secreción está ligada a la creación de un gradiente osmótico que arrastra el agua hacia la luz intestinal. Los canales de cloruro apicales, como el CFTR (CFTR es un canal de cloruro regulado por monofosfato de adenosina cíclico [AMPc] que se expresa predominantemente en la cripta intestinal y, en menor medida, en la región de las vellosidades), son los principales generadores de este motor osmótico. La secreción de cloruro a través de canales apicales se basa en un potencial de membrana constante negativo que se genera por la corriente de fuga a través de los canales de potasio basolaterales y una concentración intracelular constante de cloruro que se mantiene por el cotransportador NaK2Cl.^{8,17}

Desde los años sesenta se comenzaron a realizar estudios para entender más acerca de este mecanismo fisiológico, pero no fue hasta la década de los setenta cuando en una investigación notaron que la molécula de AMPc tenía efectos secretores sobre el agua y el transporte de iones y se observó una estimulación en la secreción de Cl activo; desde entonces, entre los transportadores de membrana que contribuyen a la secreción de Cl, se identificaron los siguientes: AMPc y proteína cinasa (PKA), los cuales actúan de la siguiente manera:¹⁰

- **Zona apical del enterocito:** a este nivel el AMPc abre los canales de aniones de la membrana apical y, con ello, ejerce un proceso de facilitación para iniciar el proceso de secreción. Esto da lugar a que se cree un gradiente osmótico que va desde el enterocito y los espacios intercelulares hacia la luz intestinal a través de la apertura de estos canales.
- **Canales de K de la membrana basolateral:** la apertura del canal de K produce la repolarización a nivel celular contrarrestando el efecto de despolarización del canal de Cl y, por lo tanto, mantiene la fuerza de conducción eléctrica para la secreción de Cl en la luz intestinal.

- **Cotransportador NaK2Cl de la membrana basolateral:** en este caso, el AMPc juega un rol muy importante debido a que mejora la actividad de este cotransportador no a través de la fosforilación de la PKA que induce la proteína de transporte, sino que actúa indirectamente abriendo los canales apicales de la membrana y disminuye así el volumen interno de Cl haciéndolo salir hacia la luz. Otra función importante en la que trabaja es mejorando la inserción del cotransportador en la membrana basolateral de un sitio de almacenamiento intracelular, permitiendo así que suceda el flujo de electrólitos más eficazmente.

Una vez ya establecido el papel del AMPc en la secreción intestinal de electrólitos, el siguiente paso era explicar el origen, bien sea por regulación endocrina, por compuestos paracrinicos o de origen neural. Entonces, surgieron dos clases de compuestos o grupos para explicarlo: el primero consiste en aquellos que estimulan la secreción e inhiben la absorción y el segundo en aquellos con efectos contrarios. El primer grupo incluye cuatro tipos de agentes: 1) neurotransmisores, que incluyen el péptido intestinal vasoactivo (VIP), la acetilcolina, la sustancia P y los nucleótidos trifosfato de adenosina (ATP) y trifosfato de uridina (UTP); 2) los agentes paracrinicos serotonina y neurotensina liberados en el epitelio intestinal; 3) los agentes liberados por células inflamatorias (prostaglandinas, leucotrienos, factor activador de plaquetas [PAF], histamina, serotonina), y 4) guanilina, un péptido luminalmente muy activo liberado por las células caliciformes. Entre estos compuestos anteriormente mencionados, el AMPc media la acción de VIP, UTP/UDP y las prostaglandinas. La acción de la guanilina se media por efecto del monofosfato de guanosina cíclico (GMPc). Para el resto de los compuestos, la activación de sus receptores aumenta el calcio (Ca) intracelular y ello a su vez activa la PKC. El aumento del Ca abre un canal de K diferente al abierto por el AMPc, el cual ayuda aún más o potencia la producción de secreción hacia la luz. La acción de la PKC se explica porque otorga la capacidad de apertura del canal de aniones CFTR y, a su vez, aumenta la sensibilidad de la PKA. El VIP y la acetilcolina son los neurotransmisores predominantes con actividad secretora directa y efectos antiabsortivos efectuados por los nervios secretomotores. El siguiente grupo comprende los antisecretores (tanto de HCO_3^- como de Cl^-), que a su vez mejoran la absorción, e incluye a la noradrenalina (que actúa vía receptores α_2), el neuropéptido Y, las encefalinas y la somatostatina. La noradrenalina es el antisecretor con mayor predominio y se activa, como ya habíamos mencionado, por los receptores α_2 y vía nerviosa. El efecto neural (inhibidor) actúa bloqueando la liberación de neurotransmisores que inducen la secreción, tal efecto se debe al bloqueo de la actividad de la adenilciclase.²⁰⁻²²

Vale la pena resaltar la importancia de este mecanismo contra alguna alteración o ciertas partículas exógenas que nos atacan, ya que se considera como un mecanis-

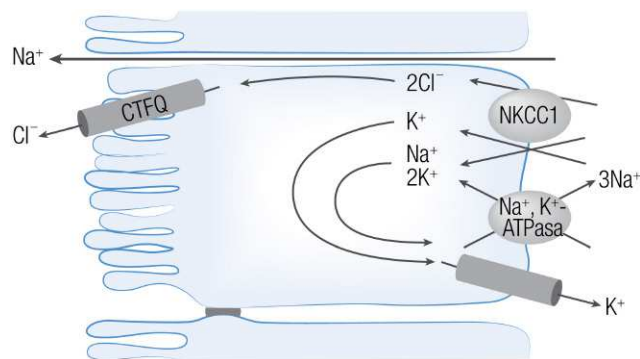


FIGURA 17-6

Secreción de cloruro en el intestino delgado y el colon. La captación de cloruro ocurre a través del cotransportador $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ (NaK2Cl). La salida de cloruro se produce a través del regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CTFQ).

mo adaptativo usado por el tracto gastrointestinal para protegerse de agentes nocivos tales como bacterias o sus toxinas; la respuesta adaptativa que induce la respuesta secretora también estimula la respuesta motora simultánea de las capas musculares del intestino, que resulta entonces en la respuesta propulsiva de propagación en un intento de eliminar el agente agresor^{12,14-17} (fig. 17-6).

FISIOPATOLOGÍA

Ya revisadas las bases anatómicas y los procesos fisiológicos del transporte de líquidos, la absorción y la secreción intestinal, debemos comenzar a esclarecer los porqués de cada uno de los principales tipos de la diarrea aguda que se mencionaron en la clasificación y también a describir la diarrea de carácter crónico, para posteriormente saber identificar el mecanismo fisiopatológico y los porqués de cada entidad que produce diarrea de manera individual, por ejemplo, la asociación de la diarrea con la quimioterapia, la intolerancia a ciertas enzimas, las enfermedades infecciosas, los medicamentos, etc. La diarrea es una consecuencia de la disfunción en el transporte de agua y electrólitos en el intestino. Como resultado de esta alteración, se produce un aumento de la frecuencia, la cantidad y el volumen de las heces, así como un cambio en su consistencia por el incremento del agua y los electrólitos contenidos en ellas. Todo esto supone un riesgo explícito, que es la deshidratación y los trastornos del equilibrio hidroelectrolítico¹⁸ (cuadro 17-1).

Muchos transportadores o mecanismos están implicados en esta patología y ligados muy uniformemente al flujo de agua, entre los cuales destacan los siguientes: transportador de glucosa dependiente de Na (SGLT1), NHE3,

CUADRO 17-1 ETIOLOGÍA DE LA DIARREA

Etiología infecciosa

Bacterias y sus toxinas
Virus
Sobrecrecimiento bacteriano
Esprúe tropical
Parásitos
Enfermedad de Whipple

Asociada a sustancias exógenas

Ingesta de bebidas carbonatadas
Alimentos con sorbitol, xilitol o manitol
Consumo de antiácidos
Bebidas con metilxantinas

Transporte de electrólitos

Diarrea de cloruro congénita
Diarrea sódica congénita
Acrodermatitis enteropática
Deficiencia de folato selectiva
Abetalipoproteinemia

Alteraciones de la motilidad

Enfermedad de Hirschsprung
Pseudoobstrucción intestinal crónica
Tirotoxicosis

Defectos estructurales

Enfermedad de inclusión de microvellosidades
Diarrea fenotípica
Deficiencia de heparán sulfato
Deficiencia de integrinas

Naturaleza inmunitaria o inflamatoria

Alergia alimenticia
Enfermedad celíaca
Gastritis eosinofílica
Enfermedad inflamatoria intestinal
Enteropatía autoinmunitaria
Inmunodeficiencias

Malabsorción de nutrientes

Deficiencia de lactasa
Deficiencia de sacarasa-isomaltasa
Malabsorción de glucosa, galactosa o fructuosa
Síndrome del intestino corto

Neoplasias

Vipomas
Síndrome de Zollinger-Ellison
Mastocitosis
Feocromocitoma
Linfoma

Diarrea crónica inespecífica

Síndrome del intestino irritable
Diarrea funcional
Diarrea del niño

Procesos digestivos anormales

Fibrosis quística
Pancreatitis crónica
Deficiencia de enterocinasa
Colestasis crónica
Resección de íleon terminal

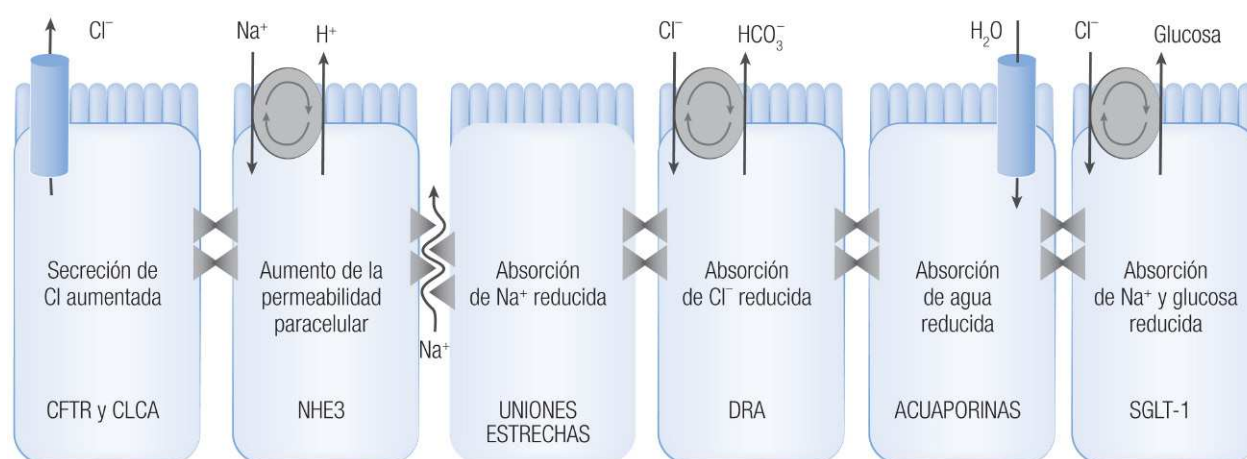


FIGURA 17-7

Se muestra una imagen con los mecanismos generales fisiopatológicos que causan la diarrea. En el nivel más básico, la diarrea es causada por el aumento de la secreción y la disminución de absorción de líquidos y electrolitos. Ciertas sustancias están íntimamente implicadas en el desarrollo de la diarrea, entre las que se incluyen el CFTR y el CLCA, que son canales de cloruro, y la isoforma NHE3 implicada en la absorción de Na^+ . Las alteraciones de las uniones estrechas crean una vía importante para el movimiento de los iones y el agua. El intercambiador intestinal cloruro/bicarbonato (DRA, *downregulated in adenoma*) es responsable de la absorción de cloruro y está asociado con la diarrea por cloruro congénita. Las acuaporinas entran en el mecanismo de diarrea cuando se reduce la absorción de líquidos. SGLT-1 es un transportador de Na^+ y glucosa que se acopla firmemente con el movimiento del agua y es la base para la rehidratación oral, utilizando la glucosa para mejorar la absorción de Na^+ . (Adaptado de Hodges K, Ravinder G. *Infectious diarrhea. Cellular and molecular mechanisms. Gut Microbes* 2010;1[1]:4-21.)

$\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ interchanger; transportador de péptidos de tipo 1 (PepT1, *peptide transporter 1*), sistema B^0 dependiente de Na^{2+} ($\text{B}^0\text{AT1}$) y CFTR, entre otros.^{6,8,11}

Alternativamente, los cambios en los niveles de Ca intracelular incrementan la actividad del canal de cloruro activado por Ca (CLCA). En algunos casos, por ejemplo con la toxina del cólera (CT), el incremento en la secreción de Cl^- se empareja con la disminución de la absorción de Na^+ . Los patógenos pueden producir diarrea de forma directa mediante la alteración de los procesos antes mencionados o indirectamente a través de la inflamación, los neuropéptidos o la pérdida de la superficie de absorción (fig. 17-7).^{8,15,23}

Diarrea osmótica

Este tipo de alteración ocurre cuando se ingieren un tipo de solutos que no pueden ser absorbidos hacia el interior del enterocito, lo cual ejerce un efecto osmótico hacia la luz intestinal. Este proceso puede ocurrir tras la pobre ingestión de iones tales como Mg , sulfato y fosfato u otros compuestos como azúcares o alcoholes (manitol, sorbitol) que también causan dicho efecto.^{10,21}

Los monosacáridos, pero no los disacáridos, pueden ser absorbidos intactos a través de la membrana apical del intestino. Cuando los disacáridos, como la lactosa y la sacarosa, son ingeridos, hay afecciones donde la falta de una enzima evita que estos puedan ser absorbidos (deficiencia de disacaridasa). El síndrome clínico más común en el cual se compromete esta función es la intolerancia a la lactosa. La enzima lactasa se encuentra

presente en el borde en cepillo del intestino delgado, el cual se encuentra intacto en los mamíferos inmaduros, pero con la edad se va perdiendo hasta el 70% de tal mecanismo. Al producirse el efecto de una absorción disminuida, en este caso de la lactosa, el soluto produce una fuerza osmótica, la cual «tira» hacia la luz intestinal agua produciendo así el proceso diarreico.^{8-10,14}

La deficiencia de lactasa es rara y parece ser resultado de la mutación de un gen llamado «lactosa floricina hidrolasa», que es el gen afectado que causa la deficiencia en edades adultas. Las deficiencias de esta enzima de origen adquirido se pueden asociar a enfermedades de la mucosa en el intestino delgado alto. En cuanto a la lactulosa, es un disacárido sintético que no puede ser hidrolizado por el intestino humano de manera que no puede ser absorbido, de ese modo causa diarrea osmótica al administrarse en cantidades a partir de 80 g/día, ya que sobrepasa la capacidad metabólica de las bacterias en el colon.⁹⁻¹¹

La característica esencial de este tipo de diarrea es que desaparece con el cese de la ingesta de la sustancia que produce el problema, tal característica ha sido utilizada clínicamente para diferenciarla de la diarrea secretora, la cual tiende a continuar aun si se retira el estímulo agresor. La absorción de electrolitos no disminuye con la diarrea de esta índole y las concentraciones de electrolitos en las heces son generalmente bajas.⁹

Otras causas muy importantes que provocan este tipo de alteración son los agentes virales, que tienen la capacidad de producir este tipo de anomalía, en especial el rotavirus, y todo ello ocurre debido a que causan necrosis en

las vellosidades, y esto produce que los enterocitos de las criptas cubran en su totalidad la vellosidad creando un fenómeno de secreción y disminuyendo la absorción hasta hacerla casi nula. Otro mecanismo osmótico es el que ocurre con la adhesión de ciertos parásitos al borde del enterocito, lo que a su vez produce un bloqueo en la absorción de agua, electrólitos y los nutrientes esenciales, lo que produce un exceso de carbohidratos a nivel luminal, este exceso es atacado por las bacterias, y ello produce ácido láctico, que da lugar a una diarrea ácida que se manifiesta con un notorio eritema perianal.¹⁸

Diarrea secretora

Aunque numerosos factores, incluyendo mutaciones genéticas, alteraciones hormonales, radiación y malabsorción, pueden provocar diarrea, la causa más común es la infección por agentes bacterianos y, subsecuentemente, la liberación de toxinas. Tales toxinas desencadenan la señalización de moléculas, por ejemplo el AMPc y el Ca intracelular, los cuales tienen la capacidad de activar los canales de Cl permitiendo el incremento de la secreción de Cl en la luz intestinal y, en consecuencia, de agua.¹⁵

En este caso, debemos saber identificar la naturaleza de esta afección, que recae en la sobreestimulación de las criptas secretoras del tracto gastrointestinal; puede desarrollarse como «pura», por ejemplo en el cólera, o como un proceso más complejo, como en una enfermedad celíaca o de Crohn. La diarrea secretora pura se caracteriza por un gran volumen de heces (puede ser superior a 1 l/h), ausencia de células sanguíneas (leucocitos o eritrocitos) en las heces, ausencia de signos sistémicos, persistencia de la diarrea aun con el ayuno y una brecha osmótica disminuida en los electrólitos de las heces.¹⁰

Como ejemplo para describir este proceso fisiopatológico nos enfocaremos en la bacteria *Vibrio cholerae*; este patógeno produce una enterotoxina (la CT, menciona-

da anteriormente) que se forma de varias subunidades importantes, las cuales son A y B. La manera en la que actúa esta bacteria es que llega a la superficie del enterocito, estando ahí se fija y produce la CT. La subunidad A tiene la capacidad de unirse a su receptor, denominado «GM-1», en el enterocito en su porción más apical, y la subunidad B tiene la capacidad de unirse a la membrana celular. Cuando la subunidad A entra en la célula, se une a su receptor en la membrana basolateral del enterocito generando un estímulo (ribosilación del difosfato de adenosina [ADP]), que regula la adenilato ciclasa, que a su vez produce AMPc para posteriormente producir la secreción de Cl en las criptas, todo esto mediado por la activación de la PKA, la cual fosforila el dominio regulador del CFTR, que se traduce en el movimiento de agua y electrólitos hacia la luz e inhibe el cotransporte de Na y Cl en las células de las vellosidades. Debido a ese mecanismo, se crea la alteración antes mencionada en la absorción/secreción intestinal, lo cual lleva a este tipo de diarrea (fig. 17-8).^{8,14,18}

A su vez, esta toxina puede estimular el intestino delgado debido a la producción indirecta del metabolismo de ácido araquidónico, que a su vez aumenta la producción de prostaglandinas que provocan una activación del sistema nervioso entérico (proceso mediado por la serotonina); tales neurotransmisores pueden actuar de manera independiente de las células del epitelio y producir a su vez secreción de manera secundaria.¹⁸

Diarrea exudativa

El intestino está permanentemente habitado por una gran diversidad microbiana, compuesta por más de 300 especies de microorganismos. Esta microbiota, como ya sabemos, proporciona beneficios al organismo mediante el suministro de nutrientes, ofreciéndole protección contra la colonización de otros patógenos. Esta comunidad

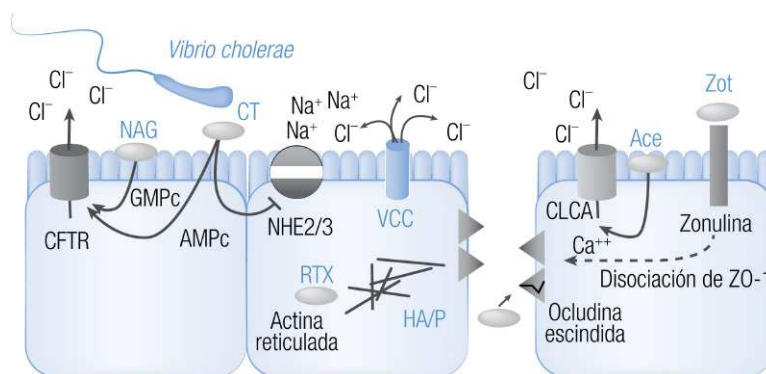


FIGURA 17-8

Diarrea secretora; se muestra como ejemplo el mecanismo de *Vibrio cholerae*. Tal diarrea se caracteriza por ser acuosa y severa debido a los cambios en la secreción y la absorción de iones. Tanto el CFTR como el CLCA se activan, lo cual produce la secreción de Cl⁻, tal mecanismo sucede debido a la secreción de toxinas de esta bacteria (toxina del cólera [CT], Ace y NAG termoestable). El aumento de los niveles de AMPc bloquea la absorción de Na⁺ por medio de NHE2 y NHE3. Otras toxinas, como la citolisina de *Vibrio cholerae* (VCC) crean poros permeables a aniones, y, a su vez, la interacción con Zot/zonulina causa que ZO-1 desvincule las uniones estrechas mientras que RTX interfiere en el anillo contráctil de actina. (Adaptado de Hodges K, Ravinder G. Infectious diarrhea. Cellular and molecular mechanisms. Gut Microbes 2010;1[1]:4-21.)

bacteriana alcanza densidades de hasta 10^{11} organismos por gramo de contenido luminal en el intestino grueso. Uno de los retos para el sistema inmunitario intestinal es evitar una respuesta excesiva contra esta microbiota mientras al mismo tiempo debe ser capaz de desencadenar la respuesta inflamatoria adecuada contra la invasión de patógenos, lo cual puede ocurrir ante la presencia de alguna lesión epitelial por la cual penetran los patógenos, o bien por invasión de ciertos patógenos con capacidad invasiva. Tal tarea es llevada a cabo por ciertas funciones «centinela» que permiten al huésped detectar la alteración de la barrera e iniciar la respuesta inflamatoria adecuada. La rápida inducción de la respuesta innata está diseñada para limitar la difusión microbiana y/o eliminar la infección, también, en un caso dado, ayuda al huésped hasta el punto de desarrollar una respuesta adaptativa. Sin embargo, el proceso inflamatorio también puede ser dañino para el huésped, ya que se asocia a diarrea, y los cambios en el ambiente intestinal pueden ser aprovechados por agentes oportunistas. Todo este proceso exudativo es debido a la liberación de citocinas, que sucede cuando las bacterias son detectadas por los receptores de los linfocitos T (TLR); estos producen una respuesta que se limita a su alcance, pero que incluye la liberación de mediadores proinflamatorios que ayudan a amplificar la respuesta contra el agente agresor, y, a su vez, cuando este estímulo no se detiene, altera el mismo tejido. La interleucina 23 (IL-23) es el mediador responsable de iniciar la respuesta de las citocinas contra el tejido dañado o contra el agente agresor, tal citocina es liberada por macrófagos intestinales o células dendríticas. Toda esta interacción que da inicio a una respuesta «benéfica» se inicia cuando el agente agresor interacciona con el TLR y la producción de IL-23 es dependiente de NF- κ B. Todo este mecanismo a su vez estimula la liberación de IL-17, IL-22, células citolíticas naturales (NK, *natural killer*) y células T CD4, las cuales amplifican las respuestas «protectoras». Otros mecanismos de igual importancia implicados en esta alteración son el óxido nítrico (potente vasodilatador), los radicales de oxígeno liberados (que producen daño endotelial) y el aumento de la producción de moco, que explicaría la existencia de diarrea con moco en infecciones específicas.¹⁸⁻²⁰

A su vez, la superficie bacteriana activa la vía alternativa del complemento debido al contenido de carbohidratos en su superficie, lo cual produce inflamación con exudado a través de la generación de anafilotoxina, la más importante, la C5a. Tal anafilotoxina estimula la liberación de basófilos y mastocitos que a su vez liberan factor de necrosis tumoral α (TNF- α) e histamina, la cual actúa produciendo vasodilatación y, con ello, produce inflamación; junto con C5a actúan también la histamina y C3a, que son mediadores de la contracción endotelial que contribuyen al aumento de la permeabilidad vascular y a la formación de exudados característicos de este tipo de inflamación. Además de la función antes mencionada, la C5a tiene una función quimioatrayente que influye en el reclutamiento de neutrófilos que provocan

reacciones inflamatorias e infiltrados exudativos. Este hallazgo sugiere que los neutrófilos son en gran parte responsables del daño colateral del tejido que acompaña a la inflamación exudativa, y contribuyen así a la acumulación de fluido intestinal y posteriormente a la diarrea. Como resultado de tal alteración, se elimina el contenido luminal y todo el proceso patológico por la acción de «lavado» de la diarrea.¹⁹

La diarrea por *Escherichia coli* también tiene la propiedad de invadir el epitelio del intestino delgado distal y el colon, donde se multiplica intracelularmente dañando el epitelio. La diarrea se debe a la estimulación de la secreción intestinal por mediadores inflamatorios, a la disminución de la absorción por el epitelio dañado y a la exudación de proteínas en la luz. Especies de *Shigella* y *E. coli* enterohemorrágica producen la toxina Shiga, que es citotóxica para las células epiteliales intestinales y causa inflamación y daño celular, además de diarrea con sangre y pus. La diarrea del viajero, que en el 85% de los casos se debe a *E. coli* enterotóxica, libera una toxina que se une a la guanilato ciclasa en la membrana del borde en cepillo del enterocito, dando lugar a la elevación de GMPc intracelular. Esta toxina, similar a la CT, se une al monosialogangliósido GM1 en la membrana del borde en cepillo, que produce una activación de la adenilato ciclasa y una elevación del AMPc intracelular. El AMPc y el GMPc estimulan la secreción de cloruro intestinal e inhiben la reabsorción de nutrientes (fig. 17-9).⁸

Diarrea por dismotilidad

La diarrea, de igual manera, puede ocurrir por trastornos en los movimientos peristálticos, ya que todo aumento o disminución puede provocar diarrea. Ejemplos de peristaltismo aumentada pueden ser la tirototoxicosis y el síndrome de abstinencia de los opiáceos; en cambio, la disminución en la motilidad del intestino delgado puede ser debida a una gran diverticulosis, daño en el músculo liso, como en el caso de esclerodermia, dermatomiositis, amiloidosis, distrofias o lesiones por radiación, o neuropatía diabética, y produce a su vez un sobrecrecimiento bacteriano que influiría en la producción de diarrea.⁸

DIARREA EN LA DIABETES MELLITUS DEBIDA A HIPOMOTILIDAD

En caso de una alteración en la que la motilidad está disminuida, estaremos hablando de la «diarrea diabética», su efecto recae en los productos finales de la glucosilación avanzada (AGE) que causan daños estructurales en el ADN y los tejidos, cuando la diabetes mellitus está en una etapa muy avanzada. Estos productos y sus receptores se incrementan en los ganglios de la superficie, las criptas y el borde en cepillo del yeyuno y el íleon. Toda esta acumulación de AGE produce daño a los nervios del plexo mientérico, que conduce a estasis del contenido intestinal provocando que haya un sobrecrecimiento bacteriano intestinal, que ocasiona diarrea, consecuencia de la estasis intestinal.^{13,21}

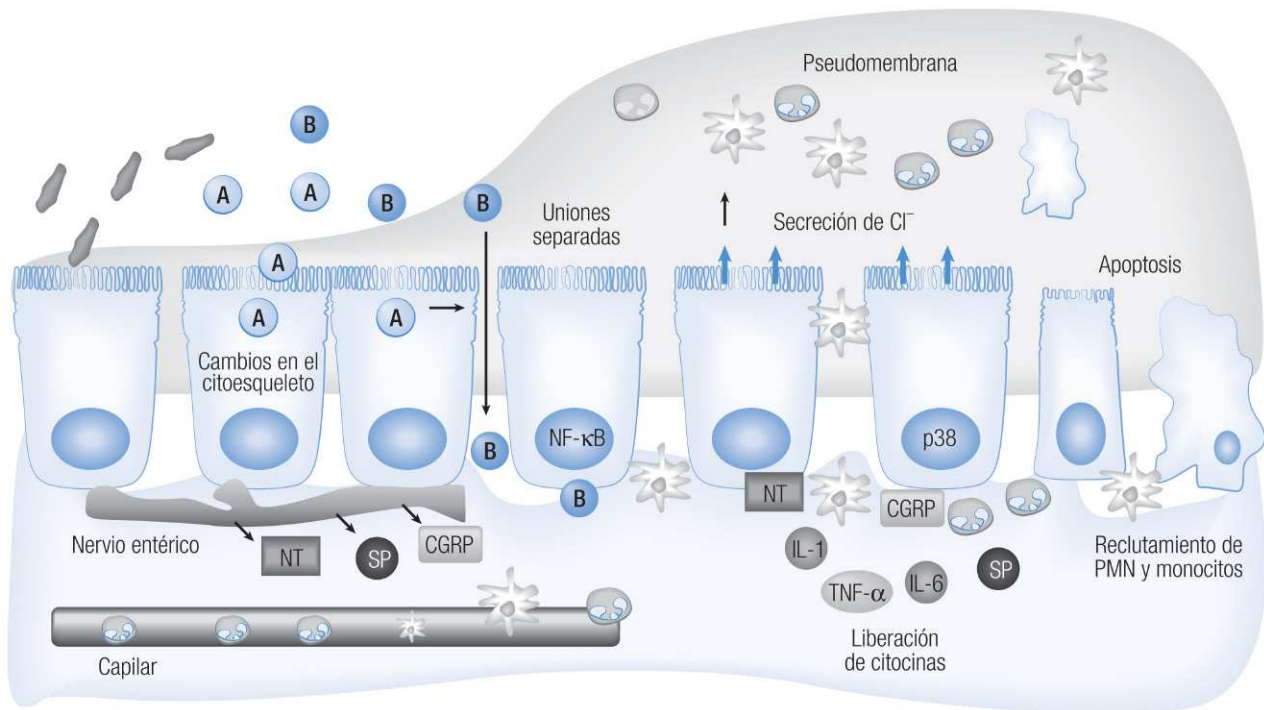


FIGURA 17-9

Modelo de la diarrea exudativa ejemplificado por la infección por *C. difficile*. Esta bacteria se une a la parte apical de la célula y, después de la internalización, causa la modificación del citoesqueleto y la interrupción de las uniones estrechas. La pérdida resultante de la función de barrera del epitelio facilita que las toxinas TcdA y TcdB crucen con la unión preferencial de TcdB a la membrana celular basolateral. Ambas toxinas son citotóxicas y conducen a la producción de citocinas proinflamatorias, generando el aumento de la permeabilidad vascular, el reclutamiento de neutrófilos y monocitos, la apoptosis de células epiteliales y la degradación del tejido conectivo, lo que causa la formación de pseudomembrana y diarrea. Además, la activación y la liberación de diversos neuropéptidos por las toxinas estimulan el sistema nervioso entérico para provocar la secreción de fluidos, causando diarrea. (Adaptado de Hodges K, Ravinder G. Infectious diarrhea. Cellular and molecular mechanisms. Gut Microbes 2010;1[1]:4-21.)

168

Este tipo de fenómeno (diarrea diabética) ocurre por elevación de los niveles del estrés oxidativo, causada por la reducción de hemooxigenasa 1 (HO-1), ya que es una molécula citoprotectora contra el daño oxidativo. A su vez, la pérdida de las células intersticiales de Cajal es la anomalía neuropatológica más común, pues tales células son responsables de múltiples funciones, por ejemplo la generación de ondas lentas que controlan la contractilidad del músculo liso, también se involucran en la neurotransmisión, establecen el gradiente del potencial de membrana del músculo liso y, a su vez, están implicadas en la mecanotransducción. Las lesiones de estas células ocurren por varios mecanismos, por ejemplo la insulinopenia, la deficiencia de factor de crecimiento similar a la insulina de tipo 1 (IGF-1) y el estrés oxidativo. Dado que la insulina y el IGF-1 promueven la producción de músculo liso gracias al factor de crecimiento de las células madre, que es importante para la supervivencia de dichas células, su deficiencia en la diabetes mellitus es perjudicial para ellas.²¹

MOTILIDAD DESORDENADA (HIPERMOTILIDAD)

En este caso hablaremos de aquellos mecanismos que aumentan la mecánica intestinal y, por consiguiente,

se reduce el tiempo de contacto del fluido intestinal luminal con el epitelio, como es el caso de los procinéticos, que, como su nombre indica, aumentan la motilidad. El tiempo más corto de contacto del fluido con el epitelio del intestino limita su absorción y, en última instancia, conduce a la diarrea. Esto sucede con fármacos colinérgicos, por ejemplo el betanecol, utilizado para el tratamiento de la vejiga neurogénica. El efecto que altera la naturaleza gastrointestinal recae en lo siguiente: la activación de la proteína G acoplada a receptores muscarínicos (M) M2 y M3 aumenta el Ca^{2+} intracelular, que conduce al aumento de las secreciones gastrointestinales y pancreáticas, así como del peristaltismo. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa permiten que la acetilcolina se acumule en las uniones sinápticas y neuromusculares bloqueando su recaptación y, con ello, queda acetilcolina libre que ayuda o provoca mayor contracción, en este caso del músculo liso, y produce diarrea hasta en el 15% de los pacientes. La motilina, una hormona peptídica que se encuentra en las células M gastrointestinales, y en algunas células enterocromafines del intestino delgado superior, es un potente agente contráctil del tracto gastrointestinal superior. Los efectos diarreicos de la motilina pueden

ser imitados por los antibióticos macrólidos, especialmente por la eritromicina, aunque en dosis más baja (40-80 mg cuatro veces al día); este fármaco también puede conllevar efectos colinérgicos que pueden contribuir a la diarrea. Al igual que en la tirotoxicosis, el exceso de levotiroxina puede acelerar el tránsito intestinal en el intestino delgado y grueso, causando diarrea. Otras sustancias que a su vez aumentan la motilidad y aceleran el tránsito intestinal son los agonistas de la serotonina.^{23,24}

Otros tipos de diarrea

ESTEATORREA

Las heces grasas se caracterizan por una historia de pérdida de peso, heces voluminosas que son difíciles de limpiar, y una consistencia grasosa. Un error común es la creencia de que las heces flotantes son indicativas de esteatorrea, pero en realidad las heces flotantes indican un aumento en la producción de gas por las bacterias del colon, no esteatorrea. Los mecanismos básicos de la diarrea grasa son la malabsorción y la mala digestión. La alteración en la absorción de las grasas provoca un transporte mucoso inadecuado y la mala digestión de grasa es el resultado de una defectuosa hidrólisis de los triglicéridos. La malabsorción se produce por enfermedades de la mucosa, la alteración más comúnmente encontrada es la enfermedad celíaca, mientras que los resultados de la mala digestión sugieren insuficiencia pancreática exocrina (p. ej., pancreatitis crónica) o la concentración de ácidos biliares duodenales insuficientes, claros ejemplos serían el sobrecrecimiento bacteriano intestinal o la cirrosis.^{3,4}

DIARREA POR ANTIBIÓTICOS

Se puede encontrar diarrea asociada al uso de estos medicamentos; esto se debe a que las cepas resistentes a las fluoroquinolonas producen niveles elevados de toxinas A y B. Estas cepas se asocian con un aumento en la incidencia y la gravedad de las infecciones por *Clostridium difficile*, incluyendo la colitis fulminante, que puede conducir a colectomía o incluso la muerte. Las toxinas A y B producidas por *C. difficile* pueden causar diarrea. En modelos animales, se encontró que la IL-8, la sustancia P y el leucotrieno B₄ median la toxina A, la cual estimula la secreción de fluido intestinal causando diarrea severa, colitis pseudomembranosa o megacolon tóxico.^{8,22}

DIARREA CRÓNICA

La diarrea crónica puede deberse a alteraciones genéticas, tumores secretores, síndrome de Zollinger-Ellison y enfermedad celíaca, entre otros.

Diarrea congénita

Dos alteraciones congénitas de carácter autosómico recesivo con alteración en la absorción de fluidos

intestinales que se asocian a diarrea son las siguientes: la diarrea de cloruro congénita resultado de un defecto en el intercambiador (*exchanger*) Cl⁻/HCO₃⁻ ubicado en la membrana con borde en cepillo, y la diarrea congénita secretora de Na que resulta del defecto en el NHE que también se ubica en el borde en cepillo.^{2,6}

Tumores secretores de hormonas

Existen varios tumores poco comunes en los cuales las hormonas son producidas y liberadas, tales hormonas estimulan directamente la secreción intestinal provocando diarrea difusa, por ejemplo, el vipoma que secreta el VIP, sustancia que como revisamos anteriormente produce un aumento de la secreción, o el gastrinoma, el cual interfiere en la absorción de nutrientes.^{4,11}

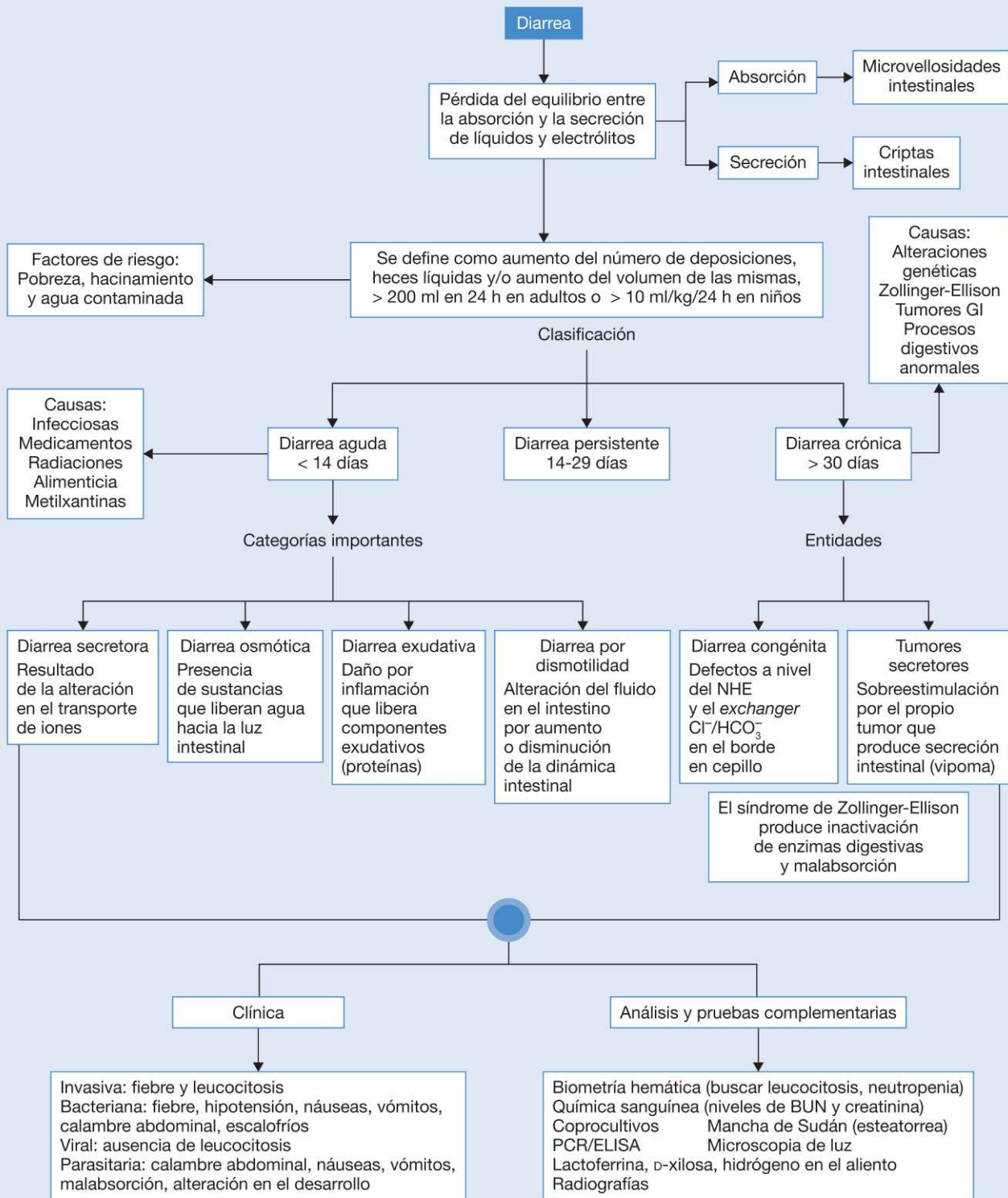
Tumor carcinóide gastrointestinal. Este tipo de tumores gastrointestinales ha demostrado secretar serotonina, bradisinina, sustancia P y prostaglandinas, sustancias que son estímulos de secreción en el intestino.

Diarrea por síndrome de Zollinger-Ellison

La diarrea por síndrome de Zollinger-Ellison, a diferencia de las diarreas asociadas con las neoplasias que acabamos de citar, es debida al menos en parte a la naturaleza de la malabsorción. El marcado aumento en la producción de ácido se presenta en el intestino con un gran volumen para la reabsorción y a su vez disminuye el pH en el intestino delgado proximal, esto produce la inactivación de enzimas digestivas del páncreas y la precipitación de los ácidos biliares. La diarrea en estos pacientes tiene un pH ácido.^{8,19,21}

Diarrea por esprúe tropical y esprúe no tropical (enfermedad celíaca, o enteropatía sensible al gluten)

Este tipo de mecanismo lesivo se caracteriza por la atrofia total o subtotal de vellosidades, la elongación de las criptas con el aumento de mitosis en las mismas y un denso infiltrado de células plasmáticas inflamatorias. El epitelio de la superficie revela, además de un aplanamiento, un marcado aumento de los linfocitos intraepiteliales y cambios degenerativos tales como la vacuolización y la pérdida del borde en cepillo. Hay cuatro razones que explican la diarrea profusa que se desarrolla en algunos de estos pacientes: 1) la fuerza osmótica de solutos no absorbidos secuestra agua y electrólitos en la luz; 2) la atrofia de las vellosidades y la hipertrofia de las criptas, las cuales alteran adversamente el equilibrio entre la absorción y las células secretoras; 3) los ácidos biliares no absorbidos y ácidos grasos estimulan la secreción de fluidos en el colon, y 4) la respuesta inflamatoria genera un estímulo de secreción de mediadores de la inflamación, interferón γ y TNF- α , cuyas concentraciones en la lámina propia de la enfermedad celíaca también regulan negativamente la absorción de nutrientes produciendo diarrea.^{4,8}



RESUMEN

En todo el mundo, la diarrea afecta a millones de individuos y provoca miles de pérdidas en todas las edades, especialmente en los niños; la pobreza, el hacinamiento y el agua contaminada son factores de riesgo importantes para la propagación de la enfermedad.

La diarrea puede ser definida como el aumento en la frecuencia de las deposiciones, la presencia de heces más líquidas o el aumento en el volumen de las mismas. De manera más objetiva, se define como una pérdida superior a 200 ml en 24 h (tres o más deposiciones líquidas en 1 día), y, en niños menores de 2 años, superior a 10 ml/kg en 24 h; a menudo puede presentar complicaciones, desde una deshidratación hasta una malnutrición severa. La diarrea puede clasificarse de diferentes maneras: de acuerdo con la duración de las deposiciones (aguda, ≤ 14 días; persistente, > 14 y < 29 días, y crónica > 30 días), de acuerdo con su etiología (bacteriana, viral, parasitaria o tóxica), además de por su fisiopatología (osmótica, secretora, exudativa y motora).

Las causas pueden ser muy variadas, por ejemplo infecciosas (bacterias, virus, parásitos), bebidas carbonatadas, alimentos con contenido de sorbitol, manitol, xilitol, medicamentos, radiaciones, consumo de metilxantinas, alergia alimenticia, deficiencias de enzimas digestivas (lactasa), inmunodeficiencias, causas genéticas, tumores secretores, defectos estructurales o procesos digestivos anormales (fibrosis quística, resección del íleon terminal, malabsorción de ácidos biliares).²³

La diarrea causa una disfunción en el transporte de agua y electrolitos en el intestino. Como resultado de esta alteración, hay un aumento de la frecuencia, la cantidad y el volumen de las heces, así como un cambio en su consistencia por el incremento de agua y los electrolitos contenidos en ellas. Todo esto supone un riesgo explícito, que es la deshidratación y los trastornos del equilibrio hidroelectrolítico.

En la diarrea osmótica, la alteración ocurre cuando se ingieren un tipo de solutos que no pueden ser absorbidos hacia el interior del enterocito, todo esto ejerce un efecto osmótico hacia la luz intestinal. La característica esencial de este tipo de diarrea es que desaparece con el cese de la ingesta de la sustancia que produce el problema, tal característica ha sido utilizada clínicamente para diferenciarla de la diarrea secretora, la cual tiende a continuar aun si se retira el estímulo agresor.

La diarrea secretora está ocasionada por la infección de agentes bacterianos productores de toxinas. Tales toxinas desencadenan la señalización de moléculas, por ejemplo el AMPc y el Ca intracelular, los cuales tienen la capacidad de activar los canales de Cl permitiendo el incremento de la secreción de Cl en la luz intestinal y, en consecuencia, de agua.

La diarrea exudativa se debe a la liberación de citocinas cuando las bacterias son detectadas por los receptores de

los linfocitos, que liberan mediadores de la inflamación, que ayudan a amplificar la respuesta en el tejido contra el agente agresor, pero que, cuando este estímulo no se detiene, dañan el mismo tejido. Del mismo modo, se ha sugerido que los neutrófilos son en gran parte responsables del daño colateral del tejido que acompaña a la inflamación exudativa contribuyendo así a la acumulación de fluido intestinal y, por lo tanto, a la diarrea.

La diarrea motora ocurre por trastornos en los movimientos peristálticos. Ejemplos de peristaltismo aumentado son la tirotoxicosis y el síndrome de abstinencia de los opiáceos; en cambio, la disminución en la motilidad del intestino delgado puede deberse a una gran diverticulosis, daño en el músculo liso, como en el caso de la esclerodermia, la dermatomiositis, la amiloidosis, las distrofias o las lesiones por radiación, también la neuropatía diabética, que produce a su vez un sobrecrecimiento bacteriano el cual influiría en la producción de diarrea.

La diarrea crónica puede deberse a alteraciones genéticas, tumores secretores, el síndrome de Zollinger-Ellison y la enfermedad celíaca, entre otros.

La *Shigella* produce inflamación, daño celular, así como diarrea con sangre y pus. La intoxicación alimentaria puede ser causada por *Staphylococcus aureus*, y la diarrea es de rápida instalación, aproximadamente a las 4 h de la ingestión, y se asocia con emesis.²⁴

Bibliografía

1. Field M. Intestinal Ion transport and the pathophysiology of diarrhea. The Journal of Clinical Investigation 2003;11(7):931-43.
2. Fischer C, Sack D, Black R. Etiology of diarrhea in older children, adolescents and adults: A systematic review. PLoS Negl Trop Dis 2010;4(8):e768.
3. Sweetser S. Evaluating the patient with diarrhea: A case-based approach. Mayo Clin Proc 2012;87(6):596-602.
4. Kasper LD, Fauci A, Hauser LS, Longo LD, Jameson J, Loscalzo J, Harrison. Principios de medicina interna. 19.ª ed. Madrid: McGraw-Hill; 2016.
5. Talbert A, Thuo N, Karisa J, Chesaro Ch. Diarrhoea complicating severe acute malnutrition in kenyan children: A prospective descriptive study of risk factors and outcome. PLoS ONE 2012;7(6):e38321.
6. Guarino A, Branski D. Chronic Diarrhea. En: Kliegman RM, ed. Nelson Textbook of Pediatrics. 19.ª ed. Filadelfia: Elsevier Saunders; 2011. p. 1339-45.
7. Tortora GJ, Derrickson B. Principios de Anatomía y Fisiología. 11.ª ed. México, D. F.: Editorial Médica Panamericana; 2011.
8. Semrad CE. Approach to the patient with diarrhea and malabsorption. En: Goldman L, Schafer A, eds. Cecil y Goldman. Tratado de Medicina Interna. 25.ª ed. Filadelfia: Elsevier; 2016. p. 918-34.
9. Pawlowski S, Alcantara C, Guerrant R. Diagnosis and treatment of acute or persistent diarrhea. Gastroenterology 2009;136(6):1874-86.
10. Krishnan B, Walker J, Walker A, Pappachan J. Gastrointestinal complications of diabetes mellitus. World J Diabetes 2013;4(3):51-63.
11. Schiller L, Sellin J. Diarrhea. En: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal And Liver Disease. 9.ª ed. Filadelfia: Elsevier; 2010. p. 211-32.
12. Viswanathan VK, Hodges K, Hecht G. Enteric infection meets intestinal function: how bacterial pathogens cause diarrhea. Nat Rev Microbiol 2009;7(2):11019.

13. Binder JH. Intestinal fluid and electrolyte movement. En: Boron W, Boulpaep E, eds. *Medical physiology: a cellular and molecular approach*. 2.^a ed. Filadelfia: Elsevier Saunders; 2009. p. 933-48.
14. Dvorkin MA, Cardinali DP, Iermoli RH. Best y Taylor. *Bases fisiológicas de la práctica médica*. 14.^a ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2010.
15. Barrett K, Barman S, Boitano S, Brooks H. *Ganong Fisiología Médica*. 23.^a ed. México, D. F.: McGraw-Hill Lange; 2010.
16. Kopic S, Geibel J. Toxin Mediated Diarrhea in the 21st Century: The Pathophysiology of intestinal ion transport in the course of ETEC, V. cholerae and rotavirus infection. *Toxins (Basel)* 2010;2:2132-57.
17. Baldi F, Bianco A, Nardone G, Pilotto A, Zamparo E. Focus on acute diarrhoeal disease. *World J Gastroenterol* 2009;15(27):3341-8.
18. Hodges K, Gill Ravinder. Infectious diarrhea, Cellular and molecular mechanisms. *Gut Microbes* 2010;1:4-21.
19. Winter S, Keestra M, Tsolis R. The blessings and curses of intestinal inflammation. *Cell Host Microbe* 2010;8(1):36-43.
20. Hunter A, Graham RC. Diarrhea. En: Florin T, Ludwig S, eds. *Netter's Pediatrics*. Filadelfia: Elsevier Saunders; 2011. p. 704-10.
21. Camilleri M, Bharucha A, Farrugia G. Epidemiology, Mechanisms and Management of Diabetic Gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9(1):e5-7.
22. Petri W, Miller M, Binder H, Levine M. Enteric infections, diarrhea, and their impact on function and development. *J Clin Invest* 2008;118(4):1277-90.
23. Camillieri M, Sellin JH, Barrett KE. Pathophysiology, Evaluation, and Management of Chronic Watery Diarrhea. *Gastroenterology* 2017;152(3):515-32. e2.
24. Bincy PA, Sellin JH. Drug-induced, factitious, and idiopathic diarrhea. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012;26(5):633-48.

Síncope

Raul A. Uribe Olivares

INTRODUCCIÓN

El síncope es un problema clínico importante, común, costoso y a menudo incapacitante que afecta a un porcentaje elevado de la población en algún momento de la vida. Si bien puede tener una evolución benigna, también puede ser la causa de lesiones serias o relacionarse con eventos cardíacos letales. La población que presenta un síncope es heterogénea, por lo que el pronóstico varía significativamente según su causa. De esta manera, la evaluación del síncope y la correspondiente estratificación del riesgo asociado con él son tan importantes como desafiantes. La incidencia de ingresos hospitalarios por síncope es de entre el 1 y el 3% en el servicio de urgencias. Hay una prevalencia particularmente alta de un primer episodio de síncope entre las edades de 10 y 30 años, con un pico alrededor de los 15 años. La distribución por edades es bimodal, con un segundo pico a los 65 años. Los pacientes que experimentan síncope también refieren una marcada reducción de su calidad de vida, además de que puede resultar en una lesión traumática. Un estudio informó que el 29% de los pacientes con síncope que acudieron al servicio de urgencias sufrieron una lesión traumática de menor importancia, y el 5% habían experimentado lesiones traumáticas severas.^{1,2}

CONCEPTO

El síncope es un signo de presentación complejo, definido por la pérdida súbita, transitoria y autolimitada de la conciencia relacionada con la supresión del tono postural, como resultado de la reducción transitoria cortical del flujo sanguíneo hacia el cerebro o el tallo cerebral. El inicio es rápido, de duración corta y recuperación espontánea, sin necesidad de maniobras. Para el diagnóstico de síncope deben diferenciarse otros procesos de aparición paroxística y alteración de la conciencia, tales como convulsiones, trastornos metabólicos o eventos psiquiátricos.^{3,4}

BASES ANATOMOFISIOLÓGICAS

El sistema nervioso controla la circulación casi totalmente a través del sistema nervioso autónomo, y la parte más importante para la regulación de la circulación es el

sistema nervioso simpático (SNS), que a su vez también es el encargado de la regulación de la función cardíaca. Los nervios simpáticos transportan una enorme cantidad de fibras nerviosas vasoconstrictoras y solo algunas fibras vasodilatadoras. El centro vasomotor del cerebro está situado bilateralmente en la sustancia reticular del bulbo y en el tercio inferior de la protuberancia, que transmite impulsos parasimpáticos a través de los nervios vagos hacia el corazón y transmite impulsos simpáticos a través de la médula espinal. En condiciones normales, la zona vasoconstrictora del centro vasomotor transmite señales continuamente hacia las fibras nerviosas vasoconstrictoras simpáticas en todo el cuerpo. Estos impulsos simpáticos y parasimpáticos mantienen normalmente un estado parcial de contracción de los vasos sanguíneos, conocido como «tono vasomotor». Al mismo tiempo que el centro vasomotor controla la cantidad de contracción vascular, también controla la actividad cardíaca. Un gran número de neuronas pequeñas situadas por toda la sustancia reticular de la protuberancia, el mesencéfalo y el diencéfalo excitan o inhiben el centro vasomotor.²

La **noradrenalina** es una sustancia simpática vasoconstrictora que actúa directamente en los receptores α -adrenérgicos del músculo liso vascular, provocando vasoconstricción. Esta sustancia, junto con la adrenalina, es liberada a la sangre circulante gracias a los impulsos que se transmiten hacia la médula suprarrenal. El SNS incrementa la presión arterial (PA) rápidamente a través de sus funciones vasoconstrictoras y cardioaceleradoras, y al mismo tiempo se produce una inhibición recíproca de las señales inhibitorias vagales parasimpáticas hacia el corazón.⁵⁻⁸

Un ejemplo de la capacidad del sistema nervioso para aumentar la PA se produce durante el ejercicio muscular. En el ejercicio intenso, los músculos necesitan mayor cantidad de flujo sanguíneo; parte de este incremento es consecuencia de la vasodilatación local de la vasculatura muscular causada por el aumento del metabolismo de los miocitos, la PA aumenta de un 30 a un 40%, lo que aumenta como consecuencia el flujo sanguíneo. Al realizar ejercicio, al mismo tiempo se activan las zonas motoras cerebrales para iniciar el ejercicio, se activa la mayor parte del sistema activador reticular ascendente

del tronco encefálico, que incluye una estimulación mucho mayor de las zonas vasoconstrictoras y cardioaceleradoras del centro vasomotor. En muchos casos de estrés se aprecia un incremento similar de la presión, por ejemplo, en situaciones de miedo intenso, que se conoce también como «reacción de alarma» y genera un incremento de la PA para que pueda aportar sangre inmediatamente a cualquiera o a todos los músculos del organismo que pudieran necesitar de una respuesta instantánea para huir del peligro (fig. 18-1).⁶

Existen a su vez mecanismos reflejos para mantener la PA normal, casi todos ellos se basan en los mecanismos de reflejo de retroalimentación negativa. Uno de los mecanismos nerviosos mejor conocidos para el control de la presión es el **reflejo barorreceptor, o presorreceptor**, situado en puntos específicos de las paredes de varias arterias sistémicas de gran tamaño. El aumento de la PA estira los barorreceptores y hace que transmitan señales hacia el sistema nervioso central. Las señales de retroali-

mentación vuelven después a través del sistema nervioso autónomo hacia la circulación para reducir la PA hasta el nivel normal. Los barorreceptores son muy abundantes en la pared de ambas arterias carótidas internas, a corta distancia por encima de la bifurcación carotídea y en la pared del cayado aórtico⁸ (fig. 18-2).

Después de que las señales de los barorreceptores entren en el tracto solitario del bulbo, las señales secundarias inhiben el centro vasoconstrictor del bulbo y excitan el centro parasimpático vagal, los efectos son la vasodilatación de las venas y arteriolas de todo el sistema circulatorio periférico y el descenso de la frecuencia cardíaca y de la fuerza de contracción cardíaca. La capacidad de los barorreceptores de mantener la PA relativamente constante en la parte superior del cuerpo es importante cuando la persona se sitúa en una postura vertical, la presión de la cabeza y la parte superior del cuerpo tienden a caer, el descenso da lugar a una descarga simpática potente en todo el cuerpo. Como el sistema de barorreceptores se

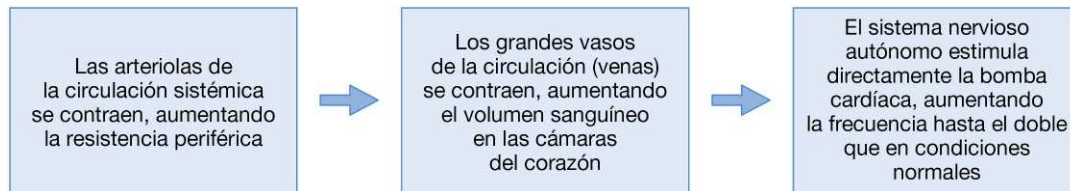


FIGURA 18-1

Respuestas cardiovasculares a la secreción de adrenalina y noradrenalina.

174

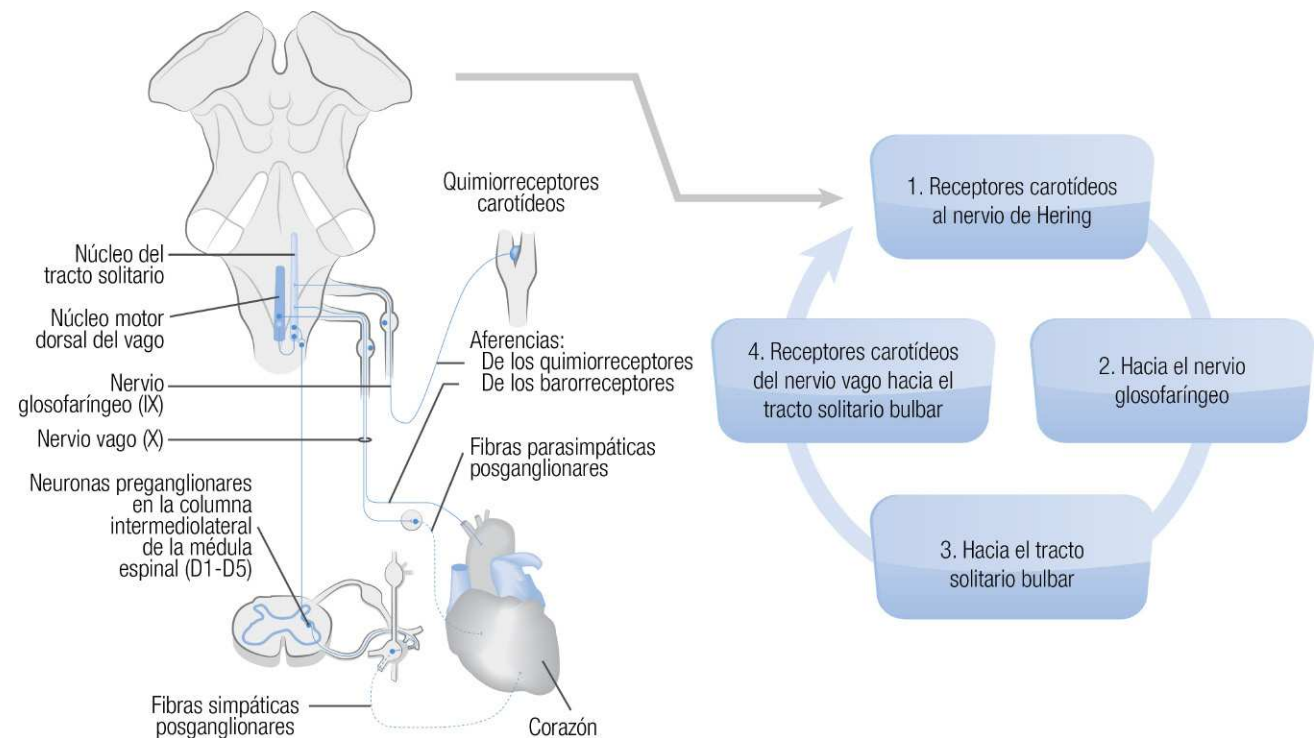


FIGURA 18-2

Innervación cardíaca, interrelación entre receptores carotídeos y vías eferentes. Influencia del sistema nervioso simpático y parasimpático.

opone tanto al aumento como al descenso de la PA, se denomina «sistema amortiguador de la presión», y los nervios de los barorreceptores se conocen como «nervios amortiguadores».⁶

Existen a su vez los **quimiorreceptores**, que están formados por células quimiosensibles a la ausencia de oxígeno (O_2), al exceso de dióxido de carbono (CO_2) y al exceso de iones de hidrógeno (H^+). Están situados en la bifurcación de cada arteria carótida común, y habitualmente entre uno y tres cuerpos aórticos adyacentes a la aorta. Siempre que la PA cae por debajo del nivel crítico, los quimiorreceptores se estimulan, porque el descenso del flujo sanguíneo provoca la disminución de O_2 y a su vez la acumulación excesiva de CO_2 y H^+ que no se eliminan por la sangre que fluye lentamente. No obstante, este reflejo de quimiorreceptores no es un controlador potente de la PA hasta que cae por debajo de 80 mmHg.^{6,8}

Tanto la aurícula como las arterias pulmonares tienen en sus paredes receptores de estiramiento denominados «receptores de baja presión», que desempeñan un papel importante al minimizar los cambios de la PA en respuesta a los cambios de volumen sanguíneo. El estiramiento de las aurículas también provoca dilatación refleja significativa de las arteriolas aferentes en los riñones, a la vez que se transmiten otras señales simultáneamente desde las aurículas hacia el hipotálamo para disminuir la secreción de hormona antidiurética (ADH). El descenso de la resistencia en la arteriola aferente renal provoca el aumento de la presión capilar glomerular, con el aumento consiguiente de la filtración de líquido en los túbulos renales. La disminución de la ADH disminuye a su vez la reabsorción de agua desde los túbulos y la combinación de ambos efectos, el aumento de la filtración glomerular y el descenso de la reabsorción de líquido, todos estos mecanismos actúan indirectamente como controladores de la presión y también como controladores del volumen de sangre. El aumento de la presión auricular también aumenta la frecuencia cardíaca, a veces hasta un 75%; una pequeña parte de este incremento se debe al efecto directo del aumento del volumen auricular por estirar el nódulo sinusal. Otro 40-60% del aumento de la frecuencia se debe al reflejo nervioso denominado «reflejo Bainbridge», este transmite sus señales aferentes a través de nervios vagos hasta el bulbo raquídeo.^{2,6,8}

FISIOPATOLOGÍA

Aunque los mecanismos fisiopatológicos que pueden llevar al síncope son diversos, todos comparten como vía final común la caída de la PA que ocasiona una hipoperfusión cerebral global transitoria capaz de ocasionar una pérdida del conocimiento en un lapso de pocos segundos (v. fig. 18-2). La caída de la PA es consecuencia de la ruptura transitoria del equilibrio entre la función cardíaca, la resistencia vascular periférica y los vasos de capacitancia venosa, interactuando todos estos con los delicados mecanismos de autorregulación cerebral. El metabolismo del cerebro, en contraste con el de muchos

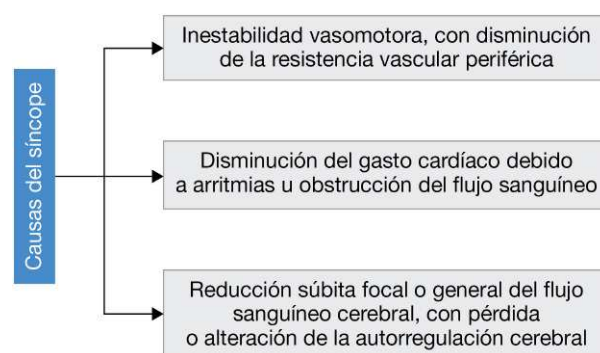


FIGURA 18-3
Causas del síncope.

otros órganos, depende delicadamente de la perfusión cerebral. Así, la disminución del flujo sanguíneo cerebral conduce a la pérdida de la conciencia en aproximadamente 10 s^{9,10} (fig. 18-3 y cuadro 18-1).

Los síntomas del síncope pueden ser dramáticos, los pacientes pueden o no pueden tener una advertencia, o pródromo, y sufren con frecuencia caídas que ocasionan traumatismos. Los que tienen pródromos frecuentemente experimentan mareos, calor sudoroso, náuseas y vómitos, o cualquier combinación de estos síntomas. Los testigos del caso a menudo temen que el paciente haya muerto o haya estado muerto por un período corto.^{3,7,11}

Síncope por mecanismos neurológicos (síncope reflejo)

Existen diversas formas de clasificarlo a través de sus desencadenantes: asociado a la inapropiada vasodilatación, la bradicardia, o ambos, como resultado de un fallo repentino del sistema nervioso autónomo, por un aumento de las señales parasimpáticas y de la inhibición simpática. Este grupo de síndromes sincopales mediados por reflejos tienen en común la extrema respuesta del reflejo, que consiste en un aumento del tono vagal y la retirada del tono simpático periférico, lo que conduce a bradicardia, vasodilatación, por lo tanto, hipotensión y, finalmente, hipoperfusión cerebral, con el consiguiente presíncope o síncope. Si la hipotensión debida a la vasodilatación periférica predomina, se clasifica como respuesta refleja de tipo vasodepresora, si la bradicardia o asistolia predominan, se clasifica como una respuesta cardioinhibitoria, y, cuando existen tanto la vasodilatación como la bradicardia, se clasifica como respuesta mixta. Los desencadenantes específicos son los que distinguen estas causas de síncope. Por ejemplo, el síncope por micción resulta de la activación de los mecanorreceptores en la vejiga; el síncope por defecación resulta de la participación de los receptores neuronales en la tensión de la pared intestinal, y el síncope por deglución resulta de impulsos de los nervios aferentes que surgen del tracto gastrointestinal superior.⁹

CUADRO 18-1 TIPOS Y CAUSAS DE SÍNCOPE

Síncope cardiovascular

Alteración del gasto cardíaco:

- Arritmias:
 - Disfunción del nódulo sinusal
 - Disfunción auriculoventricular
 - Taquicardias ventriculares y supraventriculares
- Infarto de miocardio extenso
- Obstrucción del flujo ventricular izquierdo:
 - Estenosis aórtica
 - Mixoma auricular, aurícula izquierda
 - Estenosis subaórtica hipertrófica e idiopática
- Obstrucción del gasto ventricular derecho:
 - Embolia pulmonar
 - Estenosis pulmonar
 - Hipertrofia pulmonar

Alteración del retorno venoso del corazón:

- Mixoma auricular, aurícula derecha
- Hipotensión ortostática

Síncope cardíaco reflejo

Sensibilidad del seno carotídeo, masaje del seno carotídeo
Síncope pulmonar (tos, síncope del músico, estornudo)

Síncope por deglución, neuralgia glossofaríngea, estimulación esofágica, instrumentación del tubo digestivo, exploración rectal, síncope por defecación

Síncope vagal (dolor, ansiedad, emoción intensa)

Síncope urogenital (micción, instrumentación urogenital, masaje prostático)

Disminución del aporte de O₂ en la sangre

Hipoxia/anoxia, neumopatía obstructiva crónica
Anemia

Causas cerebrales

Ataques isquémicos transitorios

Síndrome de secuestro de la subclavia

Síncope inducido por fármacos

Síncope vasovagal

Se trata de una hipotensión mediada neuralmente, también conocida como «vasodepresora» y «desmayo». Puede ocurrir ante la exposición a un evento inesperado o desagradable, un sonido u olor, el miedo o la angustia, un dolor severo, procedimientos quirúrgicos, y también puede ocurrir por la prolongada postura vertical. Se ha utilizado para describir una anomalía común de la regulación de la presión sanguínea que se caracteriza por la aparición brusca de hipotensión con o sin bradicardia. Se ha propuesto que el síncope mediado neuralmente está mediado por un reflejo paradójico que se inicia cuando la precarga del ventrículo se reduce por acumulación venosa. Esta reducción conduce a una disminución del gasto cardíaco y la PA, que es detectada por los mecanorreceptores de la pared del ventrículo izquierdo. El aumento de los niveles de catecolaminas resultantes, junto con la reducción del llenado venoso, conduce al incremento de impulsos hacia el tallo cerebral. El corazón en sí está implicado en este reflejo en virtud de la presencia de mecanorreceptores, o fibras C, que consisten en fibras amielínicas que se encuentran en las aurículas, los ventrículos y la arteria pulmonar. Se ha propuesto que la vigorosa contracción de un ventrículo con depleción de volumen conduce a la activación de estos receptores en individuos susceptibles. Estas fibras C aferentes se proyectan centralmente hacia el núcleo vagal dorsal de la médula, que conduce a una retirada «paradójica» del tono simpático periférico y al aumento en el tono vagal, que produce

vasodilatación y bradicardia. La consecuencia clínica final es el síncope o el presíncope, que genera la pérdida transitoria de la conciencia. No todos los síncope mediados neuralmente son mediados por la activación de los mecanorreceptores. En los seres humanos, la visión de la sangre o la emoción extrema pueden desencadenar el síncope, lo que sugiere que los centros nerviosos superiores también pueden participar en el proceso fisiopatológico del síncope vasovagal.¹²

Síncope situacional

Se produce durante o inmediatamente después de la tos, la micción, la defecación o la deglución.^{12,13}

Síncope del seno carotídeo

Asociado con la presión del cuello (afeitado, cuello estrecho) y la hipersensibilidad del seno carotídeo. La estimulación de los barorreceptores del seno carotídeo induce una reacción cardioinhibitoria o vasopresora anormal y ello provoca bradicardia, caída de la presión sanguínea sistólica y, en consecuencia, síncope. La hipersensibilidad del seno carotídeo se detecta en aproximadamente un tercio de los pacientes ancianos que se presentan ya sea con síncope o con caídas. Sin embargo, la hipersensibilidad del seno carotídeo se observa también comúnmente en pacientes de edad avanzada asintomáticos, por lo tanto, el diagnóstico debe ser abordado con cautela después de la exclusión de otras causas de síncope. Una vez que se diagnostica, se recomienda la implantación de un marcapasos de doble cámara en los pacientes con

síncope recurrente o resultante de la hipersensibilidad del seno carotídeo.^{4,9,14}

Síncope cardíaco

Se produce por arritmias y cardiopatías estructurales. Es el resultado de la disminución brusca del gasto cardíaco. Por lo general, los episodios son de aparición súbita y de breve duración. La pérdida de la conciencia ocurre sin aviso y el paciente cae al suelo.^{9,14}

Síncope ortostático (hipotensión ortostática)

Es una manifestación del fallo simpático vasoconstrictor (autonómico) y se define como un descenso en la PA sistólica de al menos 20 mmHg, o en la PA diastólica de 10 mmHg como mínimo en los 3 min siguientes a ponerse de pie o elevar la cabeza en una mesa de inclinación. Esta caída conduce a la disminución en el gasto cardíaco y la estimulación de la aorta y, la carótida, y los barorreceptores cardiopulmonares desencadenan un aumento reflejo de la salida simpática. Como resultado, la frecuencia cardíaca, la contractilidad cardíaca y la resistencia vascular aumentan para mantener una PA sistémica estable al regresar al reposo. «Intolerancia ortostática» es el término utilizado para referirse a los signos y síntomas de una anomalía en alguna parte de este sistema de control de la PA, que incluyen síncope, mareo o presíncope, temblores, debilidad, fatiga, palpitaciones, diaforesis, visión borrosa o en túnel y lentitud cognitiva. Puede haber visión borrosa, tal vez por la isquemia de la retina o del lóbulo occipital. Es probable que el dolor cervical, en las regiones suboccipital, cervical posterior y del hombro («cefalea en gacho de ropa») se deba a la isquemia de los músculos cervicales. Los síntomas pueden exacerbarse por el esfuerzo, la bipedestación prolongada, el aumento de la temperatura ambiental o con las comidas.¹⁵

La hipotensión ortostática puede ser asintomática o asociada con los síntomas de intolerancia ortostática antes mencionados. Estos síntomas a menudo son peores en el inicio. En contraste, la retardada hipotensión ortostática progresiva se caracteriza por la disminución progresiva lenta de la PA con el tiempo. El síncope que ocurre después de las comidas, sobre todo en personas de edad avanzada, puede ser resultado de la redistribución de sangre hacia el intestino. La disminución en la PA sistólica de 20 mmHg aproximadamente 1 h después de comer se ha descrito hasta en un tercio de los ancianos residentes en hogares de ancianos, aunque por lo general es asintomática, puede dar lugar a mareos y/o a síncope.^{9,15}

Los medicamentos que causan depleción de volumen y, como resultado, vasodilatación son la causa más común de hipotensión ortostática. Los pacientes ancianos son especialmente susceptibles a los efectos hipotensores de los medicamentos debido a la reducida sensibilidad de los barorreceptores, la disminución del flujo sanguíneo

cerebral, la pérdida renal de sodio y el mecanismo de la sed, alteración que se desarrolla con el envejecimiento.¹⁵

La hipotensión ortostática también puede deberse a causas neurogénicas, que se pueden clasificar en fallo autonómico primario y secundario. Las causas primarias son generalmente idiopáticas, mientras que las causas secundarias están asociadas con una anomalía bioquímica o estructural conocida o son vistas como parte de una enfermedad o síndrome en particular.⁹

Hay tres tipos de insuficiencia autonómica primaria:

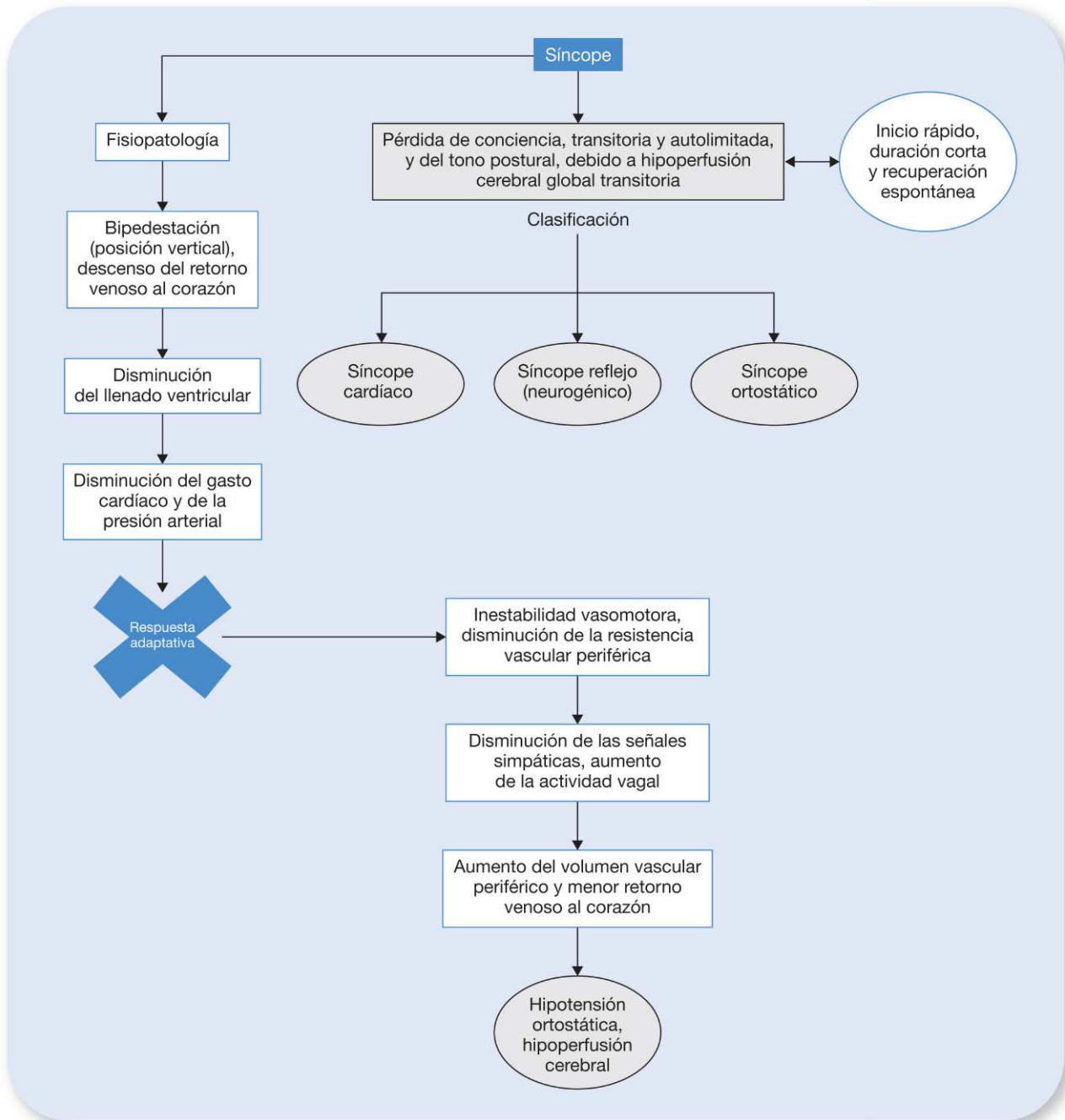
1. **Fallo autonómico puro** (síndrome de Bradbury-Eggleston): es una enfermedad esporádica e idiopática caracterizada por hipotensión ortostática, por lo general en combinación con la evidencia de fallo autonómico más generalizado, tales como alteraciones en el intestino, la vejiga, la termorregulación y la función sexual. Los pacientes con insuficiencia autonómica pura tienen reducidos niveles de noradrenalina en el plasma en posición supina.
2. **Atrofia multisistémica** (síndrome de Shy-Drager): es un trastorno progresivo esporádico de la edad adulta caracterizado por disfunción autonómica, parkinsonismo y ataxia en cualquier combinación.
3. **Enfermedad de Parkinson con insuficiencia autonómica.**

Además de estas formas de insuficiencia autonómica crónica, hay una rara neuropatía aguda panautonómica. Esta neuropatía generalmente se presenta en personas jóvenes y resulta de la insuficiencia simpática y parasimpática generalizada severa con hipotensión ortostática, pérdida de la sudoración, trastornos de la vejiga y la función intestinal, frecuencia cardíaca y pupilas dilatadas fijas.^{9,12}

Síndrome de taquicardia postural ortostática

Es una forma más leve de insuficiencia autonómica crónica e intolerancia ortostática que se caracteriza por síntomas de intolerancia ortostática, aumento de 28 latidos/min o más en la frecuencia cardíaca, y la ausencia de un cambio significativo en la PA dentro de los 5 min de inclinación de pie o en posición vertical. La base fisiopatológica exacta del síndrome de taquicardia postural ortostática (POTS) no ha sido bien definida. Algunos pacientes tienen ambos: POTS y síncope neuralmente mediado.¹⁵

A los pacientes que presentan síncope recurrente les debe ser advertido que eviten conducir vehículos y maquinaria de precisión y/o alto riesgo, que tengan precaución y tomen medidas adecuadas cuando viajen en avión o se encuentren realizando actividades recreativas, sobre todo en una piscina o la playa.¹⁶⁻¹⁸



MAPA CONCEPTUAL

Fisiopatología del síncope.

EXPRESIÓN PARACLÍNICA (PRUEBAS ANALÍTICAS Y COMPLEMENTARIAS)

El síncope es fácil de diagnosticar cuando existen las manifestaciones características, sin embargo, varios trastornos con pérdida de la conciencia transitoria real o aparente pueden generar confusión. La evaluación inicial debe incluir anamnesis detallada, el cuestionario minucioso a los testigos, así como una exploración física y neurológica completas. Hay que medir la PA y la frecuencia cardíaca en posición supina y después de 3 min de permanencia de pie para ver si existe hipotensión ortostática. Debe realizarse un electrocardiograma (ECG) si existe sospecha de síncope por arritmias o cardiopatía subyacente. Las anomalías electrocardiográficas relevantes incluyen bradiarritmias o taquiarritmias, bloqueo auriculoventricular, isquemia, infarto del miocardio, síndrome de QT largo y bloqueo de rama. Esta valoración inicial permite identificar la causa del síncope en casi el 50% de los pacientes y también estratificar a los enfermos con riesgo de mortalidad cardíaca.¹⁹

Las pruebas sanguíneas de laboratorio iniciales rara vez ayudan a identificar la causa del síncope. Estas solo deben efectuarse cuando se sospechan trastornos específicos, como infarto de miocardio, anemia y fallo autonómico secundario.

Pueden llevarse a cabo pruebas autonómicas, incluida la valoración en la mesa de inclinación, en centros especializados. Estas pruebas ayudan a descubrir evidencias objetivas de fallo autonómico y también a mostrar la predisposición al síncope mediado por mecanismos nerviosos. Las pruebas autonómicas incluyen valoraciones de la función del sistema nervioso autónomo (p. ej., variabilidad de la frecuencia cardíaca con la respiración profunda y maniobra de Valsalva), la función colinérgica simpática (p. ej., respuesta termorreguladora del sudor y prueba de reflejo axonal sudomotor) y de la función simpática adrenérgica (p. ej., respuesta de la presión sanguínea a la maniobra de Valsalva y a la prueba de mesa de inclinación con medición de la PA latido por latido).¹⁶⁻¹⁹

Debe considerarse el masaje carotídeo en las personas con síntomas que sugieran síncope del seno carotídeo y en los mayores de 50 años de edad con síncope recurrente de causa desconocida.¹⁹

Valoración cardíaca

La vigilancia con ECG está indicada en personas con alta probabilidad previa de arritmia causante de síncope. La vigilancia ambulatoria con Holter se recomienda para individuos con episodios frecuentes de síncope (uno o más por semana). Debe realizarse ultrasonografía en personas con antecedentes de cardiopatía o cuando se detectan anomalías en la exploración física o ECG. Las causas de síncope que pueden diagnosticarse en el ultrasonografía incluyen estenosis aórtica, miocardio-

patía hipertrófica, tumores cardíacos, disección aórtica y taponamiento pericárdico.²⁰

RESUMEN

El síncope es definido como la pérdida transitoria de la conciencia asociada a una pérdida del tono postural y recuperación espontánea debido a hipotensión arterial transitoria con reducción del flujo sanguíneo cerebral. Es un trastorno clínico frecuente y la causa más frecuente suele ser benigna o neurocardiogénica (síncope neuralmente mediado, vasodepresor o vaso-vagal), seguida de arritmias primarias. Por el contrario, las causas más graves son de origen cardiovascular y se asocian a una elevada mortalidad. En condiciones normales, el resultado puede ser la disminución del aporte sanguíneo en la mitad superior del cuerpo, incluyendo el corazón y el cerebro. En estas circunstancias, el cuerpo ajusta automáticamente la falta de perfusión aumentando el tono vascular, la frecuencia y el gasto cardíacos, los vasos sanguíneos se contraen, la frecuencia cardíaca se incrementa, la presión sistólica se mantiene más o menos igual o disminuye levemente, en tanto que la presión diastólica se eleva moderadamente, pero, si esta respuesta falla, se incrementan las señales nerviosas vagales y se disminuyen las señales simpáticas, produciendo así hipotensión ortostática y el síncope.

Las causas del síncope pueden dividirse en tres categorías generales:

1. Síncope por mecanismos neurales (síncope reflejo): fallo transitorio de los mecanismos autonómicos.
2. Síncope cardíaco: es el resultado de la disminución brusca del gasto cardíaco, la pérdida de la conciencia ocurre sin aviso. Está causado por arritmias y cardiopatía estructural.
3. Hipotensión ortostática: anomalía por la falta de vasoconstricción mediada por las señales simpáticas.

Bibliografía

1. Kasper LD, Fauci A, Hauser LS, Longo LD, Jameson J, Loscalzo J. Harrison. Principios de medicina interna. 19.ª ed. Madrid: McGraw-Hill; 2016.
2. Hall EJ, ed. Guyton y Hall. Tratado de Fisiología Médica. 13.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2016.
3. van Dijk JG, Wielingb W. Pathophysiological Basis of Syncope and Neurological Conditions that Mimic Syncope. *Proq Cardiovasc Dis* 2013;55(4):345-56.
4. Frith J, Parry SW. New Horizons in orthostatic hypotension. *Age Ageing* 2017;46(2):168-74.
5. Weimer LH, Zadeh P. Neurological Aspects of Syncope and Orthostatic Intolerance. *Med Clin North Am* 2009;93(2):427-49.
6. O'Callaghan S, Kenny RA. Neurocardiovascular Instability and Cognition. *Yale J Biol Med* 2016;89(1):59-71.
7. Sociedad. Argentina de Cardiología. Consenso para el Diagnóstico y Tratamiento del Síncope. *Rev Arg Cardiol* 2012;80(1):69-90.
8. Freeman R. Neurogenic Orthostatic Hypotension. *N Engl J Med* 2007;357(10):1056-7.
9. Grubb BP. Neurocardiogenic Syncope and Related Disorders of Orthostatic Intolerance. *Circulation* 2005;111:2997-3006.

10. Nezafati MH, Eshraquhi A, Vojdanparast M, Abtahi S, Nezafati P. Selective serotonin reuptake inhibitors and cardiovascular events: A systemic review. *J Res Med Sci* 2016;21:66.
11. Shen WK, Traub SJ, Decker WW. Syncope Management Unit: Evolution of the Concept and Practice Implementation. *Proq Cardiovasc Dis* 2013;55(4):382-9.
12. Nwazue VC, Satish R, Raj SR. Confounders of Vasovagal Syncope: Orthostatic Hypotension. *Cardiol Clin* 2013;31(1):89-100.
13. Benditt DG, Síncope: revisión diagnóstica y terapéutica. *Rev Urug Cardiol* 2011;26(1):38-54.
14. Velasco Valdazo E, Aceña Navarro A, Ponz Mir P, Moro Serrano C. Síncope. Concepto. Etiopatogenia. Manifestaciones clínicas. Historia natural. Diagnóstico diferencial. Valoración pronóstica. Estrategia Terapéutica. *Medicine* 2009;10(39):2618-23.
15. Chisholm P, Anpalaham M. Orthostatic hipotensión – pathophysiology, assessment, treatment, and the paradox of supine hypertension – a review. *Intern Med J* 2017;47(4):370-9.
16. Sakaguchi S, Li H. Syncope and Driving. Flying and Vocational Concerns. *Proq Cardiovasc Dis* 2013;55(4):454-63.
17. Moya A, Mitjans I. La prueba en tabla basculante en el síncope vasovagal. *Rev Esp Cardiol* 2002;55(5):466-8.
18. Kenny RA, Bhangu J, King-Kallimanis BL. Epidemiology of Syncope/Collapse in Younger and Older Western Patient Populations. *Proq Cardiovasc Dis* 2012;55(4):357-63.
19. Hogan TM, Constantine ST, Crain AD. Evaluation of Syncope in Older Adults. *Emerg Med Clin N Am* 2016;34:601-27.
20. Angus S. The Cost-Effective Evaluation of Syncope. *Med Clin N Am* 2016;100:1019-32.

SECCIÓN

III

Inmunidad y respuesta inmunitaria

Página deliberadamente en blanco

Inflamación y reparación de tejidos

Raul A. Uribe Olivares y Verónica Isabel Enríquez Romo

INTRODUCCIÓN

Cuando hablamos de control y tratamiento del proceso inflamatorio, incluimos varios sistemas del organismo: neuronal, endocrino, inmunitario y psicológico. Esto significa que el proceso inflamatorio es una unión de todos los sistemas para la defensa del organismo ante una agresión exógena o endógena que da como respuesta señales de alerta que disparan todos los sistemas, esto lleva a que el sistema inmunitario se active.

Los receptores de membrana de los macrófagos y los mastocitos reaccionan ante el estímulo liberado con una serie de mediadores de la inflamación: los derivados del ácido araquidónico (prostaglandinas [PG], leucotrienos [LT], tromboxanos [Tx]), los aminoácidos modificados (histamina, serotonina) o las pequeñas proteínas (citocinas proinflamatorias), que desencadenan una serie de reacciones con la intención de neutralizar la agresión. Esto será la defensa del organismo y el aviso al sistema inmunitario para que la lesión agreda al menor número de células o tejidos posible.

CONCEPTO

La inflamación es una reacción, tanto local como sistémica, de los tejidos y la microcirculación frente a una noxa. La inflamación se define como la reacción defensiva local caracterizada por alteración, exudación y proliferación. Se le llama también «síndrome local de adaptación». La reacción se desencadena por estímulos nocivos o por la alteración de diversa naturaleza, extrínseca o intrínseca, física, química y biológica. Es una defensa local, aunque puede generalizarse hasta llevar a la muerte al individuo si altera los órganos vitales.¹⁻⁴

Celso describió los cuatro signos cardinales: rubor, dolor, calor y tumor en el siglo I d. de C. En el siglo XVIII John

Hunter observó por primera vez que la inflamación no es una enfermedad sino una respuesta inespecífica con efectos saludables. Rudolf Virchow fue el primero en describir la inflamación como una reacción a una lesión histórica previa. Además, agregó el quinto componente: *functio laesa* (pérdida de la función). Metchnikoff descubrió la fagocitosis y la añadió al proceso. Thomas Lewis describe la importancia de los mediadores químicos en la respuesta inflamatoria, mencionando que es una reacción compleja en el tejido conjuntivo vascular como protección con la finalidad de:

- Destruir, atenuar o mantener localizados los agentes patógenos.
- Iniciar una serie de reacciones que ayuden a curar para que después reconstruyan el tejido lesionado.
- Inhibir que se extienda la lesión.

BASES ANATOMOFISIOLÓGICAS

La inflamación es un proceso fisiológico que permite erradicar un agente patógeno y reparar el tejido lesionado. Es controlada y culminada mediante mecanismos de retroalimentación negativa que permiten restablecer la homeostasis del organismo, pero, si la inflamación persiste, genera un proceso deletéreo en enfermedades autoinmunitarias o puede contribuir a enfermedades como la obesidad y el cáncer. La resolución de la inflamación consiste en la participación de fenómenos fisiológicos que involucran la disminución de la proliferación y la maduración de células inmunitarias, así como en la inducción de la apoptosis y la fagocitosis de leucocitos activos, y en la inhibición de la secreción de mediadores inflamatorios y la depuración de los mismos.⁵

La inflamación es una reacción tisular compleja que consiste básicamente en respuestas vasculares y celulares mediadas por una miríada de moléculas para su iniciación, regulación y resolución.³

La función principal de la respuesta inflamatoria consiste en eliminar una agresión patogénica y borrar los componentes histiósicos dañados para así permitir que tenga lugar la reparación. Existen cuatro etapas en su desarrollo:¹⁻⁵

1. La iniciación de una respuesta inflamatoria tiene como consecuencias la activación de mediadores solubles y el reclutamiento de células inflamatorias hacia el área lesionada. Estos mediadores pueden provenir del agente lesivo, las células dañadas y de la matriz extracelular (MEC), que alteran la permeabilidad de los vasos sanguíneos adyacentes. Esta respuesta compleja e inmediata conduce a una rápida inundación de los tejidos lesionados con líquido, factores de coagulación, citocinas, quimiocinas, plaquetas y células inflamatorias, en particular neutrófilos. El proceso completo se denomina «inflamación aguda».
2. La amplificación depende de la extensión de la lesión y de la activación de mediadores como cininas y componentes del complemento. Se reclutan leucocitos y macrófagos adicionales en el sitio de la lesión.
3. La destrucción del agente lesivo coloca al proceso bajo control. La digestión enzimática y la fagocitosis reducen o eliminan el agente dañino, o noxa. Al mismo tiempo, los componentes del tejido dañado también se eliminan y se da inicio a la reparación del tejido.
4. La finalización de la respuesta inflamatoria mediante mecanismos antiinflamatorios intrínsecos que limitan el daño histiósico y permiten la reparación y regreso a la función fisiológica normal.

Ciertos tipos de lesiones desencadenan una respuesta inflamatoria e inmunitaria sostenida que es incapaz de eliminar la noxa y los tejidos dañados. Esta respuesta persistente se denomina «inflamación crónica».

Componentes de la respuesta inflamatoria

Son los que se enumeran a continuación:

- Componentes vasculares:
 - Vasos sanguíneos.
 - Plasma.
- Componentes celulares:
 - Neutrófilos.
 - Monocitos.
 - Eosinófilos.
 - Linfocitos.
 - Basófilos.
 - Plaquetas.
 - Mastocitos (tejido conjuntivo).
 - Fibroblastos (tejido conjuntivo).
 - Macrófagos (tejido conjuntivo).
- MEC:
 - Proteínas fibrilares.
 - Proteínas estructurales.
 - Glucoproteínas de adhesión y proteoglicanos.
 - Membrana basal.

Fases de la inflamación

La inflamación consta de cuatro fases:

1. Iniciación.
2. Amplificación.
3. Destrucción.
4. Finalización.

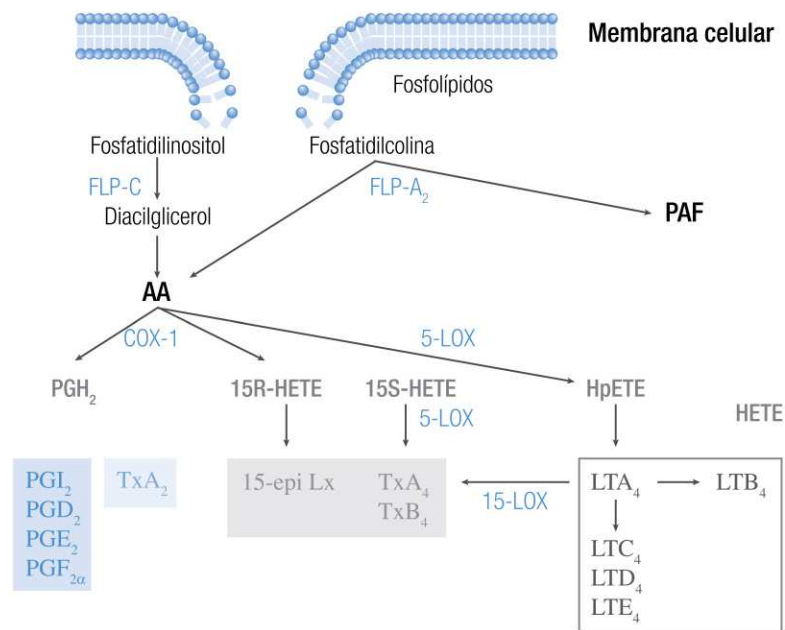
FISIOPATOLOGÍA

La respuesta inflamatoria aguda comienza con el daño directo (lesión de la membrana celular) o la estimulación de los componentes celulares o estructurales de un tejido, como:

- Células parenquimatosas.
- Células mesenquimatosas.
- Macrófagos histiósicos o células cebadas.
- Microvasculatura (endotelio).
- MEC.

La lesión de la membrana celular, que provoca la liberación de los fosfolípidos de la membrana que son sustrato para la fosfolipasa C, va a producir la formación de ácido araquidónico, que a su vez será sustrato para la ciclooxigenasa (COX), formando PG y Tx, o para la lipooxigenasa (LOX), para formar LT y lipoxinas.

Los fosfolípidos de membrana también servirán de sustrato a la fosfolipasa A₂ para formar el factor activador plaquetario (PAF) y el ácido araquidónico. Estas sustancias formadas a partir de la membrana celular lesionada serán las iniciadoras del proceso inflamatorio, causando vasodilatación de las arteriolas precapilares y vasoconstricción de las vénulas poscapilares (fig. 19-1). Estas dos acciones conjuntas e inmediatas (en milésimas de segundo) producen una disminución del flujo laminar capilar, haciendo más lento el flujo y provocando turbulencia, aumentando la presión hidrostática capilar y generando mayor salida de líquido hacia el medio tisular, con lo que se inicia el edema, el cual puede durar solo unos segundos si no existen amplificadores de esta respuesta gracias al drenaje linfático. Sin embargo, las PG, los Tx y los LT formados activan también los macrófagos residentes tisulares del endotelio. Los macrófagos activados producen una serie de citocinas, como interleucina 1 (IL-1) e IL-6, factor de necrosis tumoral α (TNF- α), y quimiocinas, como la proteína quimiotáctica de monocitos 1, que se van a constituir como amplificadores y moduladores de la respuesta inflamatoria (tabla 19-1). El PAF, como su nombre indica, activa las plaquetas de los capilares congestionados, y la turbulencia ocasionada por los fenómenos vasculares antes descritos también activará las plaquetas. Las plaquetas activadas se degranularán liberando histamina, serotonina y Tx, aumentando la permeabilidad capilar por contracción del citoesqueleto endotelial, que despegará ligeramente la unión entre las células endoteliales, por donde escapan proteínas pequeñas a la MEC aumentando con

**FIGURA 19-1**

Mecanismos de iniciación de la respuesta inflamatoria y generación de los primeros mediadores.

ello la presión coloidosmótica tisular y con una mayor salida de líquido vascular. También provocarán activación del factor Hageman plasmático iniciando la cascada de coagulación así como la formación de plasmina, que a su vez activará más factor Hageman y la cascada del complemento, generando las anafilotoxinas C3a y C5a, que actuarán como potentes quimiotácticos de células inflamatorias, principalmente polimorfonucleares (PMN); también generará la activación de calicreína para generar cininas y péptidos relacionados, que son potentes agentes inflamatorios que regulan múltiples procesos biológicos como la contracción y la relajación del músculo liso, la extravasación de plasma, la activación de células inflamatorias y la respuesta al dolor de origen inflamatorio⁶⁻⁸ (fig. 19-2).

Otra forma de iniciar el proceso inflamatorio es mediante la presencia de microorganismos (MO) en la MEC, las sustancias presentes en la pared de estos MO (como

lipopolisacáridos) activarán los macrófagos tisulares y, con ello, se iniciará la fagocitosis de estos MO y la producción de citocinas, TNF- α e IL-1, que darán origen a toda la serie de eventos vasculares antes descritos.⁶

La activación de la cascada de la coagulación formará una malla de fibrina con eritrocitos en la vénula, impidiendo que la noxa se disemine por el torrente circulatorio; asimismo, habrá mayor estasis sanguínea y un incremento de la presión hidrostática capilar y, por lo tanto, mayor salida de líquido al intersticio. Este exceso de líquido intersticial es parcialmente drenado por los capilares linfáticos, lo cual arrastra el estímulo nocivo, o noxa, y los macrófagos residentes hacia los ganglios linfáticos, donde se podrá llevar a cabo la presentación del antígeno a los linfocitos, activándolos para iniciar la respuesta linfocitaria. Estos cambios representan la fase vascular inicial de la respuesta inflamatoria. Este aumento del flujo sanguíneo aumenta la temperatura de la zona (calor)

185

TABLA 19-1 Citocinas importantes en la respuesta inflamatoria y su efecto

Tipo	Nombre	Efecto
Interleucinas	IL-1, IL-6, IL-8, IL-13, IL-10	Activación y modulación de la producción de células inflamatorias
Factores de crecimiento	GM-CSF, M-CSF	Activadores de crecimiento y diferenciación celular de macrófagos, actividad bactericida, estimulan linfocitos NK y APC
Quimiocinas	CC, CXC, XC, CX3C	Quimiotaxis, activación leucocitaria
Interferones	IFN- α , IFN- β , IFN- γ	Antivirales, activación leucocitaria
Otras	TNF- α	Fiebre, anorexia, choque, citotoxicidad, activación e inducción de células endoteliales y tisulares

APC, células presentadoras de antígeno; CC, quimiocina β ; CXC, quimiocina α ; CX3C, fractalquina (neurotactina); GM-CSF, factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos; IFN, interferón; IL, interleucina; M-CSF, factor estimulante de colonias de macrófagos; NK, *natural killers*; TNF, factor de necrosis tumoral; XC, linfotactina.

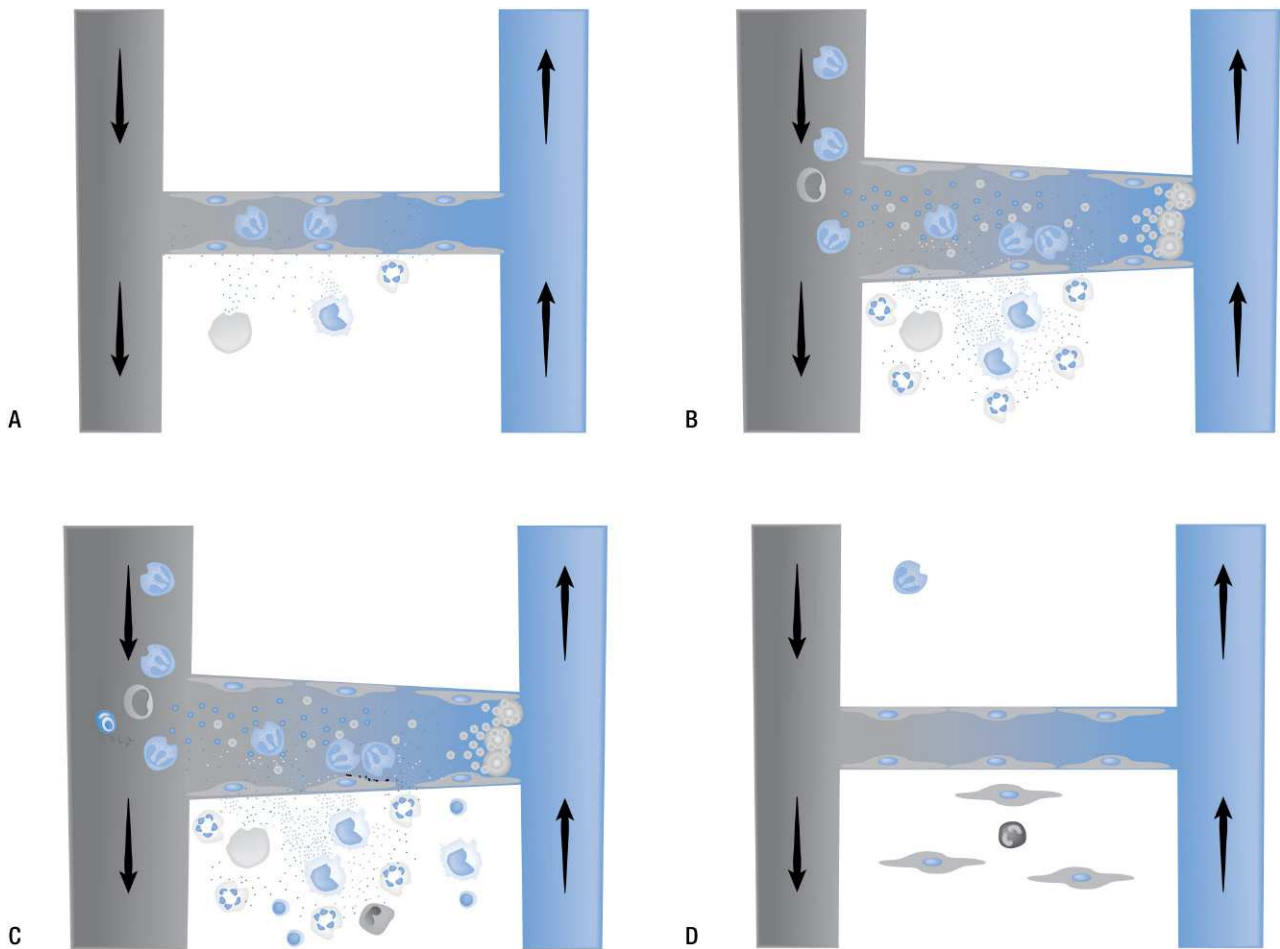


FIGURA 19-2

Respuesta inflamatoria. **A.** La ruptura de la membrana celular expone los fosfolípidos de la membrana que son sustrato para las fosfolipasas, generando ácido araquidónico, que a su vez se metaboliza por la ciclooxigenasa 1 (COX-1), la COX-2 y la lipooxigenasa (LOX) para producir eicosanoides que inician la fase vascular provocando vasodilatación, y activación de células endoteliales y macrófagos. **B.** Los macrófagos y el endotelio activados producen citocinas que inician la fase celular. **C.** Llegada de polimorfonucleares (PMN), macrófagos y linfocitos en respuesta a quimiocinas y citocinas. **D.** Si se logra eliminar el agente lesivo, se inicia la reparación con participación de eosinófilos y fibroblastos. (Véase el texto para más detalles.)

y, al mismo tiempo, la coloración de la lesión (rubor); el edema generado por estos cambios, la tumefacción y las citocinas como la bradisinina generarán el dolor, los cuatro signos cardinales de la inflamación ya conocidos (calor, rubor, tumor y dolor).⁶⁻⁹

Conforme se van generando más mediadores (quimio-tácticos como PG, C3a, C5a, LTB₄, quimiocinas, etc.), se van reclutando más y más células en el sitio del tejido lesionado y se incrementa la respuesta inflamatoria. El sitio de la lesión se inunda de células inflamatorias activadas, principalmente PMN y macrófagos, productoras de más mediadores que amplifican la respuesta inflamatoria.

Si esta respuesta es suficiente para eliminar al agente dañino (noxa) y los detritus celulares resultantes de la muerte de las células mesenquimatosas y parenquimatosas dañadas, se inicia la reparación del tejido lesionado.⁵

De lo contrario, si la noxa persiste o es lo suficientemente intensa, continúa la inflamación a su siguiente fase, con la presencia de linfocitos citotóxicos activados previamente en los ganglios linfáticos y células productoras de anticuerpos, ambos fenómenos son específicos de antígeno, activadores del complemento, generan más mediadores que amplifican esta respuesta.⁹

Muchos mediadores son parte integral en la iniciación, amplificación y finalización de la respuesta inflamatoria. Los mediadores derivados de las células y del plasma actúan armónicamente en la activación de células al unirse a receptores específicos, activando células, reclutándolas en los sitios dañados y estimulando la liberación de mediadores adicionales. Todos estos mediadores poseen una vida media corta, ya sea por decadencia espontánea de su actividad, por inactivación proteolítica, por unión a otros componentes o por la acción de sustancias solubles

que aceleran su decadencia. Por consiguiente, representan mecanismos clave de control para la iniciación o la finalización de la respuesta inflamatoria y pueden ser de origen plasmático y celular.¹⁰⁻¹⁵

El plasma contiene los elementos básicos de tres cascadas enzimáticas, cada una compuesta por una serie de proteasas cuya activación es secuencial y produce la liberación de mediadores importantes. Estos sistemas íntimamente interrelacionados entre sí son: 1) cascada de la coagulación; 2) cascada de cininas, y 3) cascada del complemento.

El factor Hageman, presente en el plasma, como ya se dijo, se activa al exponerse a superficies con carga negativa (como las membranas basales, colágeno, elastina, cristales de urato, componentes del complemento, etc.), enzimas proteolíticas, lipopolisacáridos y muchos materiales ajenos al organismo, desencadenando las siguientes acciones:

- Conversión del plasminógeno en plasmina, que causa fibrinólisis; los productos de esta degradación de la fibrina aumentan la permeabilidad vascular y activan componentes del complemento, dando origen a las anafilotoxinas C3a y C5a.
- Conversión de la precalicreína en calicreína, dando origen a diversos péptidos vasoactivos de alto peso molecular, que en conjunto se denominan «cininas».
- Activación de la vía alterna del complemento.
- Activación de la cascada de coagulación (v. capítulo 60 para más información).

Las cininas son potentes agentes proinflamatorios, entre los que destaca la bradisinina, que tiene múltiples efectos biológicos, como elevar la presión arterial, la contracción y relajación del músculo liso, produce un aumento de la permeabilidad vascular, promueve la migración celular (quimiotaxis), promueve la activación de células inflamatorias y produce el dolor de origen inflamatorio al estimular directamente las terminaciones nerviosas libres (nociceptores). Las cininas son rápidamente inactivadas por las cinasas, en consecuencia, tienen una vida media corta.¹⁰

El sistema del complemento es un grupo de proteínas plasmáticas cuya función principal es la defensa contra MO. Son sintetizadas en el hígado y se activan de manera secuencial (por eso se llama «cascada»). Las actividades biológicas de este sistema son:⁹

- Defensa contra infecciones mediante la opsonización de MO, quimiotaxis y activación de PMN y lisis de MO y células dañadas.
- Conexión entre la inmunidad innata y la adaptativa para la defensa contra MO al aumentar las respuestas de formación de anticuerpos y la memoria inmunitaria.
- La eliminación de productos de lesión ocasionados por la respuesta inflamatoria tanto de MO como de células apoptóticas y detritus celulares.

El sistema se activa por tres vías para formar el complejo de ataque a la membrana que producirá la lisis de la célula diana (fig. 19-3).

Otros mediadores celulares importantes en la respuesta inflamatoria son las especies reactivas de oxígeno (ERO) y el óxido nítrico (NO).

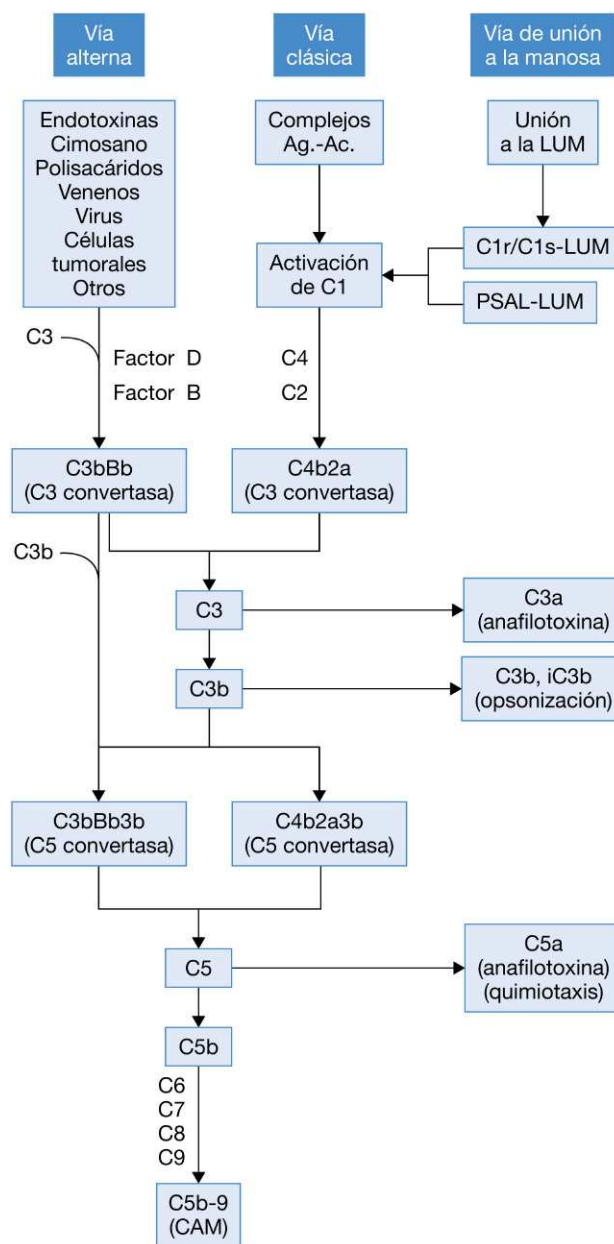


FIGURA 19-3

Cascada del complemento. El complemento puede activarse por tres vías: la clásica, la alterna y la de unión a la manosa. Estas vías generan diferentes metabolitos con actividad quimiotáctica y anafilotóxica. El resultado final es la creación del complejo de ataque a la membrana (CAM), que lisa los microorganismos o las células infectadas, amplifica la respuesta inflamatoria y activa las células inflamatorias.

Las ERO son moléculas muy reactivas derivadas del oxígeno (O_2), que habitualmente se inactivan con rapidez, pero, cuando su generación se incrementa, pueden ser muy tóxicas para las células. Activan vías de transducción de señales y se combinan con proteínas, lípidos y ADN, conduciendo a la pérdida de la función celular y a la muerte de la célula. Las ERO que se producen en los PMN dentro de sus fagosomas son bactericidas. Las ERO importantes en el proceso inflamatorio incluyen los radicales superóxido (O_2^+ , O_2^-), el NO^+ , el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y el hidroxilo (OH^+).

Las interacciones entre las células y la MEC regulan las respuestas de los tejidos a la inflamación. Durante la lesión, las células inflamatorias residentes interactúan con esta MEC para migrar hacia el gradiente de agentes quimiotácticos. El colágeno, las fibras elásticas, las proteínas de la membrana basal, las glucoproteínas y los proteoglucanos se encuentran entre los mediadores de la MEC. Las proteínas de la matriz son macromoléculas secretadas por células hícticas que interactúan con las células inflamatorias o interrumpen su interacción. Las citocinas y los factores de crecimiento influyen en las asociaciones entre células, la MEC y las proteínas de la matriz, entre las que se reconocen:

- Proteína ácida y rica en cisteína, que es una glucoproteína multifuncional que organiza los componentes de la MEC y modula la actividad de los factores de crecimiento. Afecta la proliferación, la migración y la diferenciación celular, en especial de las células endoteliales.
- Trombospondinas, glucoproteínas que modulan las interacciones entre las células y la MEC, influyen en la agregación plaquetaria y apoyan la quimiotaxis y la adhesión de PMN.

- Tenacinas C, X y R, que son proteínas antiadherentes que se expresan durante el desarrollo, el daño tisular y la cicatrización.
- Sindecanos, proteoglucanos que intervienen en la coagulación, la señalización de factores de crecimiento, la adhesión celular a la MEC y en la oncogénesis.
- Osteopontina, glucoproteína fosforilada importante en la mineralización ósea. También media las interacciones célula-MEC, activa la señalización celular (en particular de linfocitos T), es quimiotáctica para PMN y refuerza su adhesión, y tiene efectos antiinflamatorios mediante la regulación de macrófagos.

Las células de la respuesta inflamatoria aguda y sus características se resumen en la [tabla 19-2](#).

La especificidad e intensidad de los mediadores inflamatorios, tanto humorales como celulares, afecta la respuesta del huésped a la noxa. Si no existieran mecanismos reguladores de tal respuesta, las lesiones serían tan serias que causarían la muerte. Sin embargo, existe la regulación génica y bioquímica que reduce los efectos devastadores de la inflamación aguda y permite su resolución y reparación. Los mediadores plasmáticos y celulares amplifican las respuestas tisulares y representan un mecanismo de retroalimentación positiva, con una amplificación progresiva de la respuesta inflamatoria y la lesión tisular consecuente. Los factores del complemento, las citocinas proinflamatorias y, en ciertos casos, los complejos inmunitarios activan la señal de las vías de transducción que controla la expresión génica de estos mediadores, como el $TNF-\alpha$, la IL-1, las quimiocinas y las moléculas de adhesión.

Existe un proceso de resolución natural de la inflamación aguda mediante el cual se elimina el estímulo inicial y las células inflamatorias entran en apoptosis. Una com-

TABLA 19-2 Células que participan en la respuesta inflamatoria aguda, y sus principales características y mediadores

Células	Características	Mediadores
Leucocitos PMN	Centrales en la inflamación aguda, fagocitosis de MO y restos tisulares, median la lesión tisular	ERO, enzimas, activador del complemento, linfocitos CD11b/CD18, laminina, AP
Células endoteliales	Mantienen la integridad vascular, regulan la actividad plaquetaria, regulan la contracción y la relajación vascular, median la migración de PMN al sitio de lesión	vWF, NO, endotelinas, integrinas, selectinas, prostanoides
Monocitos/macrófagos	Regulan la respuesta inflamatoria, regulan la vía de la coagulación/fibrinolítica, regulan la respuesta inmunitaria	IL-1, $TNF-\alpha$, IL-6, quimiocinas, enzimas, proteínas catiónicas, PG, LT, AP, ERO
Células cebadas/basófilos	Receptores Fc de la IgE (se unen a la IgE y se degranulan); centrales en la anafilaxia y la alergia	Histamina, serotonina, LTC, LTD, LTE, PAF, ECF, IL-4, $TNF-\alpha$
Eosinófilos	Reacción alérgica, parásitos, inflamación crónica, modulan la respuesta de las células cebadas/basófilos	ERO, enzimas, PG de la serie E, citocinas
Plaquetas	Trombosis (coagulación), regulan la permeabilidad vascular, regulan la respuesta proliferativa de las células mesenquimatosas	Serotonina, Ca, ADP, proteínas catiónicas, fibrinógeno y proteínas de la coagulación, PDGF, enzimas

ADP, difosfato de adenosina; AP, activador del plasminógeno; Ca, calcio; ECF, factor quimiotáctico de eosinófilos; ERO, especies reactivas de oxígeno; IL, interleucina; LTC, leucotrieno C; LTD, leucotrieno D; LTE, leucotrieno E; MO, microorganismos; NO, óxido nítrico; PAF, factor activador plaquetario; PDGF, factor de crecimiento derivado de las plaquetas; PG, prostaglandina; PMN, polimorfonucleares; TNF , factor de necrosis tumoral; vWF, factor de von Willebrand.

binación de producción reducida de mediadores proinflamatorios y de la expresión de mediadores antiinflamatorios sirve para detener el proceso. La eliminación del tejido dañado y de los restos celulares permite que se produzca la cicatrización apropiada. Sin embargo, la respuesta a la lesión es variable, y la genética, el sexo y la edad del paciente determinan la respuesta a la lesión, la extensión de la cicatrización y, en particular, la progresión hacia la enfermedad inflamatoria crónica. Entre los reguladores negativos de la inflamación están:

- Reprogramación y silenciamiento génicos: hay represión de la transcripción y silenciamiento génico sostenido del TNF- α , la IL-1 y otros genes proinflamatorios, además de elevación génica simultánea de la expresión génica de factores antiinflamatorios, como el antagonista del receptor de IL-1 y de los receptores de TNF- α , IL-6 e IL-10.
- Citocinas: IL-6, IL-10, IL-11, IL-12 e IL-13 limitan la inflamación al reducir la producción de la poderosa citocina TNF- α .
- Inhibidores de proteasas: son de particular importancia para reducir las respuestas a una variedad de tipos celulares, como macrófagos y células endoteliales, y para disminuir el daño al tejido conjuntivo.
- Lipoxinas: son mediadores antiinflamatorios que inhiben la síntesis de LT.
- Glucocorticoides: la estimulación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal libera glucocorticoides inmunodepresores, con efectos depresores transcripcionales y postranscripcionales sobre los genes de la respuesta inflamatoria.
- Cininas: degradan al potente mediador bradicinina.
- Factor de crecimiento transformante β (TGF- β): las células apoptóticas inducen la expresión del TGF- β , que inhibe las citocinas y quimiocinas proinflamatorias.

Como consecuencia de la acción de los componentes reguladores y de la corta vida de los PMN, la respues-

ta inflamatoria suele ser autolimitada y se resuelve en días o pocas semanas. Idealmente, se elimina la fuente lesiva, la inflamación cede y se restaura la arquitectura normal de los tejidos así como su función. El resultado depende del equilibrio entre reclutamiento, división, migración y muerte celular. A medida que las señales de la inflamación aguda declinan, la apoptosis de los PMN limita la respuesta inflamatoria y comienza la resolución. Sin embargo, pese a ello, los resultados pueden conducir a otros destinos:

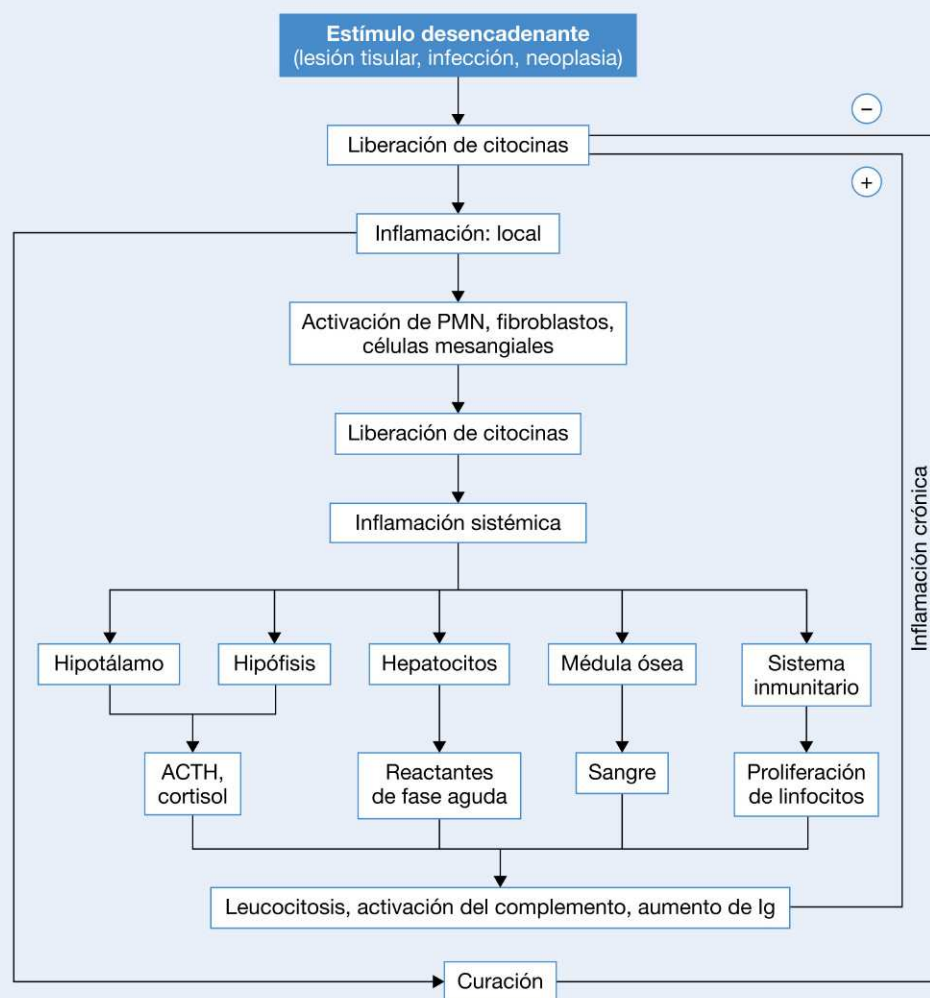
- Cicatriz: si un tejido sufre daño irreversible, la cicatriz reemplaza a la arquitectura normal.
- Absceso.
- Linfadenitis: la inflamación secundaria de los vasos y ganglios linfáticos como consecuencia de la migración de la noxa (principalmente MO) hacia los vasos linfáticos y la respuesta linfocitaria de estos.

Cuando la inflamación aguda no resuelve el problema o se trastorna, sobreviene la inflamación crónica. El proceso puede localizarse, pero es más frecuente que se generalice hasta causar enfermedades incapacitantes como hipertensión arterial, enfermedad pulmonar crónica, artritis reumatoide, enfermedades autoinmunitarias, etc. Poco a poco se genera un cambio en las células presentes en el sitio de la lesión mediado principalmente por la IL-6 y el IFN- α , que promueven que las células mononucleares se dirijan al sitio de la lesión, como los linfocitos, los cuales son activados por las células presentadoras de antígeno en los órganos linfoides secundarios (ganglios y bazo) para convertirse en linfocitos activados específicos de antígeno y se dirigen hacia los tejidos lesionados por citocinas quimiotácticas. Los linfocitos T regulan la activación y el reclutamiento de macrófagos, modulan la producción de anticuerpos, así como la citotoxicidad mediada por células, y mantienen la memoria inmunitaria. En la [tabla 19-3](#) se resumen las células participantes en la inflamación crónica.

TABLA 19-3 Células que participan en la respuesta inflamatoria crónica y sus principales funciones

Células	Funciones
Linfocitos	Vinculados con la inflamación crónica, fundamentales en la respuesta inmunitaria humoral y en la mediada por células, producción de citocinas
B	Se transforman en células plasmáticas productoras de anticuerpos
T (efectores)	Hipersensibilidad retardada, reactividad linfocitaria mixta, linfocitos citotóxicos (células K)
T (reguladores)	Células T colaboradoras (CD4 Th: Th1, Th2), células T supresoras (CD8)
Citotóxicos	Linfocitos citotóxicos naturales
Nulos	Linfocitos <i>null</i> (no expresan antígeno T)
Fibroblasto	Produce las proteínas de la MEC, participa en la inflamación crónica y la cicatrización de heridas. Produce IL-6, IL-8, COX-2, ácido hialurónico y PGE ₂ , expresa CD40

COX-2, ciclooxigenasa 2; IL, interleucina; PGE₂, prostaglandina E₂.



MAPA CONCEPTUAL

Fisiopatología de la inflamación. ACTH, corticotropina; PMN, polimorfonucleares.

La respuesta inflamatoria efectiva limitará el área de la lesión, eliminará el agente causal y el tejido dañado, y restaurará la función tisular. Sin embargo, bajo ciertas circunstancias, la lesión local puede provocar efectos sistémicos marcados. Con frecuencia estos efectos surgen cuando un MO no es controlado localmente y pasa a la circulación sanguínea ocasionando que la respuesta inmunitaria se desarrolle dentro de los vasos sanguíneos y la producción de los mediadores se produzca directamente en el torrente sanguíneo, que es la causa de los efectos sistémicos de la inflamación; o bien la primera línea de defensa, la inflamación local, no logra controlar al agente y su persistencia hace que se amplifique la respuesta inflamatoria con mayor producción de citocinas, responsables de los efectos sistémicos (fiebre, mialgia, artralgia, anorexia, etc.), principalmente la IL-1 y el TNF- α , y del

llamado «síndrome de respuesta inflamatoria sistémica» (SIRS), que activará el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, provocará leucocitosis, fiebre y estado de choque. Muchos de estos efectos sistémicos son mediados por la liberación de glucocorticoides por la corteza suprarrenal.

La mayor y acelerada producción de leucocitos por la médula ósea en respuesta a las elevadas concentraciones de mediadores (IL-1, TNF- α) hace que se liberen a la circulación PMN inmaduros (en forma de «bandas»). La persistencia del SIRS puede provocar «agotamiento» en la producción de células por la médula ósea y disminuir estos en sangre (leucopenia).

El exceso de citocinas proinflamatorias circulantes hace que el hígado produzca las llamadas «proteínas de fase aguda», proteína C reactiva (PCR), macroglobulina 1,

fibrinógeno y ceruloplasmina, entre otras, mediado por la IL-1, la IL-6 y el TNF- α . En el laboratorio, se presenta una elevación importante de la PCR y una elevación de la velocidad de sedimentación eritrocitaria.

RESUMEN

El proceso inflamatorio es una respuesta de los tejidos y la microcirculación frente a la presencia de un agente lesivo (biológico, químico o físico; endógeno o exógeno), con la finalidad de limitar el daño y su eliminación ulterior. Inicialmente, da origen a la producción de mediadores (PG, LT, Tx, etc.) con efecto autocrino, paracrino y endocrino, que se unen a receptores de la célula endotelial, activándola, para producir más mediadores. Estos provocarán la vasodilatación arteriolar y la relajación de los esfínteres precapilares, y la contracción de los esfínteres de las vénulas poscapilares, generando estasis sanguínea y mayor presión en el capilar, lo que producirá la salida de mayor cantidad de líquido al espacio extracelular. También provocará la turbulencia del flujo sanguíneo, lo que activará las plaquetas y formará una malla de coágulo en el lado venular, para evitar la diseminación del agente. Esta fase vascular es la responsable de los signos característicos de la inflamación: calor, rubor, tumor (edema) y dolor.

Le sigue una fase celular, en la que la turbulencia antes mencionada permitirá el contacto de los PMN con el endotelio activado, que expresa una serie de moléculas que facilitan el anclaje, el rodamiento y la diapédesis de los PMN hacia el tejido lesionado. Las citocinas (principalmente IL-1, TNF- α , cininas y derivados del ácido araquidónico) incrementarán esta acción por su efecto quimiotáctico. Los PMN y los macrófagos serán activados y producirán más mediadores, que amplifican la respuesta inflamatoria. Se establecen mecanismos de regulación de esta respuesta para evitar efectos desastrosos. Si se logra eliminar el agente de la lesión, se dará inicio a la resolución y la reparación del tejido dañado.

En caso de que esta respuesta inicial sea insuficiente, ineficaz o el agente de la lesión sea de mayor gravedad, persistirá la respuesta inflamatoria de forma exponencial, pudiendo conducir a la inflamación crónica con lesión tisular progresiva.

Bibliografía

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and Molecular Immunology. 8.^a ed. Filadelfia: Elsevier/Saunders; 2015.
2. Murphy HS. Inflamación. En: Rubin R, Strayer DS, eds. Patología: Fundamentos clinicopatológicos en medicina. 6.^a ed. Barcelona: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
3. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional. 8.^a ed. Barcelona: Elsevier; 2010.
4. Blot SI, Pea F, Lipman J. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient—Concepts appraised by the example of antimicrobial agents. *Adv Drug Deliv Rev* 2014;77(20):3-11.
5. Cervantes-Villagrana RD, Cervantes-Villagrana AR, Presno-Bernal JM. Mecanismos de señalización involucrados en la resolución de la inflamación. *Gac Med Mex* 2014;150:440-9.
6. Shapiro H, Lutaty A, Ariel A. Macrophages, Meta-Inflammation, and Immuno-Metabolism. *The Scientific World Journal* 2011;11:2509-29.
7. Hutchins NA, Usinger J, Hotchkiss RS, Ayala A. The new normal: immuno-modulatory agents against sepsis immune suppression. *Trends Mol Med* 2014;20(4):224-33.
8. Jannsen WJ, Henson PM. Cellular Regulation of the Inflammatory Response. *Toxicol Pathol* 2012;40(2):166-73.
9. Merle NS, Noe R, Halbwachs-Mecarelli L, Freameaux-Bacchi V, Roumenia LT. Complement system part II: role in immunity. *Front Immunol* 2015;6:257.
10. Ipsiz N, Scholtysek C, Culemann S, Krönke G. Adopted orphans as regulators of inflammation, immunity and homeostasis. *Swiss Med Wkly* 2014;144:w14055.
11. Cayrol C, Girard JP. IL-33: an alarmin cytokine with crucial roles in innate immunity, inflammation and allergy. *Curr Opin Immunol* 2014;31:31-7.
12. Chen M, Wang J. Programmed cell death of dendritic cells in immune regulation. *Immunol Rev* 2010;236:11-27.
13. Ceeraz S, Nowak EC, Burns CH, Noelle RJ. Immune checkpoint receptors in regulating immune reactivity in rheumatic disease. *Arthritis Res Therapy* 2014;16:469.
14. Dong H, Zhang X, Qian Y. Mast Cells and Neuroinflammation. *Med Sci Monit Basic Res* 2014;20:200-6.
15. Alyami A, Soares MJ, Sherriff JL, Mamo JC. Vitamin D and endothelial function. *Indian J Med Res* 2014;140(4):483-90.

Página deliberadamente en blanco

Proceso inmunitario

Marcelo Heron Petri

INTRODUCCIÓN

El término «inmunidad» deriva del latín *inmunitas*, término que designa la protección ofrecida a los senadores romanos como defensa frente a cualquier acción judicial durante el ejercicio de su cargo. En un sentido histórico, inmunidad significaba protección contra la enfermedad, en concreto, contra una enfermedad infecciosa. El cuerpo humano está protegido contra mediadores dañinos tales como sustancias perjudiciales, como toxinas de insectos y agentes infecciosos. Dicha defensa está dada mediante diversas células y moléculas efectoras que, juntas, constituyen el sistema inmunitario. Pero, cuando ocurre una infección, ¿de qué manera se defiende el organismo?, ¿cómo identifica al invasor?, ¿qué vías debe usar y cuán fuerte debe ser la respuesta?, ¿qué pasa cuando dicha respuesta no es suficiente? Estas son preguntas abordadas por la inmunología, que, junto con el enfoque fisiopatológico, se dedica a entender cómo las defensas del organismo actúan contra agentes dañinos en los ámbitos celular y molecular.^{1,2}

CONCEPTO

El proceso inmunitario se define como el mecanismo fisiológico que los seres vivos pluricelulares usan para defenderse de la invasión por otros organismos.^{2,3} Se refiere a una colección de células y proteínas que funcionan para proteger la piel, las vías respiratorias, el tracto intestinal y otras áreas de antígenos extraños, tales como microbios (organismos como bacterias, hongos y parásitos), virus, células cancerosas y toxinas.² Más allá de una función protectora, regula la homeostasis y la reparación tisular, expresando moléculas de superficie que se denominan «marcadores de diferenciación» (CD, *cluster of differentiation*). Las diferentes poblaciones celulares, tanto inmunitarias como no inmunitarias, pueden ser reconocidas por la expresión de los diferentes CD.³⁻⁵ En general, cuando una célula es agredida de alguna forma, sea esta química o físicamente, esta se activa, dicha activación la lleva a producir y liberar citocinas, pequeñas proteínas solubles que sirven para la comunicación entre las células dentro del sistema inmunitario y su medio externo.⁵

BASES ANATOMOFISIOLÓGICAS

La función fisiológica del sistema inmunitario consiste en la defensa contra los microorganismos infecciosos, sin embargo, una sustancia ajena que no tenga carácter infeccioso puede despertar una respuesta inmunitaria.¹ Se tiene claro que la propiedad básica del sistema inmunitario es distinguir lo propio de lo ajeno.⁶ En esta distinción existe un equilibrio delicado entre tolerancia frente a lo propio y respuesta o rechazo frente a lo ajeno.⁷ Para esto, el sistema inmunitario reconoce proteínas presentes tanto en agentes externos como propios del organismo (antígenos). El sistema inmunitario tiene células que reconocen antígenos propios y desencadenan una reacción contra los antígenos foráneos o dañinos (respuesta inmunitaria), dicha respuesta dependerá de cuán inmunogénico sea el antígeno. Un agente inmunogénico es aquel antígeno capaz de generar una respuesta inmunitaria, y las moléculas más inmunogénicas desencadenan respuestas inmunitarias más exacerbadas. Un antígeno puede ser más inmunogénico que otro, dependiendo de sus características moleculares, por ejemplo. Los lípidos y los ácidos nucleicos son malos inmunogénicos, a diferencia de las proteínas, que son las estructuras moleculares más inmunogénicas.⁸

El sistema inmunitario tiene dos «líneas de defensa»: la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa. La inmunidad innata representa la primera línea de defensa frente a un patógeno intruso. Se trata de un mecanismo de defensa independiente de antígeno (no específico) que se utiliza por el anfitrión inmediatamente tras el encuentro con un antígeno. Las células que componen dicha respuesta contienen receptores que reconocen un patrón molecular común que se encuentra en bacterias y hongos, por ejemplo. La respuesta inmunitaria innata no tiene memoria inmunitaria y, por lo tanto, es incapaz de reconocer o «memorizar» el mismo patógeno, en caso de una segunda exposición en el futuro. La inmunidad adaptativa, por otra parte, es dependiente de antígeno y específica de antígeno, esto implica que, una vez expuesto el antígeno, tiene que reconocer dicho antígeno y activar otras células de memoria para atacar el agente agresor; dicha respuesta lleva un tiempo de retraso entre

la exposición al antígeno y la respuesta máxima. El sello distintivo de la inmunidad adaptativa es la capacidad de memoria que permite montar una respuesta inmunitaria más rápida y eficiente en la exposición posterior al mismo antígeno. La inmunidad innata y adaptativa no son excluyentes en la defensa del huésped, sino que más bien son complementarias.² La respuesta inmunitaria adaptativa depende de la inmunidad innata para proporcionar información crucial acerca de la naturaleza del atacante. El término «adaptación» se refiere a la capacidad del sistema para adaptarse al reto microbiano.⁹ Conociendo esto, podemos decir que la inmunidad innata proporciona protección inmediata contra los patógenos mediante la coordinación de la activación de vías de señalización en células inmunitarias y así llega a completar los tres principios de la inmunidad: 1) reconocer una amplia gama de patógenos; 2) matar a estos patógenos una vez que se reconocen, y 3) conservar los tejidos del huésped (conservando la tolerancia).⁸⁻¹¹ La inmunidad adaptativa se desarrolla cuando la inmunidad innata es ineficaz en la eliminación de agentes infecciosos y la infección se ha establecido. Las funciones principales de la respuesta inmunitaria adaptativa son: 1) el reconocimiento de antígenos específicos «no propios» en presencia de antígenos «propios», y 2) la generación de la respuesta inmunitaria efectora ante el patógeno específico llegando a eliminar el patógeno específico o células infectadas por patógenos.^{4,12}

194 La inespecificidad del sistema inmunitario innato reside en reconocer detalles moleculares, denominados «patrones moleculares asociados a patógenos» (PAMP, *pathogen-associated molecular patterns*), que son comunes a distintos tipos de agentes patógenos, esenciales para la supervivencia del agente patógeno y no representados en el huésped (p. ej., lipopolisacárido y ácido lipoteicoico de bacterias gramnegativas y grampositivas). Este reconocimiento se lleva a cabo por un número relativamente limitado de receptores no polimórficos, denominados «receptores de reconocimiento de patrones» (PRR, *pattern-recognition receptors*).^{13,14} Los PRR se pueden dividir en varias familias, incluyendo los receptores de tipo toll (TLR, *toll like receptors*) y los receptores de lectina de tipo C (CLR, *C lectine receptor*).¹⁵ A pesar de haber sido seleccionados evolutivamente para reconocer PAMP, los PRR también reconocen constituyentes propios alterados o liberados durante procesos que implican daño celular, los denominados «patrones moleculares asociados a daño» (DAMP, *damage-associated molecular patterns*) (p. ej., proteínas de choque térmico y grupo box 1 de alta movilidad [HMGB1, *high mobility group box 1*]).¹⁴ El reconocimiento de PAMP o DAMP por receptores expresados estratégicamente en células efectoras del sistema inmunitario innato da lugar a señales de peligro que ponen en marcha y coordinan respuestas inmunitarias, primero innatas (minutos, horas) y después adquiridas (días o semanas), para eliminar o contener los agentes patógenos, y más tarde lleva a un fenómeno denominado «resolución de la inflamación», que desencadena

varias señales para reparar el daño tisular producido.¹⁶ La vía de activación mejor definida para los sensores de patógenos en la inmunidad innata es una familia de receptores transmembrana conservados a lo largo de la evolución llamados «TLR». Hoy en día se han descrito 13 TLR, aunque dos de ellos no se conocen con exactitud. Esta clase de TLR se muestran en la [tabla 20-1](#). El receptor mejor descrito de la familia de los TLR es el TLR4, el cual reconoce los lipopolisacáridos (LPS), que forman parte de la membrana de bacterias gramnegativas.¹⁷ Un ejemplo claro de la acción de los TLR es en la sepsis, en la que el sistema inmunitario innato y adaptativo son activados y contribuyen a la complejidad de la patogénesis de la sepsis. Como parte del sistema inmunitario innato, los TLR juegan un papel central en la respuesta temprana durante la sepsis, en contraste con el sistema adaptativo, los TLR reaccionan rápidamente a un amplio rango de PAMP sin una exposición previa. No son solamente activados por los PAMP, sino también por los DAMP. Los TLR construyen la línea inicial de defensa en el organismo y los 13 TLR identificados hasta la fecha en los mamíferos son expresados en muchas células inmunitarias, como en los polimorfonucleares, los macrófagos y las células dendríticas, entre otras.¹⁸⁻²⁰

Es evidente que el sistema inmunitario innato y adaptativo forman una red integrada de defensa, en la que ambos sistemas dependen el uno del otro para su regulación, activación, supresión y la compensación de la respuesta inmunitaria. Incluso las funciones de memoria inmunitaria requieren la colaboración de los componentes efectoras de la inmunidad tanto innata como adaptativa.¹⁹ Ahora bien, la estirpe celular tanto de la inmunidad innata como de la inmunidad adaptativa sigue un progenitor común (célula madre hematopoyética pluripotencial), proveniente de la médula ósea,^{1,3} que lleva a la línea mieloide y linfoide para así producir las células del sistema inmunitario¹⁰ ([fig. 20-1](#)). Esto tiene relevancia en el momento de identificar los componentes celulares de la inmunidad innata y adaptativa: la primera está compuesta por monocitos, macrófagos, células dendríticas, células NK (*natural killer*), eosinófilos, basófilos, neutrófilos y mastocitos, y la segunda, por linfocitos T

TABLA 20-1 Clases de receptores de tipo toll y sus ligandos

Receptor	Ligando
TLR1	Lipopéptidos
TLR2	Peptidoglucano, lipoproteína, cimosano
TLR3	ARN bicatenario
TLR4	Lipopolisacáridos
TLR5	Flagelina
TLR6	Lipopéptido, cimosano
TLR7	ARN monocatenario
TLR8	ARN monocatenario
TLR9	Dinucleopéptidos
TLR10, TLR11	Desconocido

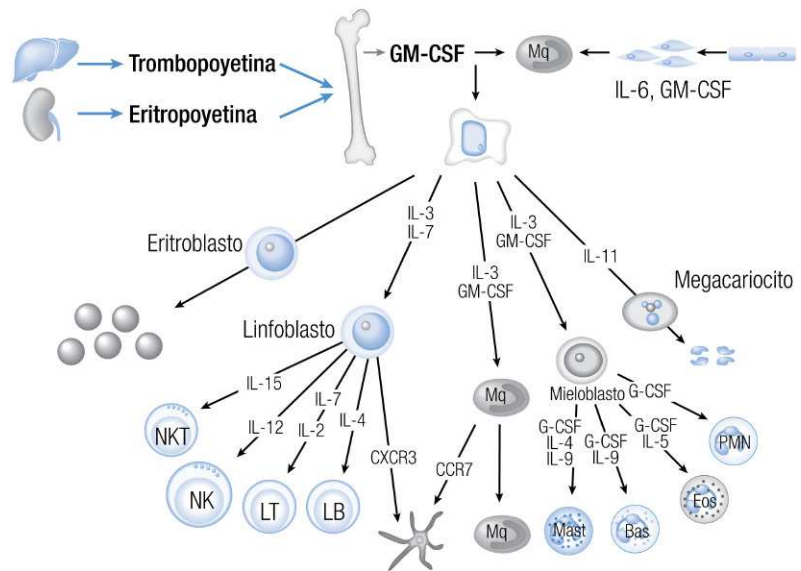


FIGURA 20-1

Formación de las células inmunitarias, que se originan en la médula ósea, y de citocinas estimulantes. Bas, basófilo; Eos, eosinófilo; G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos; GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos; IL, interleucina; LB, linfocito B; LT, linfocito T; Mast, mastocito; Mq, macrófago; NK, células *natural killer*; PMN, neutrófilo polimorfonuclear.

y B.⁹ Además, hoy en día se sabe que los linfocitos $T_{\gamma\delta}$ y los linfocitos NKT (que expresan tanto receptores de células T como NK) pertenecen tanto a la inmunidad innata como a la inmunidad adaptativa^{1,10} (fig. 20-2). En conjunto, a la respuesta celular le sigue la respuesta humoral, la cual está dada principalmente por anticuerpos (inmunoglobulinas) además de otros mediadores químicos, como los miembros del sistema del complemento, reactantes de fase aguda y las citocinas.⁹

Células del sistema inmunitario

Los componentes celulares del sistema inmunitario se pueden identificar y distinguir entre sí por su morfología,

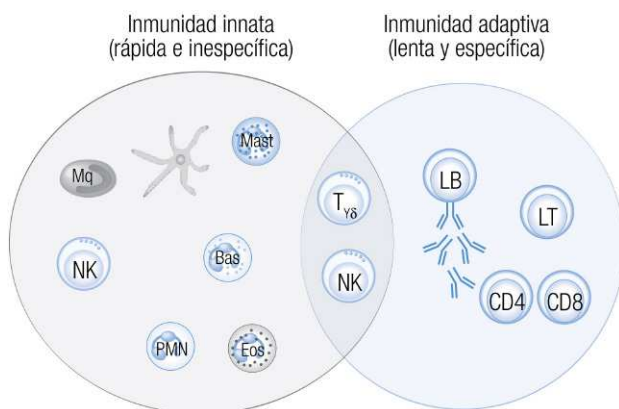


FIGURA 20-2

Integrantes de la inmunidad. En la inmunidad innata o adaptativa participan macrófagos (Mq), células dendríticas, neutrófilos polimorfonucleares (PMN), células NK (*natural killer*), mastocitos (Mast), basófilos (Bas), eosinófilos (Eos) y el sistema del complemento. En la inmunidad adaptativa específica de antígeno, participan linfocitos T (LT), linfocitos colaboradores, o CD4, linfocitos citotóxicos CD8, linfocitos B (LB) y anticuerpos. Los linfocitos NK y los linfocitos $T_{\gamma\delta}$ participan en ambas.

por su patrón de expresión de moléculas de membrana (moléculas CD) o por su función.²¹

Los **monocitos** y **macrófagos** participan en la fase inductora y efectora de la inmunidad innata y adaptativa. El macrófago encontrado en casi todos los tejidos es la forma madura del monocito, que se transporta por la sangre, hasta llegar a los tejidos donde se diferencia. Estas células no solo reconocen y destruyen agentes patógenos, sino que también son esenciales en la eliminación de células propias (envejecidas o muertas por apoptosis).^{1,22}

Los **neutrófilos** son las primeras células que migran a los focos infecciosos o inflamatorios. Poseen actividad fagocítica sobre aquellos agentes patógenos opsonizados por anticuerpos o por el sistema del complemento. A diferencia de los macrófagos, no pueden presentar antígenos exógenos a los linfocitos T.^{1,11}

Los **eosinófilos** participan en las reacciones alérgicas y en los procesos de defensa contra parásitos, así como en la reparación tisular.²³

Los **basófilos/mastocitos tisulares** tienen receptores con alta afinidad a los monómeros de IgE, son importantes mediadores de la inflamación, contienen reservorios de histamina, prostaglandinas, leucotrienos (LT) y algunas citocinas.^{11,24}

Las **células de Langerhans**, también conocidas como «células presentadoras de antígeno» por excelencia, se originan en la médula ósea con fenotipo CD34, que maduran y se diferencian en células dendríticas y células de Langerhans CD1, esta maduración es gracias al efecto de productos bacterianos, citocinas (interleucina 1β [IL-1β]), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF, *granulo-monocyte-colony stimulating factor*), factor de necrosis tumoral α (TNF-α, *tumor necrosis factor-alpha*) y otras sustancias químicas. Al activarse en la piel, migran rápidamente a los ganglios linfáticos,

donde entregan a los linfocitos el antígeno de la bacteria presente en la piel.²⁵

Las **células (linfocitos) B** reconocen antígenos de forma específica, que en su superficie expresan marcadores como IgM, IgD, CD10, CD19 (principal receptor de linfocitos B) CD20, CD21 y CD38, también tienen la capacidad de presentar antígenos unidos a moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC, *major histocompatibility complex*) de clase II a los linfocitos T. Una vez que son activadas, se pueden diferenciar en células B de memoria (expresan IgG, IgA o IgE) o en células plasmáticas que a su vez secretan anticuerpos gracias a la estimulación por IL-2, IL-4 e IL-6.^{11,26} Las inmunoglobulinas o anticuerpos son un grupo heterogéneo de proteínas, formadas por cuatro cadenas polipeptídicas: dos cadenas pesadas (tipos G, M, A, D y E; la IgG se puede dividir en cuatro subclases, IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4, y la IgA, de manera similar, se puede dividir en dos subclases, IgA1 e IgA2), que definen el tipo de anticuerpo, y dos cadenas ligeras (tipo λ y κ) que tienen la propiedad de reconocer de forma específica moléculas, denominadas «antígenos». Su peculiar estructura permite su unión a antígenos específicos (fragmentos de unión al antígeno [Fab, *fragment for antigen binding*]) y, al mismo tiempo, su fijación a células como macrófagos, linfocitos y al complemento (fragmento constante o cristalizable [Fc, *fragment constant or cristalized*]), jugando un papel esencial en la respuesta inmunitaria humoral.^{27,28}

196

La **células (linfocitos) T** reconocen antígenos unidos a moléculas MHC de clase I o II (v. capítulo 22), después proliferan a órganos linfoides secundarios para diferenciarse en linfocitos efectores y de memoria. En esta clasificación hay linfocitos $T_{\alpha\beta}$ y $T_{\gamma\delta}$.²⁹

Dentro de los linfocitos $T_{\alpha\beta}$ están los linfocitos CD8 y los CD4. Los CD8 tienen características más propias de una inmunidad celular donde el contacto célula-célula es imprescindible para eliminar células infectadas por virus, dicha molécula reconoce antígenos peptídicos unidos a moléculas MHC de clase I. Los linfocitos CD4 colaboran en la activación, proliferación y diferenciación de linfocitos T y B; reconocen antígenos peptídicos unidos a moléculas MHC de clase II. Ahora bien, los linfocitos CD4, según el tipo de citocinas que secreten, se pueden diferenciar en subpoblaciones, como las células T colaboradoras de tipo 1 (Th1, *T helper-1*), que producen interferón γ (IFN- γ), IL-2 y linfoxina para facilitar la eliminación de agentes patógenos intracelulares mediante la activación de macrófagos; las células Th2, que producen IL-4 e IL-5 y activan la diferenciación de linfocitos B; las células Th reguladoras, que suprimen la función de otros linfocitos (T y B), y, por último, los linfocitos Th17, que producen IL-17 bajo la influencia de IL-6 y una citocina llamada «factor de crecimiento transformante β » (TGF- β , *transforming growth factor-beta*) y activan los neutrófilos.³⁰ En contraposición, tenemos los linfocitos $T_{\gamma\delta}$, conocidos también como «CD4-» o «CD8-», los cuales participan en la defensa de epitelios

cutáneo-mucosos, donde adoptan una localización intraepitelial.^{1,30}

Las **células NK** proporcionan mecanismos efectores innatos contra los virus, desempeñando un papel vital en la reducción de la replicación viral y de las células tumorales a través de efectos citotóxicos directos sobre las células diana y la producción de citocinas. Otras células que también expresan marcadores característicos son los linfocitos NKT, una pequeña población de linfocitos que poseen características de las células inmunitarias tanto innatas como adaptativas, responden rápidamente a la infección y a la inflamación. A diferencia de otras células, los linfocitos NKT reconocen solo antígenos glucolipídicos presentados por moléculas CD1.^{21,31}

Órganos del sistema inmunitario

Dentro del sistema inmunitario, los órganos linfoides se dividen en dos: órganos linfoides primarios y secundarios; dentro de los primarios tenemos la médula ósea y el timo, es aquí donde las células del sistema inmunitario nacen y maduran de tal manera que se desarrolla la tolerancia inmunitaria central. En los órganos inmunitarios secundarios es donde las células actúan comunicándose unas con las otras y donde se produce la respuesta dependiente de antígeno, estos son órganos como el bazo y los ganglios linfáticos, las placas de Peyer, y acumulaciones no encapsuladas de tejido linfoide difuso, como el tejido linfoide asociado a los bronquios (BALT, *breath associated lymphoid tissue*) o el tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT, *mucosal associated lymphoid tissue*); cuantitativamente, el MALT incluye la mayoría de las células linfoides en el cuerpo, que son los principales productores de IgA, responsables de mantener la tolerancia frente a antígenos de los alimentos y bacterias comensales. Algo interesante en el bazo es que se divide en dos zonas anatómicamente y funcionalmente distintas: la pulpa roja y la pulpa blanca, la primera se encarga de eliminar las células dañadas y actúa como un sitio de almacenamiento de hierro; en cambio, la pulpa blanca es una estructura linfoide organizada.²² También encontramos el tejido linfoide asociado a la piel (SALT, *skin associated lymphoid tissue*), considerado el órgano linfoide más grande del cuerpo, encargado conjuntamente con las células de Langerhans, los linfocitos T, las células endoteliales y los nódulos linfáticos que drenan este órgano de inducir la inmunidad por antígenos.²¹

CITOCINAS

Son proteínas solubles de bajo peso molecular producidas por diversos tipos celulares hematopoyéticos (como TNF- α , IL-2, IL-3, IL-4, GM-CSF, ligando Fas [FasL], etc.) y no hematopoyéticos (IL-1, factor de crecimiento derivado de las plaquetas [PDGF, *platelet derived growth factor*], TGF- β y quimiocinas CXCL, como IL-8, entre otras). Son mensajeros químicos que transmiten información entre las células y regulan la diferenciación

de las células, su importancia es crucial para la respuesta inmunitaria innata y adaptativa, y su expresión puede alterarse en gran parte por las enfermedades inmunitarias, inflamatorias e infecciosas. Ejemplos importantes son IFN- γ , producido por las células NK; IL-6, IL-1 α e IL-1 β , que inducen reactantes de fase aguda, junto con la IL-1, que regula la fiebre (v. capítulo 11); LT- β , TNF- β , que regulan el desarrollo de órganos linfoides; IL-5 que activa la proliferación de las células NK, e IFN de tipo I, entre otras.^{1,9}

Receptores del sistema inmunitario

Los medios de comunicación inmunitaria son señales generadas por la interacción ligando-receptor (p. ej., TCR-pMHC, CD28-CD80, CD40L-CD40, etc.).^{4,17} Se considera que son moléculas que actúan como sensores del microambiente, implicadas en el reconocimiento específico o inespecífico de agentes patógenos. En los linfocitos T, estos receptores se denominan «TCR» (*T cell receptors*) y, en los linfocitos B, «BCR» (*B cell receptors*) o «anticuerpo de membrana».¹¹

Sistema del complemento

Es uno de los principales mecanismos efectores de la inmunidad humoral e innata. Brinda ayuda táctica a las células de defensa, para auxiliar a los tejidos lesionados y facilitar la destrucción de los invasores. Las proteínas del complemento son proteínas plasmáticas que normalmente están inactivas, pero, una vez activadas, inician una cascada proteolítica secuencial; la misma activación contiene proteínas reguladoras que están presentes en las células normales del huésped y ausentes en los microorganismos. Hay tres vías principales de activación del complemento: 1) la vía clásica, que se activa por ciertos isotipos de anticuerpos (IgG e IgM) unidos a antígenos; 2) la vía alternativa, que se activa sobre las superficies de las células microbianas sin los anticuerpos, dando lugar a la proteólisis de la proteína del complemento C3, dejando C3b unida a la superficie microbiana, su activación se amplifica por moléculas como zimosán, inulina o lipopolisacáridos presentes en la membrana de varios microorganismos, y 3) la vía de las lectinas, que se activa cuando la proteína de unión a manosa (sintetizada en el hígado y presente normalmente en el plasma) se une a los glucolípidos y las glucoproteínas de la superficie del agente infectante (más precisamente a las manosas o fucosas), una vez unidos a la superficie del agente patógeno estos complejos son capaces de adherirse a receptores del complemento, sobre la superficie del macrófago, y activar la vía del complemento. Los fragmentos restantes de menor tamaño que quedan en la circulación durante las primeras etapas de la cascada incrementan los mecanismos de inflamación al activar mastocitos y células endoteliales. Además, actúan como potentes quimiotácticos y refuerzan los mecanismos de fagocitosis al actuar como opsoninas.^{32,33}

Alteraciones del sistema inmunitario

La respuesta inmunitaria ante un estímulo será dada por la capacidad y la fuerza de las células al reconocer el agente inmunogénico. Normalmente, las células del sistema inmunitario reconocen células propias y no las atacan, este proceso es conocido como «tolerancia inmunitaria». Cuando el sistema inmunitario no actúa ante dicho agente inmunogénico y, aunque sea foráneo, las células fallan en presentar una respuesta inmunitaria, este fenómeno es conocido como «inmunosupresión» o «hipoinmunidad». Por otro lado, otro caso suele ser que, en lugar de que el sistema inmunitario reaccione de una manera limitada a un agente inmunogénico, la respuesta sea mucho mayor que el estímulo inicial del agente inmunogénico, por ejemplo, en el choque anafiláctico en las alergias o incluso cuando tenemos el reconocimiento de antígenos propios como foráneos (autoinmunidad), este exceso (hiperinmunidad) corresponde a una divergencia de la respuesta inmunitaria fisiológica (v. también capítulo 21). Más en concreto, la inmunodeficiencia es definida como el déficit de actuación del sistema inmunitario, esta puede ser congénita o adquirida y afectar tanto al sistema innato como al adquirido. En teoría, si un individuo ha estado expuesto previamente a un antígeno que llegó a despertar la respuesta inmunitaria adaptativa, dicho individuo estaría sensibilizado. La exposición repetida al mismo antígeno debería incrementar la respuesta inmunitaria a dicho antígeno, desafortunadamente, en algunas ocasiones las exposiciones repetidas llevan a desencadenar una reacción patológica; estas reacciones se conocen como «hipersensibilidad» o «hiperinmunidad» (cuadro 20-1).^{34,35}

FISIOPATOLOGÍA

Reacciones de hipoinmunidad

Dentro de dichas reacciones tenemos las inmunodeficiencias, las cuales son poco frecuentes, crónicas y severas, no pueden generar una respuesta inmunitaria suficiente para llevar a cabo la protección, lo que lleva a un aumento de la susceptibilidad a las infecciones.³⁶ Las inmunodeficiencias se pueden dividir en primarias, que casi siempre están determinadas por factores genéticos, y secundarias, que pueden darse por complicaciones de infecciones, malnutrición, cánceres o por efectos de inmunosupresión, etc.³⁷

Empezaremos hablando de las inmunodeficiencias secundarias, las cuales son muy conocidas por la sociedad actual; entre las más devastadoras tenemos la inmunodeficiencia adquirida (sida), la cual se caracteriza por inmunosupresión marcada con infecciones oportunistas, neoplasias malignas y degeneración del sistema nervioso central. En su inicio las células presentadoras de antígeno y los macrófagos capturan el virus de las mucosas y lo llevan a los órganos linfoides secundarios, en donde lo presentan a los linfocitos T por medio del MHC de clase I. Las células presentadoras de antígeno juegan un papel

CUADRO 20-1 ALTERACIONES DE LA INMUNIDAD

Hipoinmunidad

Agammaglobulinemia
Inmunodeficiencia variable común
Síndrome de hiper-IgM
Síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X
Inmunodeficiencia severa combinada T-B
Síndrome de Wiskott-Aldrich
Deficiencia de HLA II
Deficiencia de CD4
Hipogammaglobulinemia
Síndrome de hiper-IgE
Síndrome hemofagocítico linfohistiocitario
Síndrome autoinmunitario autoproliферativo
Cáncer
Edad
Asplenia congénita

Hiperinmunidad

Fiebre del heno (rinitis alérgica)
Asma bronquial
Gastroenteritis alérgica
Pénfigo vulgar
Síndrome de Goodpasture
Fiebre reumática aguda
Enfermedad de Graves
Miastenia *gravis*
Anemia perniciosa
Lupus eritematoso sistémico
Glomerulonefritis postestreptocócica
Enfermedad del suero
Reacción de Arthur
Vasculitis
Diabetes mellitus de tipo 1
Esclerosis múltiple
Enfermedad de Crohn
Síndrome de Guillain-Barré
Dermatitis por contacto

198

doble en la defensa, ya que, por una parte, como ya se mencionó, presentan el antígeno a los linfocitos CD4 y CD8, pero también sirven de reservorio del virus, lo cual ayuda a que se elimine la infección gracias a que expresan receptores CCR5. Ahora bien, la interacción de los linfocitos con las células presentadoras de antígeno induce la producción de IL-12, la cual propicia la producción de IL-1, IL-6 y TNF- α , lo cual lleva a manifestaciones como la fiebre. Los linfocitos CD8 representan la defensa más importante, ya que tienen acción citotóxica contra los linfocitos CD4 infectados; de esta manera controlan la replicación viral y reducen la carga a un nivel más bajo, en el que a menudo permanece durante varios años. Cuando la infección progresa, se incrementa la viremia

y concomitantemente disminuye el número de CD8, en contraste, sucede algo un tanto distinto con los CD4, ya que aumentan con la infección, pero su destrucción es más rápida por efecto directo del virus (fig. 20-3) y por acción de los linfocitos CD8, que destruyen los linfocitos CD4 infectados. Dentro de la respuesta humoral hay una activación de los linfocitos B, gracias a las adenopatías presentes por el reconocimiento y la acción del virus, que da origen a una hipergammaglobulinemia y a una deficiencia de los linfocitos B de memoria, lo que lleva a una respuesta inadecuada a nuevas vacunas o patógenos. Conforme la infección avanza, empieza la aparición de infecciones oportunistas como neumonías por *Pneumocystis jirovecii* (anteriormente *Pneumocystis carinii*) y

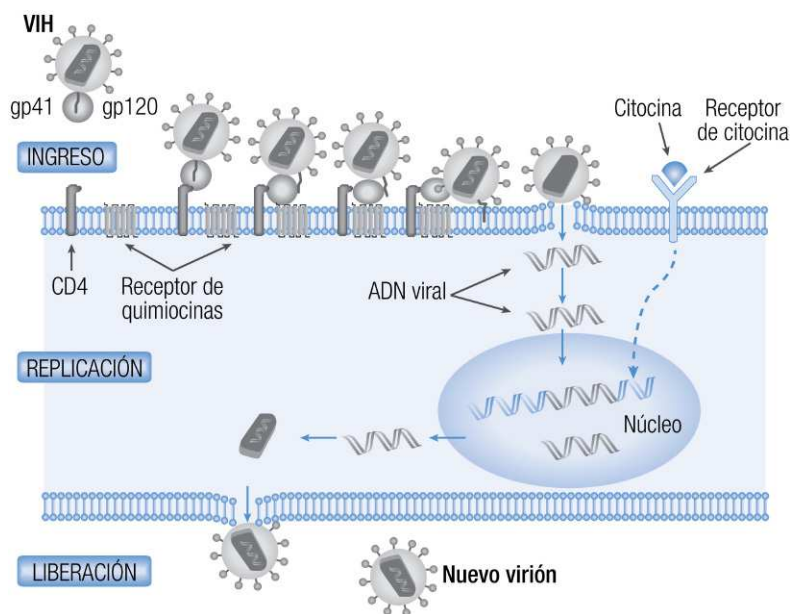


FIGURA 20-3

Ciclo vital del VIH. Infección de la célula utilizando la molécula CD4 como receptor y diversos receptores para quimiocinas como correceptores. La proteína gp120 del VIH se une a moléculas de superficie (correceptores de tipo CCR5 y CXCR4).

por virus como citomegalovirus; en estados normales los macrófagos alveolares combatirían la infección, pero al estar infectados por el VIH son incapaces de reaccionar contra los agentes patógenos desencadenantes de la neumonía. Se sabe que los pacientes infectados por el VIH son susceptibles de desarrollar tumores por virus oncogénicos como el virus del herpes de tipo 8 (sarcoma de Kaposi), entre otros, y esto es debido a que las células infectadas por alguno de estos virus oncogénicos presentan el MHC de clase I con el epítipo del virus al CD8, y el CD8 es insuficiente para responder a la infección, permitiendo que el virus se multiplique efusivamente con el consecuente daño a las células y la aparición de tumores. El virus puede penetrar en el parénquima cerebral, valiéndose de monocitos infectados que liberan citocinas, que son toxinas para las neuronas, así como factores quimiotácticos. Una vez dentro del encéfalo, salen de los monocitos para invadir astrocitos, oligodendrocitos y la microglía; de su proliferación se generan varias proteínas tóxicas que estimulan la producción de citocinas que afectan las neuronas y bloquean los neurotransmisores, desencadenando trastornos psiquiátricos y el complejo de demencia del sida, que empieza con el compromiso de las funciones cognitivas como la memoria y el juicio, y puede llegar incluso a alteraciones de la actividad motora que llevan a la impotencia funcional total.^{1,10,33,35}

Entre otras inmunodeficiencias secundarias, tenemos aquellas que se dan por infecciones caracterizadas en su mayoría por leucopenia. Por ejemplo, en la tos ferina hay una marcada linfocitopenia tisular, contrastada por una linfocitosis sanguínea. La toxina del microorganismo bloquea la adherencia de los linfocitos al endotelio, impidiendo su paso a los tejidos. Otro ejemplo muy conocido son las causadas por los fármacos denominados «inmunodepresores», como los glucocorticoides (estos por acción fisiológica disminuyen la respuesta del sistema inmunitario ante agentes extraños), los antineoplásicos, las sales de oro, el levamisol, la azatioprina, la penicilamina y la sulfasalazina, pueden producir hipogammaglobulinemia, que en ocasiones afecta selectivamente la IgA. El defecto en estos pacientes es un bloqueo de la diferenciación de los linfocitos B en células plasmáticas secretoras del anticuerpo IgA. También se conoce la ciclosporina A, que inhibe la respuesta inmunitaria celular y se utiliza por esta acción para evitar el rechazo en el trasplante de órganos.^{1,11} La vejez o la prematuridad son factores que predisponen a padecer grados variables de inmunodeficiencia, ya que la edad avanzada se acompaña de alteraciones del ADN por estrés oxidativo, mutaciones del gen *p53* y desactivación de genes supresores de tumores, así como del agotamiento de los telómeros. También se acompaña de una disminución funcional de células dendríticas, linfocitos T y B.³⁷⁻³⁹ La predisposición del anciano a padecer infecciones y enfermedades malignas es bien conocida, incluso esta deficiencia inmunitaria fisiológica se hace presente en el síndrome de fragilidad senil. Nuevas pruebas de una variedad de fuentes

sugieren que el sistema inmunitario innato se altera en la fragilidad (con mayor actividad en comparación con los adultos mayores) propiciando un aumento de moléculas proinflamatorias, tales como la IL-6, lo cual contribuye directamente a la fragilidad, a la disminución de la fuerza muscular, la potencia y el rendimiento. Por tanto, el aumento de la inflamación contribuye a la fragilidad a través de sus efectos perjudiciales (deterioro funcional y daño estructural).^{37,39} Las células NK disminuyen en funcionalidad, lo cual explica la incidencia de tumores malignos y de infecciones virales. La inmunidad celular es la más afectada con la edad. Recordemos que el timo inicia su involución cuando llega a la madurez sexual del individuo; pasados los 50 años aproximadamente, las hormonas tímicas son indetectables. El anciano se defiende mal de los patógenos intracelulares responsables de la tuberculosis, la legionelosis, la listeriosis y el herpes zóster.^{10,39} Otra de las principales inmunodeficiencias secundarias es la malnutrición, la cual predispone a muchas infecciones. Pero ¿en qué perjudica la malnutrición a la respuesta inmunitaria? Se sabe que la acción inmunitaria innata y adaptativa ante alguna infección implica la activación y la proliferación de células inmunitarias, la síntesis de una gran variedad de moléculas, la replicación del ADN, la expresión del ARN, las síntesis proteicas y la secreción de proteínas que consumen energía anabólica adicional. En sí, la infección puede causar pérdida de las reservas corporales de proteínas, energía, vitaminas y minerales. Durante una respuesta inmunitaria, aumenta el gasto de energía, al mismo tiempo que el huésped infectado experimenta una disminución de la ingesta de nutrientes, lo que da una respuesta metabólica a la infección en que se llega a un hipermetabolismo, un equilibrio negativo de nitrógeno, un aumento de la gluconeogénesis y el aumento de la oxidación de grasas, que es modulado por las hormonas, las citocinas y otros mediadores proinflamatorios. Durante una infección, un equilibrio negativo de nitrógeno se produce después de la inducción de la fiebre y, entonces, aumenta y persiste durante días o semanas después de la fase febril. Adicionalmente, el equilibrio de nitrógeno negativo parece que se correlaciona con la pérdida del peso corporal; ambas condiciones son el resultado de la reacción de la ingesta de alimentos y la infección inducida por el aumento de la excreción de nitrógeno.⁴⁰ Se sabe que el bazo juega un papel importante en la modulación del sistema inmunitario y en el mantenimiento de la tolerancia periférica, por otra parte, los macrófagos esplénicos son capaces de eliminar las bacterias de la sangre y proteger de la sepsis durante las infecciones sistémicas. Pero ¿qué pasa cuando hay asplenia? De un 5 a un 10% de pacientes con asplenia desarrollan infecciones bacterianas severas dentro de los 5 años subsiguientes a la esplenectomía, especialmente por *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*, una razón de la deficiente reacción inmunitaria es la carencia de la tufina (que aumenta la capacidad bactericida y fagocítica de los neutrófilos) producida en el bazo y cuya carencia facilita el desarrollo de septicemias.^{13,33}

Pasamos ahora a las inmunodeficiencias primarias o hereditarias, las cuales radican en los componentes del sistema inmunitario innato y adaptativo en diferentes fases de la maduración de los linfocitos o en las respuestas de los linfocitos maduros a la estimulación antigénica. Empezando por las alteraciones de la inmunidad innata, tenemos que generalmente se afectan los fagocitos o las vías del complemento. Recordemos que las respuestas biológicas del complemento son opsonizar, incrementar la quimiotaxis, aumentar la respuesta inflamatoria y destruir los gérmenes que estén cubiertos por anticuerpos. Las deficiencias de los distintos factores pueden alterar una o varias de estas funciones. Clínicamente, solo las deficiencias de la proteína del complemento C3 y su inactivador cursan con infecciones piógenas producidas por estreptococo, *Haemophilus*, estafilococos o bacterias entéricas, gracias a que no reconocen los microorganismos por el sistema del complemento, no se opsonizan los microorganismos y, por tanto, es más difícil una reacción inicial ante estos patógenos. En las deficiencias de las proteínas del complemento C5, C6, C7, C8 y C9 se presentan infecciones por gonococo o meningococo (gracias a que la principal muerte celular para estos agentes es mediada por las etapas finales del complemento); en otra parte, las deficiencias de los fagocitos, como en la enfermedad granulomatosa crónica, el defecto en la síntesis de radical superóxido, un intermediario reactivo del oxígeno que constituye un importante mecanismo microbicida de los fagocitos y, como las infecciones no son controladas por los fagocitos, estimulan las respuestas celulares crónicas que dan lugar a la activación de los macrófagos mediada por los linfocitos T y la formación de granulomas formados por macrófagos activados, presentándose con infecciones cutáneas recidivantes, abscesos y granulomas en los sitios de inflamación crónica. Los abscesos pueden afectar la piel o las vísceras y acompañarse de linfadenitis. Predominan los microorganismos positivos a la catalasa como *S. aureus*. Las bacterias negativas a la catalasa son destruidas de forma eficaz, porque los microbios de la flora producen pequeñas cantidades de peróxido, concentrado en los fagosomas, lo que ocasiona la muerte de los microorganismos; pero los que son positivos a la catalasa eliminan estas cantidades de peróxido y no son destruidos sin el metabolismo oxidativo de los neutrófilos.^{10,39} Al final, cualquier alteración del sistema inmunitario innato traerá como consecuencia infecciones recurrentes por la deficiencia de las primeras líneas de defensa del organismo, ya que, al no haber barreras de contención, los microorganismos empiezan a proliferar sin que nadie se les interponga.^{11,25} Dentro de las inmunodeficiencias de la inmunidad adaptativa tenemos la inmunodeficiencia combinada grave, que se caracteriza por deficiencias de los linfocitos T y B, así como la hipogammaglobulinemia, ya que aquí no hay tejido tímico normal, y los ganglios linfáticos, el bazo y otros tejidos linfoides carecen de linfocitos, y la variedad de infecciones es amplia, uno de los motivos conocidos es una mutación en la cadena γ , que ocasiona disfunción en citocinas como IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15; al

parecer, la señalización defectuosa a través del receptor de IL-7 impide la maduración normal de los linfocitos T, lo que ocasiona a su vez defectos en la IL-2 inhibiendo la proliferación de las células T, B y NK. Estos pacientes son susceptibles de diseminación viral o de microorganismos intracelulares, ya que, al presentarse el MHC de clase I o II, o incluso el CD3, no hay quien pueda reconocer el epítipo presentado por los macrófagos, las células dendríticas o alguna otra célula infectada, proporcionando al agente invasor la capacidad de transportarse sin problemas de citotoxicidad a células diana para aumentar la infección. Otras inmunodeficiencias caracterizadas por presentar problemas con los linfocitos T son las aplasias tímicas o el síndrome de DiGeorge, donde el desarrollo anormal del tercer y el cuarto arcos faríngeos da como resultado que el timo no esté presente, al igual que las glándulas paratiroides. Simultáneamente, puede haber malformaciones del esófago, la tráquea y la aorta, que propician problemas respiratorios y de la alimentación, incluso hasta el punto de presentarse aneurismas aórticos acompañados de hipoperfusión tisular.^{1,10,11,36} Otra de las complicaciones comunes de estos pacientes es la hipocalcemia a consecuencia de la agenesia de las glándulas paratiroides que provoca una mayor excitabilidad del músculo liso y del sistema nervioso con manifestación de espasmos musculares involuntarios (tetania) y parestesias. Esto es consecuencia de un descenso del umbral de los canales de Na^+ . En casos severos, pueden sobrevenir ataques epilépticos. El aspecto positivo es que no hay linfopenia, siempre y cuando los niveles de linfocitos B no se vean alterados y estén aumentados, pero, sin importar que los linfocitos B estén presentes, las manifestaciones son las mismas que en la inmunodeficiencia combinada grave, ya que el reconocimiento por los TCR no se lleva a cabo, dando infecciones por microorganismos que crecen intracelularmente y no pueden ser destruidos por un reconocimiento; recordemos que los linfocitos B tienen la capacidad de reconocimiento y son presentadores de antígeno, y que están aumentados en la población como forma de compensación por la falta de linfocitos T, por lo que serían suficiente barrera para contrarrestar dicha deficiencia y, sin embargo, son insuficientes y se produce una infección.^{10,41}

En cuanto a la parte humoral, tenemos la agammaglobulinemia, que consiste en un defecto periférico que bloquea la diferenciación de las células pre-B y, por ende, genera la ausencia de células B maduras y plasmocitos. En cambio, los linfocitos T son normales en cuanto a su cantidad y función, pero incapaces de sustituir la función de los linfocitos B. Los síntomas suelen coincidir con la desaparición de los anticuerpos maternos, y un indicio de la presencia del trastorno es la falta de respuesta rápida de una infección al tratamiento antibiótico. Al tener en cuenta la ausencia de células plasmáticas, es evidente el déficit de inmunoglobulinas (los principales anticuerpos perdidos son IgA, IgG e IgM); como las bacterias encapsuladas necesitan el enlace del anticuerpo para una opsonización eficiente, los pacientes con deficiencia

inmunitaria humoral sufren sinusitis, neumonía, faringitis, bronquitis y otitis media secundarias a la infección por *Streptococcus pneumoniae* y otros estreptococos, y *H. influenzae*. Si se tiene en cuenta que los anticuerpos son importantes para neutralizar el virus que está presente en el torrente sanguíneo o en las secreciones mucosas, los pacientes serán proclives a las infecciones por virus. Incluso se presentan centros germinativos de los ganglios linfáticos, en las placas de Peyer, el apéndice y las amígdalas con un desarrollo insuficiente, lo que explica la insuficiente respuesta de memoria que se llevaría a cabo de forma normal con el sistema humoral.^{1,10,11,34} Algo curioso la par que interesante es cuando una inmunodeficiencia lleva a una reacción exagerada, o bien a una hiperinmunidad. Un ejemplo claro es lo que pasa con los CD4 activados, que producen proteínas solubles y lípidos proinflamatorios (mediados por linfocitos Th1) que activan las defensas celulares, al mismo tiempo producen moléculas químicas similares, pero con función antiinflamatoria (mediada por linfocitos Th2) que atenúa y detiene la respuesta inflamatoria. Pero ¿qué pasa cuando hay una inmunodeficiencia de la diferenciación en linfocitos Th2? Habrá una cascada inflamatoria, la cual no podrá ser regulada, con la consiguiente hiperinmunidad. Es similar a lo que pasa con las deficiencias de las vías del complemento, que nos llevarán a enfermedades por autoinmunidad.^{36,42}

Reacciones de hiperinmunidad

Las reacciones exageradas del sistema inmunitario son llamadas «reacciones de hipersensibilidad», en las que la respuesta al antígeno ocasiona daños a los tejidos propios. Entre los desencadenantes habituales de estas reacciones se encuentran el fallo en el establecimiento de la autotolerancia y las respuestas incontroladas o excesivas frente al antígeno extraño, ya sea intrínsecamente dañino o inocuo para el organismo. Se dividen en cuatro: de tipo I o hipersensibilidad inmediata, de tipo II o trastornos mediados por anticuerpos, de tipo III o por inmunocomplejos y de tipo IV o trastornos mediados por células T.^{2,8} Para que se desencadene una reacción

de hipersensibilidad, es necesario una etapa de sensibilización y una segunda exposición al mismo antígeno que sensibilizó para llegar a una respuesta exagerada. Las hipersensibilidades de tipo I son mediadas por IgE inducida por sustancias como alérgenos, generalmente inocuas para el organismo.¹⁰ La hipersensibilidad inmediata se manifiesta con rinitis alérgica, dermatitis atópica, urticaria, conjuntivitis, alergia alimentaria, etc. Se inicia con una exposición inicial, a la cual llamamos «sensibilización», en la que, una vez que entra el alérgeno, es reconocido y presentado por las células presentadoras de antígeno, activando linfocitos T CD4, que inician la generación de linfocitos Th2, quienes producen IL-2, que estimula a los linfocitos B para la producción de IgE; casi de inmediato, la IgE se adhiere a los receptores FcR1 de los mastocitos. La producción de IgE en el individuo alérgico es masiva, gracias a que los mastocitos viajan por la circulación para unirse a otros mastocitos (fig. 20-4). Después viene la fase aguda, la cual se presenta cuando el mismo alérgeno entra por segunda vez en el organismo. Como ya se llegó a una etapa de sensibilización en la cual el sistema inmunitario codifica receptores para este alérgeno, en caso de una segunda exposición el organismo podrá reaccionar de una forma más rápida. Una vez que se reconoce por los receptores del mastocito en la fase aguda, el mastocito desencadena su degranulación con la pronta liberación de histamina (responsable de la broncoconstricción, la vasodilatación, el edema y la hipersecreción de la mucosa) y heparina. Como mecanismo protector, hay mayor actividad glandular y producción de moco; al haber más moco hay más IgA y, por tanto, mayor reconocimiento antigénico, también se sabe que la histamina actúa sobre los reflejos de axones nerviosos responsables de la urticaria. Estos cambios son evidentes en los 5-30 min siguientes a la exposición.^{10,11} Después de la fase aguda, viene la fase tardía, la cual ocurre 3 o 4 h después de iniciada la fase aguda con la liberación de eicosanoides, prostaglandinas y LT. Adicionalmente, se genera quimiotaxis, que aumenta la entrada y el número de eosinófilos, linfocitos y monocitos, que amplifican el proceso inflamatorio. Si el alérgeno continúa entrando, o no hay una intervención terapéutica

201

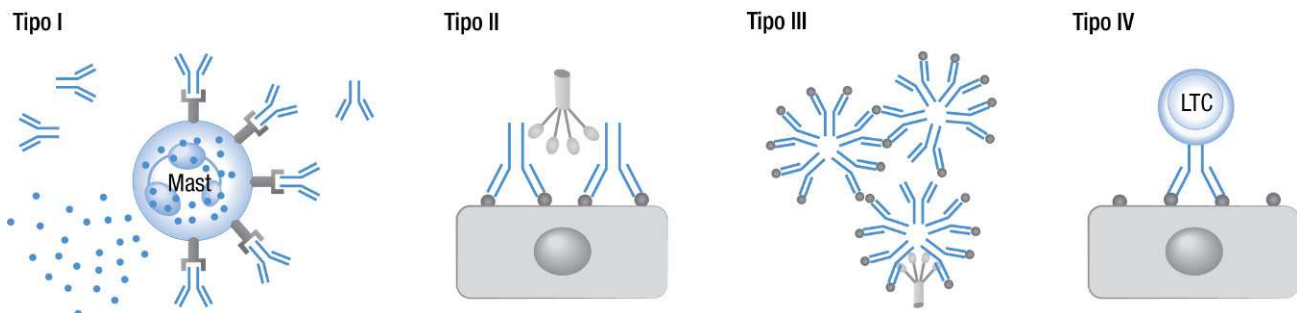


FIGURA 20-4

Reacciones de hipersensibilidad. La hipersensibilidad de tipo I está mediada por IgE, y los mastocitos (Mast) son las células efectoras. La hipersensibilidad de tipo II, o reacción antígeno-anticuerpo, presenta activación del complemento. La hipersensibilidad de tipo III está mediada por complejos inmunitarios, principalmente por IgM, con o sin activación del complemento. La hipersensibilidad de tipo IV está mediada por células y en ella el linfocito T citotóxico (LTC) es la célula efectora.

oportuna, se pasa a la siguiente fase, conocida como la «fase crónica», la cual puede llevar al daño tisular (con ayuda de tres enzimas liberadas conjuntamente de la degranulación de los mastocitos: triptasa, quimasa y carboxipeptidasa) y el desarrollo de fibrosis gracias a la proliferación de fibroblastos por varias citocinas, lo cual aumenta la producción de fibras de colágeno.¹³

En cuanto a la hipersensibilidad de tipo II, es mediada por anticuerpos IgG o IgM, dirigidos contra los antígenos blanco presentes en la superficie de las células u otros componentes del tejido.^{1,15} En sí, el complejo antígeno-anticuerpo es el que activa la cascada del complemento por la vía clásica y lleva a la hipersensibilidad de tipo II. La activación del complemento genera productos intermedios, como las proteínas del complemento C3b y C4b, que se depositan sobre las superficies de las células y son reconocidos por fagocitos que expresan receptores para estas proteínas, con el resultado de la fagocitosis y la destrucción de las células opsonizadas. Desde el punto de vista clínico, se produce destrucción y fagocitosis celular, con manifestaciones como anemia, lesión tisular resultante de la inflamación e incluso hipertiroidismo, como en el caso de la enfermedad de Graves, en la que los anticuerpos estimulan los receptores de tirotropina de las células epiteliales de la tiroides. Como ya se mencionó, una de las principales complicaciones es la lesión tisular a consecuencia de la inflamación, la cual se da cuando los anticuerpos, al activar el complemento, generan productos intermedios como la proteína del complemento C5a, que estimula la migración de leucocitos, polimorfonucleares, monocitos y anafilotoxinas (C3a y C5a), que aumentan la permeabilidad vascular. La misma activación de leucocitos atrae enzimas lisosómicas, como las proteasas, que dañan el tejido. Otra manifestación común es la anemia, la cual se da gracias a que el paciente desarrolla anticuerpos contra sus propias células sanguíneas, que después serán destruidas.

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo III son mediadas por la formación de complejos antígeno-anticuerpo. El complejo inmunitario activa el complemento generando mediadores quimiotácticos y vasoactivos que causan daño tisular por una variedad de mecanismos, como la alteración del flujo sanguíneo, el aumento de la permeabilidad vascular y la acción destructiva de las células inflamatorias.³⁷ Las reacciones de hipersensibilidad tardía están mediadas por linfocitos T.³¹ El término «retardada» se ha utilizado para distinguir la respuesta celular secundaria que aparece de 48 a 72 h después de la exposición al antígeno de la respuesta de hipersensibilidad inmediata. Los acontecimientos celulares que dan lugar a la clásica respuesta de hipersensibilidad se centran alrededor de los linfocitos T (Th1, que secretan IFN- γ , IL-2, TNF- α).⁴² Una de las principales manifestaciones es la dermatitis por contacto por lesión tisular, que se inicia debido a la reexposición a un alérgeno al que la persona afectada se había tornado sensible con anterioridad. Esta primera reacción es mediada por los linfocitos T CD4, los cuales reconocen el péptido

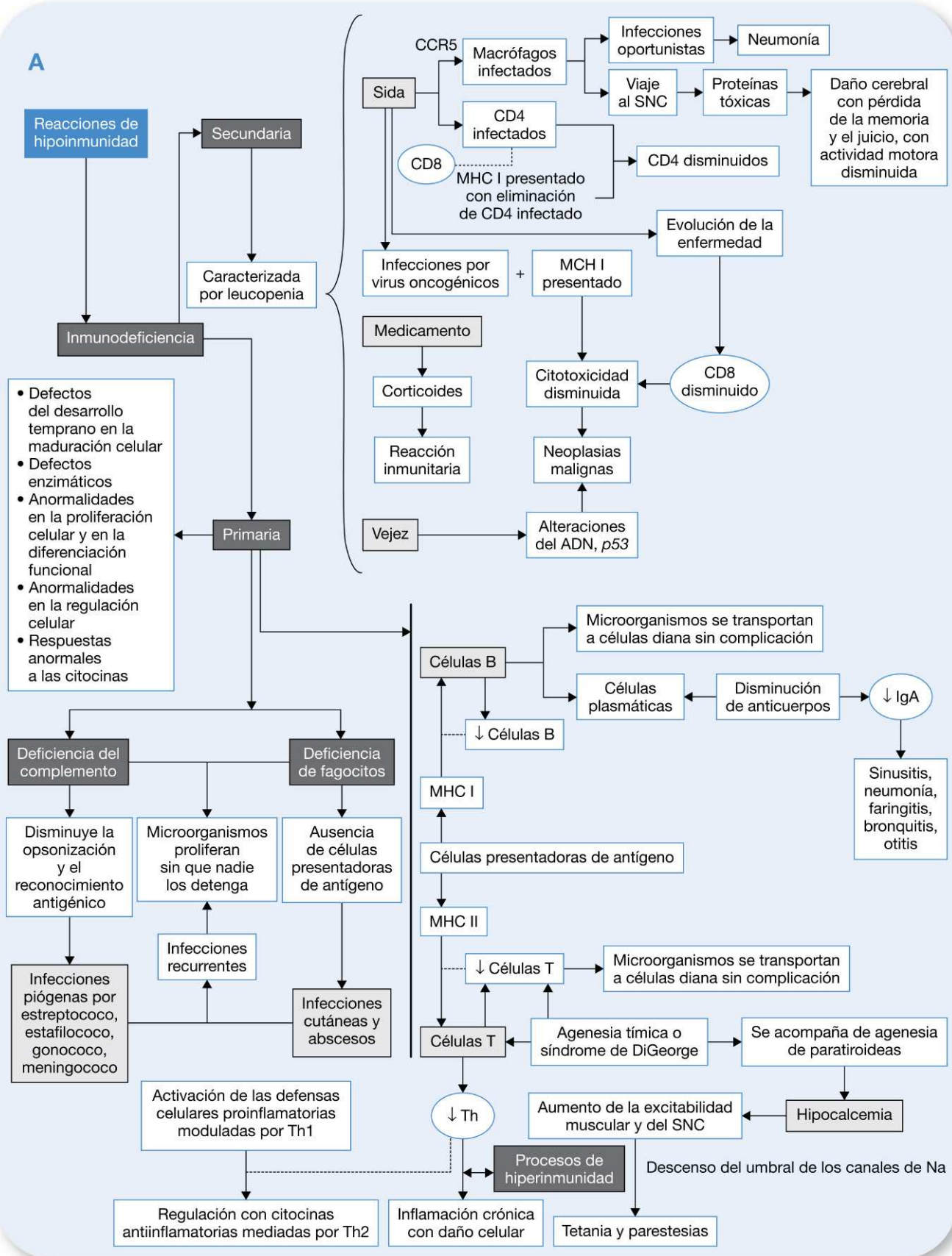
presentado por las células presentadoras de antígeno y secretan IL-2 para estimular la diferenciación de linfocitos T en Th1 o Th17. Se libera IL-12 por las células presentadoras de antígeno para la diferenciación de Th1, que produce IFN- γ para favorecer el desarrollo de linfocitos Th1; conjuntamente, las células presentadoras de antígeno producen IL-1, IL-6 e IL-23 que actúan en colaboración con el factor de crecimiento transformante β , lo cual estimula la diferenciación de Th17 (secretan IL-17, IL-22, quimiocinas que atraen neutrófilos y monocitos). Ahora los macrófagos activados por el IFN- γ alteran su capacidad de fagocitar de tal manera que destruir microorganismos está muy potenciado, además, expresan más moléculas del MHC de clase II, lo que facilita la presentación antigénica, y secretan TNF- α , IL-1 y quimiocinas que favorecen la inflamación; si la activación es mantenida, se produce inflamación continua y lesión tisular.²⁹ También determinan el daño tisular gracias a los CD8 que destruyen las células diana portadoras de antígeno.¹⁵

Los estudios necesarios para el diagnóstico de hipoinmunidad son, inicialmente, un hemograma completo (biometría hemática), el cual informa del tipo de células presentes, como glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas; radiografía anteroposterior y lateral del tórax; cuantificación de los niveles séricos de inmunoglobulinas para las deficiencias de anticuerpos o células B; fluorescencia con dihidrorrodamina (DHR); método de azul nitrotetrazolio (NBT), utilizado como tamizado con el fin de estimular a los neutrófilos y cuantificar radicales libres;⁴³ ecografía del abdomen (cuantificación del tamaño del bazo), y análisis funcional de las fracciones del complemento. En caso de sospecha de infecciones por el VIH, se recomienda ELISA y, en caso de ser positivo, la corroboración con un *Western blot*.^{28,42}

Los estudios necesarios para el diagnóstico de hiperinmunidad son un hemograma completo, una citometría de flujo enfocada en el test de activación de basófilos (TAB); en casos de sospecha por anticuerpos o inmunocomplejos, se cuantifican las inmunoglobulinas con el afán de determinar la IgE principalmente. Hay otras pruebas como el *prick test* (prueba cutánea intradérmica, la cual es de elección para pacientes en los que se sospecha una enfermedad mediada por IgE) e incluso una prueba de intradermorreacción intercutánea, las cuales son lecturas rápidas de 15 min aproximadamente.¹¹

RESUMEN

El proceso inmunitario es el mecanismo fisiológico que los seres humanos y otros animales usan para defenderse de la invasión por otros organismos infecciosos y no infecciosos; el proceso inmunitario se refiere a células y proteínas que funcionan para proteger la piel, las vías respiratorias, el tracto intestinal y otras áreas de antígenos extraños, tales como microbios (bacterias, hongos y parásitos), virus, células cancerosas y toxinas. El sistema

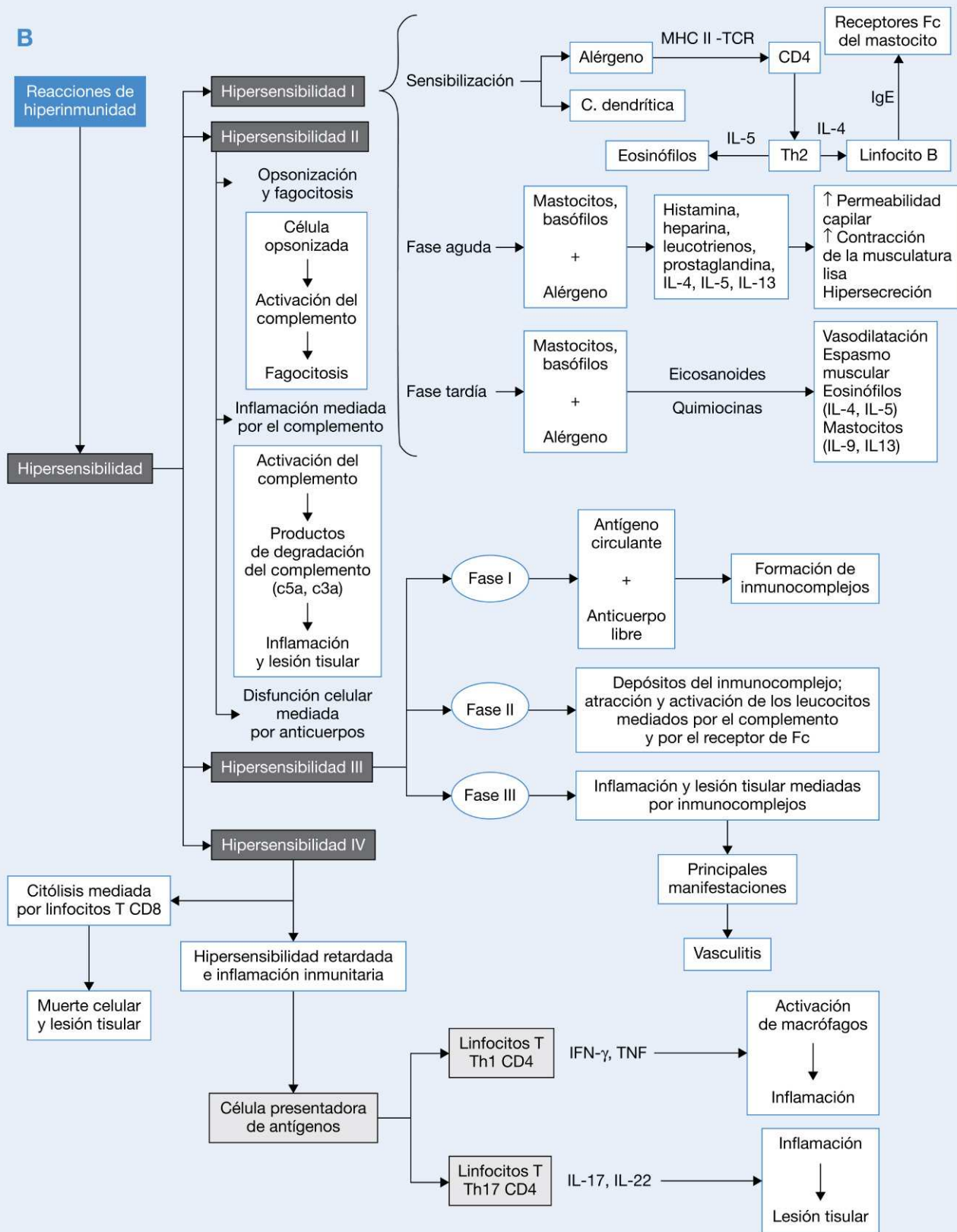


MAPA CONCEPTUAL

Alteraciones de la respuesta inmunitaria por hipoinmunidad (A) e hiperinmunidad (B).

(Continúa)

B



inmunitario puede ser simplificado; así, se ve que tiene dos «líneas de defensa»: la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa. La inmunidad innata y adaptativa no son excluyentes la una de la otra para la defensa del huésped, sino que más bien son complementarias. El reconocimiento de PAMP o DAMP por receptores expresados estratégicamente en células efectoras del sistema inmunitario innato da lugar a señales de peligro que ponen en marcha y coordinan respuestas inmunitarias, primero innatas (minutos, horas) y después adquiridas (días o semanas), para eliminar o contener los agentes patógenos y, más tarde, reparar el posible daño tisular producido.

Cuando el sistema inmunitario actúa por defecto (hipoinmunidad) o por exceso (hiperinmunidad), la tolerancia se ve afectada, apareciendo distintos tipos de enfermedades. Las reacciones de hipoinmunidad se conocen como «inmunodeficiencias», que son definidas como el déficit de actuación del sistema inmunitario, pueden ser congénitas o adquiridas (que pueden darse por complicaciones de infecciones, malnutrición o cánceres) y afectar tanto al sistema innato como al adquirido. El tipo de manifestación presentada depende del punto en el cual la cascada inmunitaria normal está alterada o bloqueada, por ejemplo, las deficiencias del sistema innato llevarán a infecciones poco frecuentes por el déficit de reconocimiento antigénico, o bien por el sistema adaptativo con consecuentes hipoinmunoglobulinemias e infecciones del tracto respiratorio o intestinal.

La hiperinmunidad se da cuando los individuos han estado expuestos previamente a un antígeno (sensibilizados) y después despiertan la reacción de hipersensibilidad por una segunda exposición al mismo antígeno, que ocasiona daños a los tejidos propios. Se dividen en cuatro: de tipo I o hipersensibilidad inmediata; de tipo II o trastornos mediados por anticuerpos; de tipo III o por inmunocomplejos, y de tipo IV o trastornos mediados por células T.

Bibliografía

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and Molecular Immunology. 8.ª ed. Filadelfia: Elsevier/Saunders; 2015.
2. Warrington R, Watson W, Kim HL, Antonetti FR. An introduction to immunology and immunopathology. Allergy, Asthma & Clinical Immunology 2011;7(Suppl 1):S1. Disponible en: <http://aacijournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1710-1492-7-S1-S1> [consultado el 13 de julio de 2017].
3. Hooper LV, Macpherson AJ. Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota. Nature Reviews Immunology 2010;10:159-69.
4. Batista FD, Dustin ML. Cell: cell interactions in the immune system. Immunological Rev 2013;251:7-12. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/imr.12025/epdf> [consultado el 13 de julio de 2017].
5. Lippitz BE. Cytokine patterns in patients with cáncer: a systematic review. Lancet Oncol 2013;14:e218-28.
6. Armenta Martínez OA, Espinosa Villaseñor N, Arroyo Kuribreña JC, Soto Vega E. Modulación de la respuesta inmunológica durante el embarazo. Rev Cubana Obst Ginecol 2011;37(2):277-87. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2011000200017&lng=es [consultado el 21 de noviembre de 2016].
7. Sethu S, Govindappa K. Immunogenicity to biologics: Mechanisms, prediction and reduction. Arch Immunol Ther Exp 2012;60:331-44.
8. Starczynowski DT, Karsan A. Innate Immune Signaling in the Myelodysplastic Syndromes. Hematol Oncol Clin N Am 2010;24:343-59.
9. Goldman L, Schafer A, editors. Cecil y Goldman. Tratado de Medicina Interna. 25.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2016.
10. Rojas MW. Inmunología de Rojas. 15.ª ed. Bogotá: CIB; 2010.
11. Rozman C, Carcellach F, eds. Farreras y Rozman. Medicina Interna. 18.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2016.
12. Kasper LD, Fauci A, Hauser LS, Longo LD, Jameson J, Loscalzo J. Harrison. Principios de medicina interna. 19.ª ed. Madrid: McGraw-Hill; 2016.
13. Pisetsky DS. The origin and properties of extracellular DNA: From PAMP to DAMP. Clin Immunol 2012;144:32-40.
14. Venereau E, Schiraldi M. HMGB1 and leukocyte migration during trauma and sterile inflammation. Mol Immunol 2013;55(1):76-82.
15. Levitz SM, Golenbock DT. Beyond empiricism: Informing vaccine development through innate immunity research. Cell 2012;148:1284-92.
16. Serhan CN, Krishnamoorthy S, Recchiuti A, Chiang N. Novel Anti-inflammatory--pro-resolving mediators and their receptors. Curr Top Med Chem 2011;11(6):629-47.
17. Basith S, Manavalan B. Roles of Toll-like Receptors in Cancer: A Double-edged Sword for Defense and Offense. Arch Pharm Res 2012;35(8):1297-316.
18. Gosemann JH, van Griensven M, Barkhausen T, et al. TLR4 influences the humoral and cellular immune response during polymicrobial sepsis. Injury 2010;41:1060-7.
19. Shanker A. Adaptive Control of Innate immunity. Immunology Letters 2010;131:107-12.
20. Ng D, Gommerman JL. The regulation of immune responses by DC derived Type I IFN. Frontiers in Immunology 2013;4:94.
21. Lang PA, Lang KS, Xu HC, et al. Natural killer cell activation enhances immune pathology and promotes chronic infection by limiting CD8+ T-Cell immunity. Proc Natl Acad Sci USA 2011;109(4):1210-5.
22. Koyasu S, Moro K. Role of innate lymphocytes in infection and inflammation. Frontiers in Immunology 2012;3:101.
23. Kita H. Eosinophils: Multifunctional and Distinctive Properties. Int Arch Allergy Immunol 2013;161(Suppl 2):3-9.
24. Cheng LE, Hartmann K. Perivascular mast cells dynamically probe cutaneous Blood Vessels to capture IgE. Immunity 2013;38:166-75.
25. Castrillón Rivera LE, Palma Ramos A, Padilla Desgarennes C. La función inmunológica de la piel. Dermatología Rev Mex 2008;52(5):211-24.
26. Vale AM, Schroeder HW. Clinical consequences of defects in B-cell development. J Allergy Clin Immunol 2010;125(4):778-87.
27. Schroeder HW. Structure and Function of immunoglobulins. J Allergy Clin Immunol 2010;125(2 Suppl 2):S41-52.
28. Rodríguez García JL. Diagnóstico y Tratamiento Médico. Madrid: Marban; 2012.
29. Essand M, Loskog ASI. Genetically engineered T cell for the treatment of cáncer. J Intern Med 2013;273(2):166-81.
30. Su D, Shen M, Sun L. Roles of $\gamma\delta$ T cells in the pathogenesis of Autoimmune Diseases. Clin Dev Immunol 2013;2013:985753.
31. Pilonis KA, Aryankalayil J, Demaria S. Invariant NKT Cell as Novel Targets for immunotherapy in solid Tumors. Department of pathology. Clin Develop Immunol 2012;2012:720803.
32. Stoermer KA, Morrison TE. Complement and Viral Pathogenesis. Virology 2011;411(2):362-73.
33. Berin MC. Mechanisms of Allergic Sensitization to foods: Bypassing immune tolerance pathways. Immunol Allergy Clin N Am 2012;32(2012):1-10.
34. Moise A, Nedelcu FD, Toader MA. Primary immunodeficiencies of the B lymphocyte. J Med Life 2010;3(1):60-3.

35. Chung CYJ, Ysebaert D, Berneman ZN, Cools N. Dendritic Cells: celular Mediators for Immunological Tolerance. *Clin Dev Immunol* 2013;2013:972865.
36. Ballow M, Notarangelo L. Immunodeficiencies. *Clin Exp Immunol* 2009;158(Suppl 1):14-22.
37. Yao X, Li H, Leng SX. Inflammation and immune system alterations in Frailty. *Clin Geriatr Med* 2011;27(1):79-87.
38. Tarantino G, Scalera A, Finelli C. Liver-spleen axis: Intersection Between immunity, infections and metabolism. *World Gastroenterol* 2013;19(23):3534-42.
39. Ponnappan S, Ponnappan U. Aging and immune function: molecular mechanisms to interventions. *Antiox Redox Signaling* 2011;14(8):1551-85.
40. Rodriguez L, Cervantes E, Ortiz R. Malnutrition and Gastrointestinal and Respiratory Infections in Children: A Public Health Problem. *Int J Environ Res Public Health* 2011;8:1174-205.
41. Zammit A, Marguerat DG, Psaila J, Attard A. DiGeorge Syndrome Presenting as Hypocalcaemia-Induced Seizures in Adulthood. *Case Reports in Medicine* 2013;2013:923129.
42. Frank MM. Complement disorders and hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(2):S262-71.
43. Ramírez Varga NG, Berrón Ruiz LR. Diagnóstico de enfermedad granulomatosa crónica; pacientes y portadoras. *Review Alergia Mex* 2011;58(2):120-5.

Autoinmunidad y antígenos leucocitarios humanos

Raul A. Uribe Olivares

INTRODUCCIÓN

El sistema inmunitario tiene la función de defender al organismo de todos los posibles agentes nocivos que se encuentran constantemente a su alrededor e incluso de las mutaciones e infecciones que ocurren en él. Normalmente, el sistema inmunitario tiene la capacidad de reconocer lo «propio» diferenciándolo de lo «ajeno» por medio de marcadores celulares. En ciertas ocasiones, ocurren alteraciones en su función y se cree que por la acción o la combinación de varios factores (genéticos, ambientales, nutricionales, entre otros) el sistema inmunitario ataca a las estructuras corporales. Estas alteraciones se conocen como «trastornos o enfermedades autoinmunitarias». La causa exacta de estas enfermedades se desconoce, pero se sabe que tienen muchas formas distintas de manifestación, variando desde la magnitud y el tiempo de manifestación hasta las zonas afectadas. La gran variedad de las enfermedades autoinmunitarias es un reto nuevo para el futuro, ya que es un problema que ha ido en aumento, y la comprensión de estas enfermedades es clave para brindar un buen tratamiento y en un futuro incluso una cura.^{1,2}

Los antígenos leucocitarios humanos (HLA, *human leukocyte antigens*) son sinónimos del complejo principal de histocompatibilidad (MHC, *major histocompatibility complex*). Estos términos describen un grupo de genes en el brazo corto del sexto cromosoma que codifican para una amplia variedad de proteínas que funcionan como marcadores de superficie celular, células presentadoras de antígeno, y otras proteínas involucradas en la función inmunitaria.²

CONCEPTO

Las enfermedades autoinmunitarias se pueden definir como la reacción aberrante del organismo contra las estructuras propias, en la cual hay un rechazo o ata-

que a las mismas, al no ser reconocidas como propias. Entre este grupo de enfermedades, se incluyen la artritis reumatoide, la diabetes mellitus y el lupus eritematoso sistémico, entre otras.^{1,3}

Para poder entender estas enfermedades, es necesario saber que existen una serie de marcadores y de señales que son reconocidos por el sistema inmunitario, presentes en todas las células, los marcadores de superficie que permiten el reconocimiento de las células propias (HLA). Estos marcadores permiten gran variabilidad de combinaciones distintas, y gracias a esto se pueden diferenciar dos células de organismos genéticamente distintos. De igual forma, hay gran cantidad de sustancias que funcionan como señalizadores del mismo sistema inmunitario, como los anticuerpos circulantes y el sistema de complemento, que, cuando se adhieren a las sustancias ajenas, son importantes de igual forma en la reacción inmunitaria para eliminar y opsonizar el agente lesivo.¹

¿Cómo determinar cuándo la autoinmunidad es la causa de la enfermedad más que una característica acompañante o cuándo es una consecuencia? La demostración de la presencia de autoanticuerpos es lo primero, aunque estos pueden no ser el causante patógeno de la enfermedad actual, ya que su presencia es común en personas inmunológicamente competentes y no representan el mecanismo de daño. Así, la mera presencia de autoanticuerpos no establece necesariamente la relación de causa-efecto, ya que también pueden ser el resultado más que la causa. La presencia de autoinmunidad es la característica definitoria de enfermedad autoinmunitaria, la cual puede ser iniciada por antígenos autólogos (propios) o heterólogos (extraños). Como toda respuesta inmunitaria, la autoinmunidad se encuentra bajo estricto control genético (MHC) de reconocimiento de antígenos (HLA), interacciones celulares y sus resultados. Además, factores no genéticos de origen ambiental pueden promover o desencadenar la respuesta autoinmunitaria.

BASES ANATOMOFISIOLÓGICAS

La amplia gama de factores que pueden dañar al organismo ha llevado a la evolución de un sistema cada vez más complejo y especializado para combatirlos, conocido como «sistema inmunitario», que se puede dividir en dos grandes grupos de inmunidad, la inmunidad adquirida y la inmunidad innata. Las principales diferencias entre ambas respuestas son los mecanismos y los tipos de receptores usados para el reconocimiento antigénico.^{5,6}

La inmunidad innata tiene gran cantidad de sistemas para proteger al organismo. Las barreras físicas como la piel mantienen al cuerpo protegido, además de que tienen una variación del pH, enzimas y sales (provenientes del sudor), que, combinadas con el sistema de macrófagos, evitan en primer lugar una infección. Dentro del cuerpo también se encuentran el sistema de complemento y el sistema de polimorfos nucleares, los linfocitos citolíticos naturales (NK, *natural killer*) y los macrófagos, que brindan de igual forma una protección generalizada que provee una primera línea de defensa. Para ello se requiere el reconocimiento de los agentes extraños, que se lleva a cabo por una serie de receptores celulares presentes en la superficie y en el interior de células inmunitarias y no inmunitarias; entre ellos, se encuentran los siguientes: receptores de tipo *toll*, receptores de lectinas tipo C, receptores de tipo GIR (genes inducibles por ácido retinoico) y receptores tipo Nod y NALP, que reconocen patrones moleculares asociados a microorganismos. En conjunto, permiten la eliminación de los agentes nocivos sin necesidad de especificidad o contacto previo. Cuando estos receptores son activados es cuando se inicia la reacción inmunitaria, activando las células presentadoras de antígenos (como macrófagos), el sistema de complemento y las opsoninas, que favorecen la fagocitosis y el procesamiento de los antígenos asociados al MHC en su superficie con el fin de activar linfocitos T específicos.⁵

En la inmunidad adquirida, las principales células que participan son los linfocitos. La inmunidad adquirida se puede dividir a su vez en dos grandes tipos de inmunidad adquirida, con diferentes variantes de linfocitos cada una: los linfocitos T, que generan la inmunidad celular, y son reactivos ante los antígenos actuando directamente para eliminarlos, y los linfocitos B, responsables de la inmunidad humoral, y que generan anticuerpos atacando de forma indirecta al antígeno; pese a que ambos se originan en la médula ósea y llevan a cabo procesos de maduración distintos. Estos distintos procesos de maduración se ven iniciados y determinados por la interacción con las células estromales y las citocinas.⁶⁻¹⁰

Los linfocitos T se denominan así porque su maduración y su especialización se llevan a cabo en el timo, a donde migran como células inmaduras, carecen de receptores CD4 o CD8 y son llamados «doble negativo». Una vez dentro del timo, empiezan a expresar ambos receptores y son llamados «doble positivo» y, finalmente, pierden una de estas proteínas para transformarse en linfocitos CD4⁺ o CD8⁺.¹¹

El MHC se puede definir como un grupo de genes ubicados en el cromosoma 6 (6p21) que permiten que se codifiquen los antígenos del MHC que favorecen la respuesta inmunitaria en una gran variedad de vertebrados. El MHC en los humanos recibe el nombre de «HLA», ya que fue identificado por primera vez en leucocitos y era sumamente similar al de los ratones. En el MHC se presentan polimorfismos, aunque la mayor parte de las moléculas del MHC se presentan comúnmente como de clase I y clase II. Las células nucleadas del cuerpo tienen una cubierta de hasta 100.000 moléculas de MHC de clase I, estas expresan los antígenos que se generan dentro de la misma célula (antígenos endógenos) a las células T citotóxicas. El MHC de clase II está presente en las células presentadoras de antígenos, como linfocitos B, macrófagos y células dendríticas, que presentan al antígeno que endocitaron por fagocitosis a las células T colaboradoras (Th, *T helper*)¹² (fig. 21-1).

Las células epiteliales y una serie de células presentadoras de antígenos despliegan una gran cantidad de complejos de proteínas propias unidas a moléculas del MHC. Dependiendo del receptor que prevalezca, se establece también si son linfocitos T CD4⁺ o linfocitos T CD8⁺. El tipo de linfocito que se genera depende del tipo de MHC con el que interactúan. Si el MHC de clase I es el que prevalece, se transforman en CD8, que normalmente se transforman en citotóxicas, y, si es el MHC de clase II, se transforman en los linfocitos CD4, que se transforman a su vez en linfocitos colaboradores (*helper*). Si los linfocitos presentan afinidad a estos antígenos y se unen a ellos con la intensidad suficiente, sobreviven, de lo contrario, son eliminados por selección positiva, lo que da como resultado una gran cantidad de células maduras. La selección positiva por sí misma favorece las reacciones autoinmunitarias, por ello se lleva a cabo un segundo control conocido como «selección negativa», que causa la muerte de las células con una gran afinidad

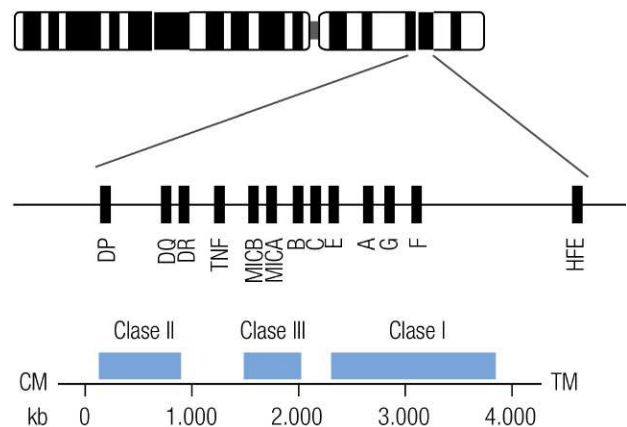


FIGURA 21-1

Complejo principal de histocompatibilidad. Conjunto de genes en el brazo corto del sexto cromosoma que codifican para tres clases de productos. Los antígenos leucocitarios humanos son moléculas de clase I y de clase II. Por su parte, los productos de la clase III codifican para diversas moléculas, como los componentes del complemento.

a los antígenos propios. Los linfocitos T que sobreviven a este proceso de selección se clonan a sí mismos y migran al tejido linfático que rodea al cuerpo para poder combatir de forma efectiva a las infecciones y amenazas que se presenten en el organismo, al igual que los linfocitos B. La función de los linfocitos T CD4 es la de promover y activar las funciones del resto de las células del sistema inmunitario para acelerar las acciones que llevan a cabo el resto de ellas. Los linfocitos T CD8 tienen la función de eliminar a las bacterias, virus o células invasoras^{1,13,14} (fig. 21-2).

Los linfocitos B se denominan así porque fueron identificados por primera vez en las aves, dentro de un órgano especializado para su maduración llamado la «bolsa de Fabricio». Su maduración es menos conocida que la de los linfocitos T, sin embargo, se sabe que se da dentro de la médula ósea y, durante la vida fetal media, en el

hígado. Estas células son las encargadas de producir los anticuerpos que son gammaglobulinas, también llamadas «inmunoglobulinas», que se encuentran presentes en el plasma sanguíneo.^{1,3,5}

Las inmunoglobulinas se forman por la combinación de cadenas pesadas y ligeras, que, dependiendo de la combinación, le dan una especificidad característica, y esta zona se denomina «porción variable», el resto de la cadena tiene el nombre de «porción constante» y es la parte que brinda la capacidad de difusión y de unión del sistema de complemento¹⁵ (tabla 21-1).

Los anticuerpos se producen cuando los macrófagos neutralizan a un agente extraño y lo fagocitan, después es presentado a los linfocitos B específicos del tejido linfático, que reaccionan aumentando de tamaño y cambiando su estructura para ser plasmocitos e iniciar

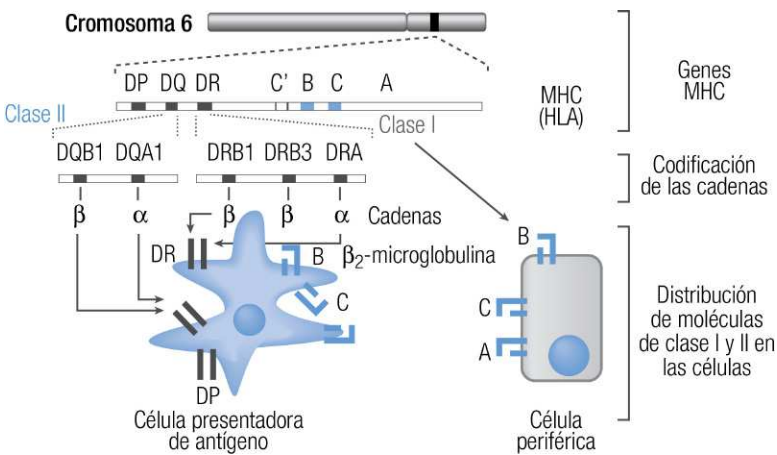


FIGURA 21-2
Distribución de los productos HLA en las células del organismo. Las células presentadoras de antígenos (APC) poseen moléculas de clase I y de clase II, el resto solo posee moléculas de clase I.

TABLA 21-1 Tipos de inmunoglobulinas y principales características

Nombre	Tiempo de vida (días)	Tiempo de producción (mg/kg/día)	Características	% en sangre
IgG	30	28	Tiene capacidad neutralizante, precipitante, de fijar complemento, de unirse a células NK y a macrófagos (opsonización), y es capaz de atravesar activamente las membranas biológicas	70
IgA	8	10	Está presente en la leche materna y se transmite a través de ella. Tiene capacidad neutralizante y precipitante, mientras que su capacidad de fijar complemento y de opsonización es muy débil; su efecto se limita a neutrófilos y no a macrófagos	
IgM	10	7	Se encuentra en la leche materna y en las mucosas. Tiene capacidad neutralizante, precipitante, aglutinante, fija complemento y activa la respuesta inmunitaria; sin embargo, no atraviesa activamente las membranas biológicas	5-10
IgD	0,4	0,016	Colabora de forma importante en la activación de linfocitos B al actuar como receptor en la superficie de los mismos	
IgE	—	0,0005	No tiene capacidad de unirse a los antígenos. Se estimula su producción por alérgenos. Tiene un papel antiparasitario muy importante	

la proliferación a gran escala; más tarde dan origen a células plasmáticas, que producen propiamente los anticuerpos que llegan a la linfa y posteriormente a la sangre.^{1,3}

Después de un tiempo, una gran cantidad de estas células plasmáticas se agotan y mueren, mientras que un pequeño grupo permanece para brindar una «memoria» al sistema inmunitario. Estos linfocitos de memoria se mantienen latentes hasta que se presenta nuevamente el antígeno que los activa. Estos permiten generar anticuerpos mucho más potentes de una forma más rápida que en la primera exposición.¹

De forma general, se conocen cinco tipos de anticuerpos: IgM, IgG, IgA, IgD e IgE, que tienen funciones específicas y distintas características que los hacen diferentes.

Los mecanismos de acción de los anticuerpos pueden ser por:

- Ataque directo al invasor.
- Activación del sistema de complemento (que es parte de la inmunidad innata).

Cuando el ataque es directo al invasor, se busca que queden inactivados los microorganismos, y se puede hacer de las siguientes formas:

- **Aglutinación:** grandes partículas con antígenos superficiales se unen en grupos.
- **Precipitación:** vuelven insolubles los complejos moleculares de los antígenos haciendo que se precipiten.
- **Neutralización:** los anticuerpos evitan la acción de los lugares tóxicos del antígeno.
- **Lisis:** algunos anticuerpos pueden destruir los agentes invasores uniéndose a la membrana y dañándola.

La mayoría de estos efectos se ven aumentados por la acción del sistema de complemento, que es la forma de denominar a un sistema de alrededor de 20 proteínas, la mayoría precursoras enzimáticas presentes en el plasma sanguíneo y que forman parte de la respuesta innata; esta se activa como la vía clásica cuando hay una unión antígeno-anticuerpo. Los anticuerpos tienen la función de opsonizar, generar elementos quimiotácticos y dañar de forma irreversible la membrana para generar su lisis.^{1,3,14,16}

FISIOPATOLOGÍA

Las enfermedades autoinmunitarias son un grupo de condiciones clínicas variadas en las que, como ya se mencionó, las estructuras propias son atacadas a causa de la pérdida del autorreconocimiento, lo que lleva al ataque de componentes propios por parte del sistema inmunitario. La mayor parte de la autoinmunidad está dada por procesos similares a los de las reacciones de hipersensibilidad. Los factores que generan predisposición son muy variados, como:

- **Factores genéticos:** los familiares cercanos de un paciente con una enfermedad autoinmunitaria tienen más tendencia a desarrollar la patología.^{1,17}
- **Sexo:** aún no se sabe exactamente la causa, pero las mujeres tienen una mayor incidencia de enfermedades autoinmunitarias. Se cree que puede estar relacionado con las hormonas como el estrógeno y la progesterona.¹
- **Edad:** conforme las personas envejecen, disminuye la tolerancia a los antígenos propios del cuerpo.^{1,3}
- **Genotipo del HLA:** aún no se sabe el mecanismo, pero cierta combinación genética cuenta con una susceptibilidad mayor a padecer estos trastornos.^{1,15}
- **Infecciones previas:** se cree que pueden generar inmunidad cruzada o mimetismo molecular con algún tejido en particular.¹

La causa exacta para desarrollar una enfermedad autoinmunitaria sigue siendo desconocida, pero se sabe de la gran influencia de los factores antes mencionados, en la mayoría de los casos, uno solo de estos factores no es suficiente para desencadenar la autoinmunidad. Eso se ha visto en hermanos gemelos homocigóticos en los cuales, por diversas cuestiones, uno sí padece la enfermedad y el otro se mantiene sano.

Se han descrito asociaciones entre el HLA y la susceptibilidad a enfermedades autoinmunitarias específicas. Los alelos predisponentes son variables entre los grupos étnicos y/o las enfermedades.¹⁷⁻²⁶ Por otro lado, algunos alelos HLA están asociados a la resistencia a enfermedades autoinmunitarias, incluyendo el lupus eritematoso sistémico, la esclerosis sistémica y la artritis reumatoide. Alguno de estos alelos son el DRB1*13:01 y el DRB1*13:02, en poblaciones europeas y japonesas respectivamente.²⁷

A pesar de su diversa etiología, ciertos mecanismos patogénicos son comunes a toda enfermedad autoinmunitaria. Con pocas excepciones, requieren de la presencia de linfocitos T CD4⁺ autorreactivos. Actualmente, las enfermedades en las cuales hay respuesta inflamatoria crónica, pero sin evidencia de inmunidad adaptativa en forma de células T autorreactivas, se conocen como «enfermedades autoinflamatorias».^{1,5}

De cualquier forma, se cree que las enfermedades autoinmunitarias empiezan cuando hay una alteración en el sistema de regulación que evita la autorreactividad celular, principalmente por los linfocitos Th. Estos suprimen la mayor parte de las copias de linfocitos autorreactivos que circulan, pero, al fallar, dejan a estos elementos sensibles que reaccionan produciendo desde anticuerpos que van contra las células hasta reacciones directas de eliminación de células.^{5,6}

Muchos de los genes que se sabe que tienen que ver con la autoinmunidad están fuertemente relacionados con las citocinas, los marcadores celulares, los receptores de tipo *toll* y muchos otros mecanismos que están también unidos a las respuestas de inmunidad de todos los tipos

TABLA 21-2 Autoanticuerpos en el lupus eritematoso sistémico

Autoantígeno	Prevalencia	Características moleculares	Patrón de AAN
ADNn	40-50%	ADN de doble cadena	Homogéneo y anular nuclear
ADNs	70%	ADN de cadena sencilla	Homogéneo y fibrilar nuclear
Histonas	70%	H1, H2A, H2B, H3 y H4	Homogéneo y fibrilar nuclear
Sm	30%	Péptidos: 29, 28, 16 y 13 kDa en complejo con ARN U1, U2, U4, U5 y U6	Granular nuclear
RNPn	30%	Proteína de 70 kDa y péptidos de 32 y 23 kDa	Granular nuclear
Ro/SSA	35%	Proteína de 60 kDa en complejo con ARN Y1-Y5, proteínas de 52 y 54 kDa	Granular nuclear y citoplásmico
La/SSB	15%	Fosfoproteína de 48 kDa en complejo con ARN polimerasa III	Granular nuclear y citoplásmico
Ku	10%	Proteínas de 66 y 86 kDa	Nucleolar dependiente del ciclo celular
RNP ribosómico	10%	Fosfoproteínas de 38, 16 y 15 kDa	Granular nucleolar y citoplásmico
PCNA/ciclina	3%	Proteína de 36 kDa	Nucleolar dependiente del ciclo celular

ADNn, ADN nuclear; kDa, kilodaltons; PCNA, antígeno nuclear en células proliferando; RNP, ribonucleoproteína; RNPn, RNP nuclear.

TABLA 21-3 Autoanticuerpos en la esclerodermia

Autoantígeno	%	Forma clínica
Scl-70	50	ESP
Centrómero	95	CREST
PM/Scl	3	Sobreposición
Fibrilarina	8	ESP
ARN polimerasa I	4	ESP

CREST, síndrome de sobreposición (calcinosis, fenómeno de Raynaud, disfunción esofágica, esclerodactilia y telangiectasias); ESP, esclerosis sistémica progresiva.

celulares, lo que también altera los procesos de señalización propios de las células afectadas y promueve la quimiotaxis de diversas células a la zona señalizada para el autoataque. Por ello, se tienen síntomas de inflamación crónica descontrolada y una atracción a los componentes celulares que posee este sistema.⁵⁻⁷

Existe la teoría de que las enfermedades autoinmunitarias también se desarrollan como resultado de la unión de antígenos circulantes unidos a anticuerpos de membranas de bacterias destruidas que de alguna forma no son suprimidos y se unen a estructuras corporales iniciando la respuesta inmunitaria que se llevaría a cabo frente al agente agresor inicial, lo que implica igualmente un depósito de anticuerpos y la activación del sistema de complemento que ataca la membrana a la cual están unidos, y, por las propiedades de memoria que tienen, la reacción continúa contra células similares cercanas^{1,5,6} (tablas 21-2 y 21-3).

De la misma forma, se cree que se pueden dar por los errores de las células B que se mantienen hiperactivas frente a superantígenos que las mantienen activadas y produciendo inmunoglobulinas que pueden generar también mimetismo molecular. El mimetismo molecular se puede dar cuando un antígeno exógeno comparte similitudes estructurales con algunos antígenos del huésped, se cree que incluso una baja cantidad de

coincidencia con los antígenos puede generar una respuesta cruzada.^{1,5}

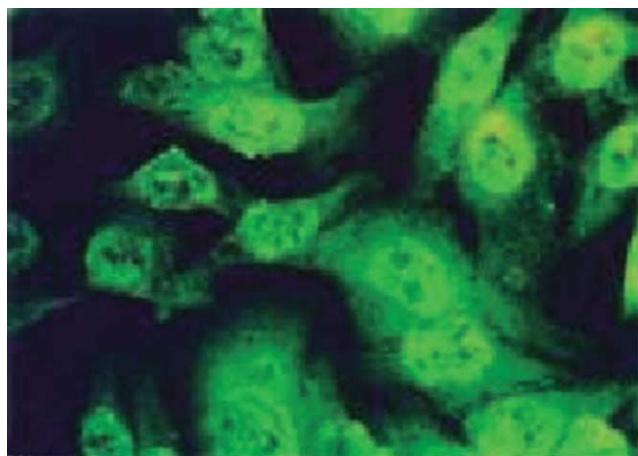
Al ser similares, cualquier anticuerpo producido contra este antígeno (que imita los autoantígenos) también puede, en teoría, unirse a los antígenos del huésped, y amplificar la respuesta inmunitaria. Por eso también tiene gran repercusión en la forma en la cual se sigue el ataque contra las estructuras propias del organismo aun cuando se ha suprimido al antígeno real. La mayoría de las reacciones autoinmunitarias tienen una forma de acción similar a los procesos de inflamación, donde se involucran ambos sistemas de inmunidad como una unidad para lograr la eliminación de los agentes patógenos.^{13,18-30}

Por la gran cantidad de enfermedades y de alteraciones que puede haber en ellas, es difícil describirlas como una entidad, pero, en general, hay manifestaciones en común, aunque inespecíficas, como:

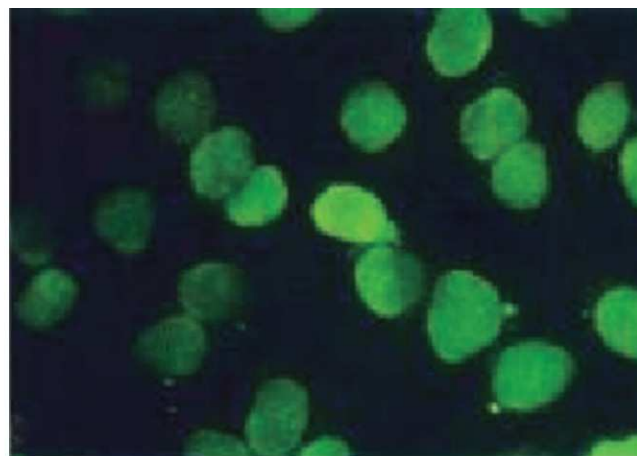
- Fiebre (por la elevada producción de prostaglandinas).
- Malestar general (por el factor de necrosis tumoral [TNF]).
- Depresión (diversas citocinas).
- Debilidad general (por el TNF y otras citocinas).
- Incremento de síntomas en ambientes calurosos o tras la exposición al sol (aumento de apoptosis y liberación de antígenos nucleares).
- Síntomas específicos del órgano afectado (anticuerpos específicos de órgano).
- Síntomas generales de inflamación (diversas citocinas).

Al existir una variedad tan grande en las posibles manifestaciones dependiendo de cada una de las enfermedades, es vital realizar estudios de laboratorio, como:

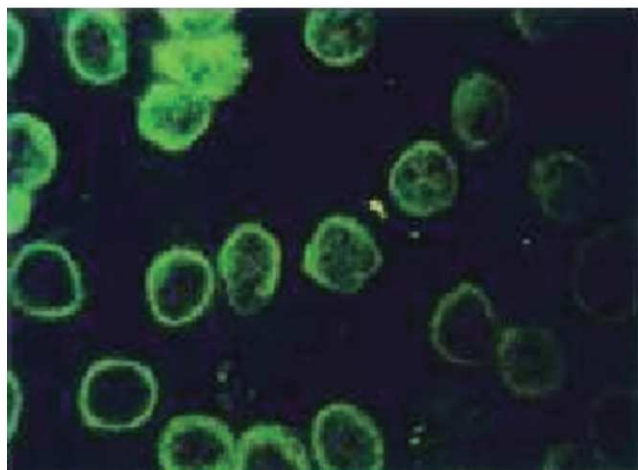
- Pruebas de anticuerpos antinucleares (inmunofluorescencia) (fig. 21-3).
- Pruebas de autoanticuerpos específicos (inmunoespecificidad) (fig. 21-4).



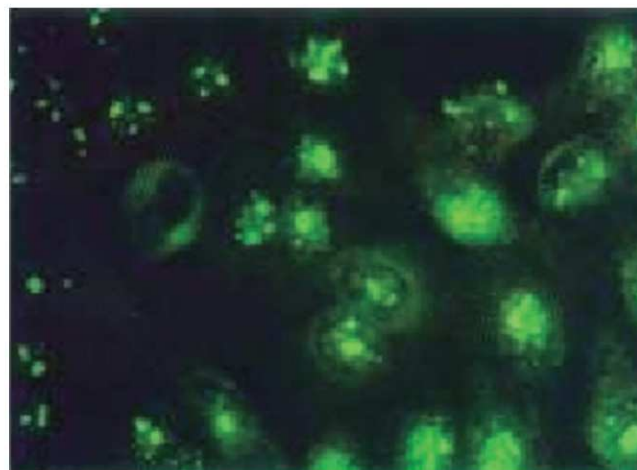
A



B



C



D

FIGURA 21-3

Patrones de inmunofluorescencia indirecta, utilizando como sustrato células Hep2. **A.** Patrón granular. **B.** Patrón homogéneo. **C.** Patrón anular. **D.** Patrón nucleolar. (Por cortesía del Dr. Rafael Herrera.)

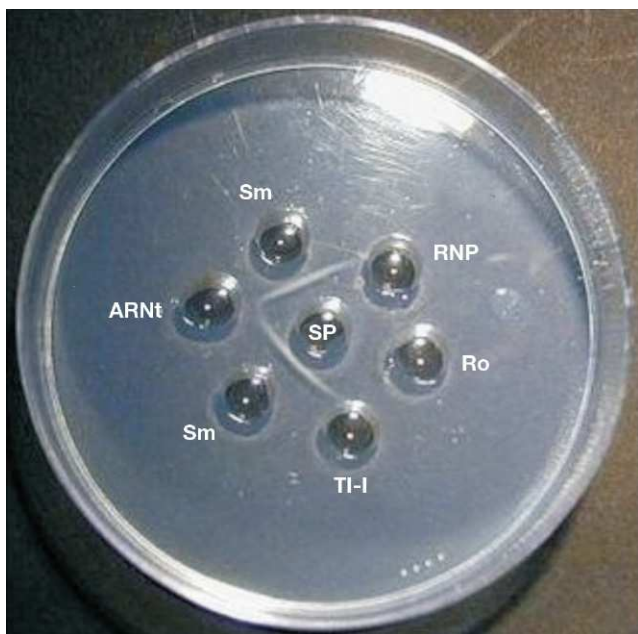


FIGURA 21-4

Imunodifusión doble en agar. Recipiente con gel y siete pocillos. En cada pocillo periférico se agrega un antígeno específico altamente purificado, y en el pocillo central, el suero problema (SP). Se observa una banda de precipitación entre los pocillos SP y Sm, que indica la presencia de anticuerpos contra el antígeno Sm, lo que es altamente sugestivo de lupus eritematoso sistémico. ARNt, antígeno ARN de transferencia; Ro, antígeno Ro; RNP, antígeno ribonucleoproteína; Sm, antígeno Sm; TI-I, antígeno de control.

- Conteo sanguíneo completo.
- Proteína C reactiva.
- Velocidad de sedimentación eritrocitaria.
- Inmunofluorescencia directa (fig. 21-5).
- Microscopía óptica de tejido afectado.

RESUMEN

Las enfermedades autoinmunitarias se basan en la pérdida de tolerancia a los elementos propios, que origina el ataque de las células inmunitarias contra estas estructuras dañándolas y haciendo irreversible su pérdida. Para que se desarrollen los procesos patológicos que las caracterizan, es necesario entender que son el resultado de la combinación de varios factores predisponentes genéticos y ambientales, que también alteran la presentación, la intensidad y la prevalencia.

Los procesos de selección que evitan la autoinmunidad son sumamente importantes y entenderlos es clave para ver cómo se van desarrollando estas patologías. Así, todos

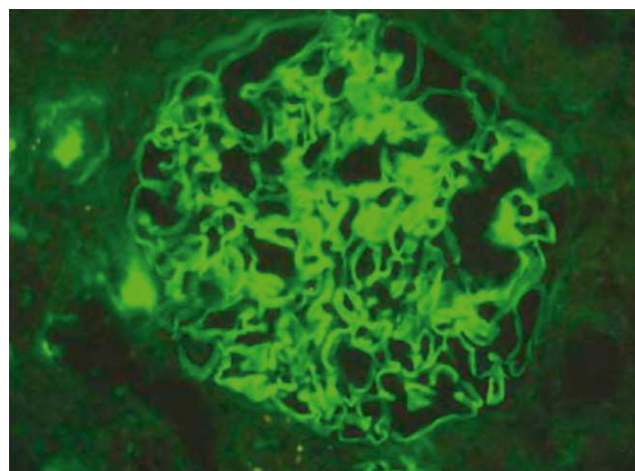
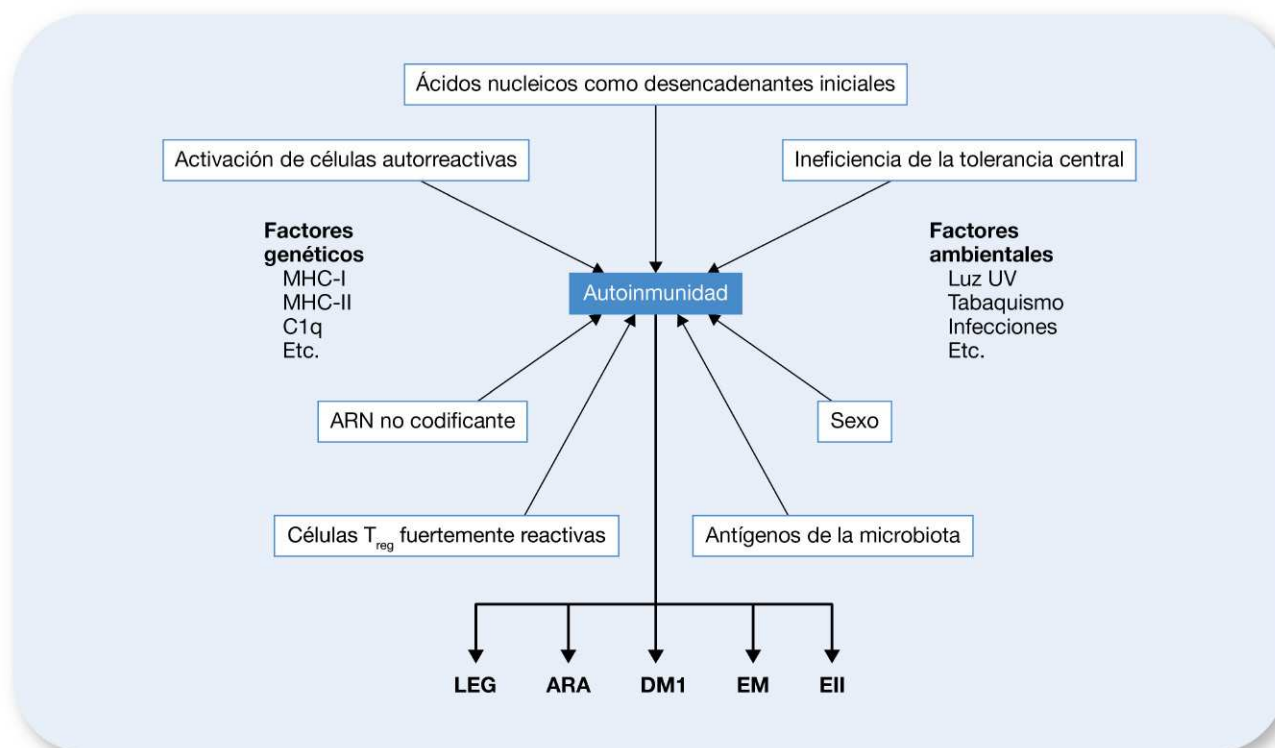


FIGURA 21-5

Inmunofluorescencia directa en tejido renal, en el que se aprecian depósitos lineales, globales y difusos de IgG en un glomérulo, indicativos de nefritis membranosa. (Por cortesía del Dr. Rafael Herrera.)



MAPA CONCEPTUAL

Fisiopatología de la autoinmunidad. El sistema inmunológico desarrolla múltiples mecanismos para controlar la autorreactividad, y los defectos en uno o más de estos mecanismos pueden conducir a pérdida de la tolerancia. Entre la multitud de lesiones asociadas con la enfermedad, las más comunes parecen afectar la tolerancia periférica más que la tolerancia central. El desencadenante inicial de trastornos autoinmunes sistémicos y de trastornos autoinmunes específicos de órganos probablemente implica el reconocimiento de moléculas propias o extrañas, especialmente ácidos nucleicos, por sensores innatos. Este reconocimiento, a su vez, desencadena respuestas inflamatorias y el acoplamiento de células T autorreactivas previamente inactivas y células B.

los elementos de la inmunidad en conjunto mantienen al cuerpo funcional, evitando también la autorreactividad y los problemas con los diferentes componentes que pueden resultar letales. Sin embargo, cuando estos fallan, se liberan células alteradas y potencialmente peligrosas.

Los marcadores celulares y las citocinas juegan un papel crucial en estos procesos y, por eso, la alteración en un gen puede dañar definitivamente cómo se expresan o qué reciben estos péptidos vitales, pero gracias a su comprensión se han podido generar tratamientos que evitan estas reacciones.

Bibliografía

1. Viatte S. Human Leucocyte Antigens (HLA): A roadmap. Up to Date; 2016. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/human-leukocyte-antigens-hla-a-roadmap> [consultado el 13 de julio de 2017].
2. Penn DJ. Major Histocompatibility Complex (MHC). En: Encyclopedia Of Life Sciences. Chichester: John Wiley & Sons; 2002.
3. LeGuern C, Akiyama Y, Germana S, et al. Intracellular MHC Class II Controls Regulatory Tolerance to Allogeneic Transplants. *J Immunol* 2010;184(5):2392-400.
4. Morita K, Okamura T, Sumitomo S, Iwasaki Y, Fujio K, Yamamoto K. Emerging roles of Egr2 and Egr3 in the control of systemic autoimmunity. *Rheumatol (Oxford)* 2016;55(Suppl 2):ii76-81.
5. Jiang H, Chess L. Regulation of Immune Responses by T Cells. *N Eng J Med* 2006;354:1166-76.
6. Cho JH, Gregersen PK. Genomics and the Multifactorial Nature of Human Autoimmune Disease. *N Eng J Med* 2011;365:1612-23.
7. Brutkiewicz RR. Cell Signaling Pathways That Regulate Antigen Presentation. *J Immunol* Oct 2016;197(8):2971-9.
8. Licona-Limón P, Arias-Rojas A, Olguín-Martínez E. IL-9 and Th9 in parasite immunity. *Semin Immunopathol* 2017;39(1):29-38.
9. Suryawanshi A, Tadagavadi RK, Swafford D, Maincassamy S. Modulation of Inflammatory Responses by Wnt/b-Catenin Signaling in Dendritic Cells: A Novel Immunotherapy Target for Autoimmunity and Cancer. *Front Immunol* 2016;7:460.
10. Meylan F, Siegel RM. TNF superfamily cytokines in the promotion of Th9 differentiation and immunopathology. *Semin Immunopathol* 2017;39(1):21-8.
11. Xu Z, Ho S, Chang CC, et al. Molecular and Cellular Characterization of Human CD8T Suppressor Cells. *Fron Immunol* 2016;7:549.
12. Picascia A, Grimaldi V, Napoli C. From HLA typing to anti-HLA antibody detection and beyond: The road ahead. *Transplant Rev (Orlando)* 2016;30(4):187-94.
13. Pankratz S, Ruck T, Meuth SG, Wiendl H. CD4(+)HLA-G(+) regulatory T cells: molecular signature and pathophysiological relevance. *Hum Immunol* 2016;77(9):727-33.
14. Dragun D, Catar R, Philippe A. Non-HLA antibodies against endothelial targets bridging allo- and autoimmunity. *Kidney Int* 2016;90(2):280-8.
15. Groothuis TAM, Griekspoor AC, Neijssen JJ, Herberths CA, Neeffes JJ. MHC class I alleles and their exploration of the antigen-processing machinery. *Immunol Rev* 2005;207:60-76.
16. Nath DS, Ilias Basha H, Mohanakumar T. Anti-Human Leukocyte Antigen Antibody Induced Autoimmunity: role in chronic rejection. *Curr Opin Organ Transplant* 2010;15(1):16-20.
17. Fierabracci A, Pellegrino M. The Double Role of p53 in Cancer and Autoimmunity and its Potential as Therapeutic Target. *Int J Mol Sci* 2016;25(12):pii:E1975.
18. Bahadoran Z, Ghasemi A, Mirmiran P, Azizi F, Hadaegh F. Nitrate-nitrite-nitrosamines exposure and the risk of type 1 diabetes: A review of current data. *World J Diabetes* 2016;7(18):433-40.
19. Pociot F, Lernmark A. Genetic risk factors for type 1 diabetes. *Lancet* 2016;387(10035):2331-9.
20. Benveniste S, Guarneri F. Molecular mimicry and autoimmune thyroid disease. *Rev Endocr Metabol Disord* 2016;17(4):485-98.
21. Kulkarni N, Pathak M, Lal G. Role of chemokine receptors and intestinal epithelial cells in the mucosal inflammation and tolerance. *J Leukoc Biol* 2017;101(2):377-94.
22. Koning F. Recent insight in the pathophysiology of coeliac disease: relevance to rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33(4 Suppl 92):S8-10.
23. Murch S. Recent Advances in Celiac Disease. *Indian J Pediatr* Nov 2016;83(12-13):1428-35.
24. Stamnaes J, Sollid LM. Celiac disease: Autoimmunity in response to food antigen. *Semin Immunol* 2015;27(5):343-52.
25. Trivedi PJ, Hirschfield GM. The Immunogenetics of Autoimmune Cholestasis. *Clin Liver Dis* 2016;20(1):15-31.
26. Van der Woude D, Catrina AI. HLA and anti-citrullinated protein antibodies: Building in RA. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2015;29(6):692-705.
27. Furukawa H, Oka S, Tsuchiya N, et al. The role of common protective alleles HLA-DRB1*13 among systemic autoimmune diseases. *Genes Immun* 2017;18(1):1-7.
28. Di Virgilio F, Giuliani AL. Purinergic signalling in autoimmunity: A role for the P2X7R in systemic lupus erythematosus? *Biomed J* 2016;39(5):326-38.
29. Sie C, Korn T. Dendritic cells in central nervous system autoimmunity. *Semin Immunopathol* 2017;39(2):99-111.
30. Ghebrehiwet B, Hosszu KH, Peerschke EI. C1q as autocrine and paracrine regulator of cellular functions. *Mol Immunol* 2017;84:26-33.

Respuesta del huésped a la infección

Raul A. Uribe Olivares

INTRODUCCIÓN

Newton, en su tercera ley, establece: «A cada acción, corresponde una reacción en igual intensidad pero en sentido opuesto». Esta ley pretende explicar el movimiento de los cuerpos, pero, en nuestro caso, es una forma acertada de expresar la manera en que el sistema inmunitario actúa en el cuerpo humano cuando debe protegerlo de cualquier antígeno o señal de peligro (noxa). La función del sistema inmunitario puede expresarse en una palabra: «proteger»; sin embargo, es un proceso complejo, que depende de un sinnúmero de señales de comunicación y de interacciones moleculares y celulares, en el que están implicados una serie de complejos moleculares encargados de reconocer, comunicar y activar otras moléculas, y también a un gran número de células especializadas en la defensa del cuerpo, las cuales interactúan entre sí para complementarse, pues son estas las encargadas de la producción de las primeras; todas están localizadas en circulación o en tejidos y órganos especializados encargados de la proliferación celular, la especialización o la diferenciación de las células inmunitarias así como del almacenamiento de las mismas. Todo esto está estratégicamente organizado en dos líneas distintas de defensa, denominadas «inmunidad innata» e «inmunidad adaptativa».

CONCEPTO

En sí, el concepto de hipersensibilidad se asocia en primera instancia a la reacción alérgica, que no es más que el primer tipo de estas reacciones. La hipersensibilidad está relacionada con la manera en que el sistema inmunitario puede reaccionar ante un antígeno, pero de una manera patológica.

Esta palabra puede definirse con precisión de la siguiente manera: es un estado de reactividad alterada en el cual el organismo produce una respuesta inmunitaria exagerada y dañina para el propio organismo cuando ejerce su función protectora ante un antígeno, ya sea

inocuo o patológico. Este estado requiere de una sensibilización previa al antígeno, la cual podría considerarse patológica, puesto que los mecanismos por los cuales se produce una respuesta normal ante un antígeno son los causantes del daño tisular en el organismo así como de los signos y síntomas que se presentan, entre los que se encuentran incluidos procesos muy severos como el choque, la insuficiencia orgánica múltiple e incluso la muerte.¹

BASES ANATOMOFISIOLÓGICAS

La función fisiológica del sistema inmunitario es la defensa del cuerpo contra cualquier agente patógeno. Sin embargo, hay ocasiones en que incluso sustancias extrañas no infecciosas o sustancias internas en cantidades excesivas y en un lugar atípico logran desencadenar respuestas de este sistema, ya que su presencia produce de igual manera señales de peligro que debe contrarrestar el sistema inmunitario a fin de mantener a salvo al organismo. Estas respuestas son desencadenadas por los componentes de los microorganismos patógenos como los virus, las bacterias, los parásitos, los priones, los hongos, etc., así como macromoléculas como las proteínas, los polisacáridos y pequeñas sustancias químicas que son reconocidas por el sistema inmunitario como extrañas pudiendo provocar consecuencias adversas para el organismo.²

Sin embargo, para comprender la fisiología del sistema inmunitario necesitamos comprender antes las dos líneas de defensa que se mencionaban en la introducción, la inmunidad innata y la adaptativa: desde qué órganos, células y tejidos las componen hasta cuál es su función y quién regula que estén presentes.

Inmunidad innata

Esta es la primera línea de defensa del cuerpo contra infecciones, es un tipo de inmunidad con la que todos nosotros nacemos para evitar ser víctimas de cualquiera

de ellas, puesto que este tipo de inmunidad se encarga de la respuesta inicial a los microbios impidiendo, controlando o eliminando una infección. Los órganos encargados de esta primera línea son:³

BARRERAS EPITELIALES

De las cuales el órgano más importante es la piel, ya que se encarga de crear resistencia a la entrada de microorganismos desde el ambiente al interior del cuerpo gracias a las uniones que crean las células que la componen; además, cuando hablamos del resto de las barreras epiteliales, se trata de mucosas, las cuales se caracterizan por tener un mecanismo de acción específico; unas, por ejemplo, tienen cilios, lo que ayuda a expulsar los microorganismos a través de su movimiento; otras producen moco, lo que ayuda a atrapar microorganismos y desecharlos más fácilmente; otras pueden tener sustancias que ayudan a proteger no solo al cuerpo, sino también a los tejidos de ser dañados, como lo hace la queratina en la piel, que le da su consistencia para evitar que sea vulnerable a algún microorganismo, o la melanina, que ayuda a proteger a la piel de los rayos UV del sol.^{4,5}

Las células epiteliales producen péptidos, al igual que algunos leucocitos como los neutrófilos y los linfocitos citolíticos naturales y los linfocitos T citotóxicos, que tienen propiedades antimicrobianas como las **defensinas**, que se producen en respuesta a citocinas o productos microbianos que las células logran percibir y traducir a señales de peligro; así, se defiende con estos péptidos con propiedades antimicrobianas, actuando en los microbios de manera tóxica, aunque aún no se conocen con exactitud los efectos directos microbicidas.^{6,7}

Otros péptidos son las **catelicidinas**, producidas por los neutrófilos y las barreras epiteliales; estos péptidos resultan producto de la escisión de una proteína que se parte en dos dominios, los cuales tienen función protectora, y son producto de la estimulación por citocinas inflamatorias y productos microbianos, actuando de distintas maneras: toxicidad directa, activación de células leucocitarias encargadas de acabar con ellos, o uniendo su fragmento C terminal al lipopolisacárido que recubre la pared externa bacteriana de las gramnegativas para neutralizarlo.⁴⁻⁶

CÉLULAS QUE INTERVIENEN EN LA RESPUESTA DEL HUÉSPED A LA INFECCIÓN³⁻⁷

- **Linfocitos T intraepiteliales:** pueden reconocer y responder a los microbios. Actúan activando fagocitos, secretando citocinas y matando las células afectadas.
- **Fagocitos o macrófagos:** forman parte del sistema fagocítico mononuclear y son los encargados de la primera línea de defensa frente a los microbios que lograron pasar la barrera epitelial. Realizan dos tipos de generales de defensa contra microbios: 1) pueden matarlos, y 2) pueden producir citocinas proinflamatorias potencializando las acciones antimicrobianas en la zona de inflamación, lo que vuelve esencial su participación en contra de los microbios.^{7,8}

- **Células dendríticas:** según su morfología celular, existen dos tipos de células dendríticas con funciones totalmente distintas.⁶⁻⁸
 - Células interdigitadas, encargadas del reconocimiento y la presentación de los antígenos, por lo que se vuelven las células más importantes en la respuesta a una infección, ya que de ellas dependen las respuestas adaptativas del sistema inmunitario mediadas por los linfocitos T. Su efectividad como células presentadoras de antígeno (APC) radica en la gran variedad de receptores de tipo *toll* que contienen, ya sea inter- o extracelularmente, y en la localización de estas en los tejidos, pues principalmente son encontradas debajo de los epitelios, ya que al ser una barrera que protege de los antígenos al cuerpo, si por alguna razón llegan a entrar, entonces ellas pueden actuar más rápidamente.³ Es decir, les dicen a los linfocitos T qué buscar y destruir al ser APC, y, al estar localizadas en estos puntos estratégicos, son las células más «chismosas» del cuerpo, pues conocen todo casi en el instante en el que sucede.
 - Células dendríticas foliculares, que se encuentran en el bazo y los ganglios linfáticos; tienen receptores para inmunoglobulina G (IgG) y la proteína del complemento C3b, y captan antígenos unidos a anticuerpos o a proteínas del complemento, de esta manera, pueden presentar los antígenos a los linfocitos B y elegir a los más adecuados para el tipo de antígenos.⁷
- **Linfocitos citolíticos naturales (NK, natural killer):** son linfocitos que no expresan ningún receptor ni inmunoglobulina, se encuentran en pocas cantidades, aproximadamente del 10 al 15% en la sangre periférica, y son reconocibles por las moléculas CD16 y CD56, que expresan y son las responsables de su funcionamiento. Estos tienen la capacidad de destruir células infectadas y tumorales, sin embargo, al contrario que los T, no necesitan de las APC para poder realizar sus funciones destructoras, pues en la molécula CD16 existe la función de un receptor para la IgG y esto es importante, ya que así el linfocito NK puede destruir células diana marcadas por IgG.^{3,9} La función de los linfocitos NK está regulada por un equilibrio de señales entre los receptores activadores y los inhibidores que expresa la célula, ya sea sana o infectada.

Inmunidad adaptativa

Este tipo de inmunidad es crucial para la respuesta del huésped ante una infección y es característico de ella tener memoria, lo que se refiere a la capacidad de reconocer patógenos de manera específica basada en una selección clonal de linfocitos que expresan un receptor concreto. Además, ha sido dividida en dos tipos de inmunidad:

- La **inmunidad humoral**, que es mediada principalmente por los linfocitos B, que en ocasiones es necesario que sean activados por los linfocitos T para

diferenciarse en células plasmáticas productoras de anticuerpos: son adaptadores que ligan los antígenos a células inflamatorias inespecíficas para dirigir la respuesta destructora además de activar el complemento para potencializar la opsonización del antígeno y reclutar células fagocíticas.⁸⁻¹¹ Las principales funciones de los anticuerpos son:³

- Neutralizar y eliminar microbios extracelulares y sus toxinas.
- Favorecer la opsonización y fagocitosis de los microbios.
- Mediar las respuestas de citotoxicidad celular que dependen de los anticuerpos.
- Activar el complemento, favoreciendo con esto la inflamación, la lisis microbiana y la fagocitosis de microbios opsonizados con fragmentos del complemento.
- La **inmunidad celular**, que es mediada principalmente por los linfocitos T, que sirven como defensa ante microbios que sobreviven y se replican dentro de los fagocitos y de las otras células no fagocíticas.¹² Los principales tipos de reacciones inmunitarias celulares son:³
 - El reconocimiento específico de microbios por los linfocitos T CD4⁺: comienzan el reclutamiento y la activación de los leucocitos necesarios para la destrucción de los microbios reconocidos. Para esta reacción son importantes los linfocitos cooperadores de los tipos Th1, Th2 y Th17.¹³
 - La respuesta de los Th1 es contra los microbios fagocitados y consiste en potencializar las acciones microbicidas de los macrófagos y así poder acabar con la infección.^{3,9,12}
 - La respuesta de los Th17 es contra los microbios extracelulares y consiste en el reclutamiento de neutrófilos.^{3,9,12}
 - La respuesta de los Th2 es contra los parásitos helmintos que estimulan la producción de IgE, activan eosinófilos y los mastocitos.^{3,9,12-14}
 - La respuesta a los microbios intracelulares en células.
 - Reacciones no fagocíticas o de otros tipos: mediadas por los linfocitos T citotóxicos CD8⁺ que eliminan las células infectadas y los reservorios de la infección.^{3,12}

Sin embargo, la inflamación dependiente de los linfocitos T puede llegar a dañar los tejidos normales, ya que esta consiste en el reclutamiento de leucocitos, así como su activación, y puede ser perjudicial en algunas condiciones convirtiéndose entonces en hipersensibilidad.

Como ya sabemos, las células se comunican a través de la química y las señales que esta produce, por lo que, si hiciéramos una pequeña analogía que nos hiciera comprender con mayor claridad esta comunicación y los factores importantes implicados en ella, sería algo así: en la inmunidad adaptativa es más que vital y funcional este lenguaje de la química entre célula y célula, sean o no iguales o con la misma función;

entonces, supondremos que las células son las personas; la química, su idioma, y los oídos de las células son los receptores, todas las células los poseen; una de las moléculas más importantes en el sistema inmunitario es el complejo principal de histocompatibilidad (MHC) o antígeno leucocitario humano (HLA) en los humanos, pues de este complejo depende la activación de los linfocitos T y B.¹²⁻¹⁵

Todas las células del cuerpo expresan el HLA en su superficie, principalmente para poder ser reconocidas como parte del organismo, es como si fuera una identificación celular que les permite no ser destruidas por los NK o cualquier otra célula inmunitaria. Sin embargo, en las células que pueden convertirse en APC, este complejo sirve como un mensaje con toda la información del antígeno del cual el organismo debe defenderse, las células procesan el antígeno dentro de ellas y expresan el complejo unido a un péptido para poder activar los linfocitos, ya sea los linfocitos T a través del receptor de células T, o los linfocitos B por el receptor de células B; estos receptores captan el péptido y se vuelven específicos para el antígeno, y, a través de la señal que se produce por la unión péptido-receptor, la química celular induce la replicación clonal del linfocito ya específico para poder acabar con la infección; ya sea la replicación de los linfocitos T para activar los linfocitos B o para destruir las células dañadas, o ya sea la de los linfocitos B para la producción de los anticuerpos (IgG, IgE, IgM e IgA).

No obstante, las moléculas mensajeras más importantes en la comunicación inmunológica son las citocinas, pues cada una de ellas es producida por un tipo específico de célula según la función tanto celular como de la citocina (tabla 22-1).^{6,9}

La memoria a través de la cual las células plasmáticas vuelven a reconocer antígenos específicos y actúan de manera más rápida y eficaz es a través de receptores que se vuelven específicos y únicos para el antígeno después del proceso de sensibilización, que es cuando el antígeno es presentado a los linfocitos T y B.¹¹

FISIOPATOLOGÍA

Etiología

Existen distintas causas desencadenantes de la respuesta inmunitaria:

- **Autoinmunidad:** el fracaso de los mecanismos normales frente a lo propio da lugar a reacciones inmunitarias que atacan las células propias del cuerpo causando enfermedades debido a una respuesta inmunitaria exagerada y errónea.
- **Reacciones contra microbios:** si las reacciones del sistema inmunitario son excesivas ante los antígenos microbianos o los mismos microbios son persistentes, las respuestas de los linfocitos T dan lugar a una inflamación acentuada y crónica que causa la lesión tisular local. De

TABLA 22-1 Principales citocinas y sus funciones biológicas

Citocina	Principales productores	Diana celular	Efectos biológicos
IL-1	Macrófagos, células dendríticas, fibroblastos, células endoteliales, queratinocitos, hepatocitos	Células endoteliales → Hipotálamo → Hígado →	Inflamación y coagulación Fiebre Síntesis proteica de fase aguda
IL-2	Linfocitos T CD4 ⁺ (Th1)	Linfocitos T → Linfocitos NK →	Proliferación y diferenciación de células efectoras de memoria; promueven el desarrollo, la supervivencia y la función del linfocito T regulador Aumentan la actividad citolítica de los monocitos, y la activación y proliferación de los mismos
IL-3	Linfocitos T	Linfocitos B →	Proliferación de estos, síntesis de anticuerpos
IL-4	Linfocitos T CD4 ⁺ , mastocitos	Linfocitos B → Linfocitos T → Macrófagos → Mastocitos →	Primeras fases de la hematopoyesis Cambio del isotipo de IgE Diferenciación y proliferación de los Th2 Activación o inhibición de estos por IFN-γ
IL-5	Linfocitos T CD4 ⁺ (Th2)	Eosinófilos →	Proliferación de estos
IL-6	Mastocitos activados	Linfocitos B →	Mayor proliferación y activación de estos
IL-6	Macrófagos, células endoteliales, linfocitos T	Hígado → Linfocitos B →	Producción de IgA y proliferación de estos Síntesis proteica de fase aguda
IL-7	Fibroblastos, médula ósea, células estromales	Progenitoras linfoides inmaduras → Linfocitos T →	Proliferación de células productoras de anticuerpos Proliferación de los primeros linfocitos B y T
IL-10	Linfocitos T CD4 ⁺ , macrófagos	Macrófagos y células dendríticas	Supervivencia de linfocitos vírgenes y memoria
IL-12	Macrófagos, células dendríticas	Linfocitos T → Linfocitos NK →	Supresión de funciones del macrófago, inhibición de IL-12 y HLA de clase II Diferenciación de linfocitos Th1
IL-16	Linfocitos T, mastocitos, eosinófilos	Linfocitos T CD4 ⁺ , monocitos y eosinófilos	Activación de linfocitos NK
IL-18	Linfocitos T CD4 ⁺ , linfocitos NK, mastocitos	Linfocitos T y linfocitos NK	Atracción quimiotáctica de linfocitos T CD4 ⁺ , monocitos y eosinófilos
TNF-α	Linfocitos T	Células endoteliales → Neutrófilos → Hipotálamo → Hígado → Músculo →	Producción de IFN-γ
TGF-β	Monocitos, linfocitos T	Linfocitos T → Linfocitos B → Macrófagos → Fibroblastos →	Inducción de citocinas proinflamatorias y de la coagulación Activación de estos Fiebre Síntesis proteica de fase aguda Catabolismo
IFN-α	Leucocitos	Cualquier célula infectada → Linfocitos NK →	Inhibición de los linfocitos Th17 Antiinflamatorios, inhiben el crecimiento celular, inducen la secreción de IgA Activan factores angiogénicos Síntesis de colágeno

igual manera, si se llegan a producir anticuerpos y estos se unen a los antígenos produciendo inmunocomplejos que pueden depositarse en los tejidos desencadenando inflamación. En algunos otros casos, los anticuerpos o los mismos linfocitos T reaccionan de forma cruzada con un tejido causando así daño e inflamación.

- **Reacciones ante antígenos ambientales:** la mayoría de los individuos no reaccionan ante sustancias ambientales frecuentes e inocuas, sin embargo, hay un porcentaje poblacional que suele responder de una manera anómala a una o varias sustancias, ya que producen

IgE y aparecen enfermedades alérgicas; algunos otros se sensibilizan a estos antígenos o sustancias ambientales que tocan su piel y producen reacciones relacionadas con los linfocitos T que conducen a una inflamación mediada por citocinas y hay sensibilidad por contacto.

Debido a que las causas desencadenantes de la respuesta inmunitaria anormal tienen diferentes responsables, este tipo de reacciones de hipersensibilidad se han clasificado en tipos según el mediador inmunológico que está involucrado como responsable (tabla 22-2).

TABLA 22-2 Tipos de respuesta inmunitaria, especificidad inmunitaria, mecanismo efector, clínica y analítica sanguínea

Especificidad inmunitaria	Tipo I (anticuerpos IgE)	Tipo II (anticuerpos IgG)	Tipo III (anticuerpos IgG)	Tipo IV (linfocitos T)		
				Linfocitos Th1	Linfocitos Th2	Linfocitos Th17
Antígeno	Antígeno soluble Alérgeno	Antígeno asociado a célula o matriz	Antígeno soluble	Antígeno soluble	Antígeno soluble	Antígeno asociado a célula
Mecanismo efector	Producción de anticuerpos IgE; liberación inmediata de aminas vasoactivas y de otros mediadores desde los mastocitos; posterior atracción de células inflamatorias	Producción de IgG, IgM se une al antígeno de la célula o tejido diana; fagocitosis o lisis de la célula diana del complemento activado o los receptores Fc; atracción de leucocitos	Depósito de complejos antígeno-anticuerpo; activación del complemento; atracción de leucocitos por los productos del complemento y los receptores Fc; liberación de enzimas y de otras moléculas tóxicas	Linfocitos T activados 1. Liberación de citocinas, inflamación y activación de los macrófagos 2. Citotoxicidad mediada por linfocitos T		
Clínica	Sinusitis, rinitis, estornudos, ojos llorosos, eritema exantema, prurito, rinorragia, formación de máculas eritematosas, diarrea, vómitos	Anemia, presencia de equimosis, petequias o hematomas (por hemólisis), debilidad, fatiga, astenia, adinamia	Eritema, exantema, prurito (dermatitis por contacto), artritis, insuficiencia renal, hipertensión arterial, enfermedades autoinmunitarias	Activación de macrófagos	Activación de eosinófilos	Citotoxicidad directa
Analítica sanguínea	Eosinofilia Niveles altos de IgE en suero	Niveles elevados de IgG o IgM Hemoglobina baja Leucocitosis Trombocitopenia	Presencia de inmunocomplejos en el suero Proteínas del complemento C3 y C4 alteradas Hiperazoemia Curva de intolerancia a la glucosa positiva			

Hipersensibilidad de tipo I^{3,8,14-16}

El mediador más importante para este tipo de hipersensibilidad es la IgE específica para el antígeno que se une a su receptor FcεR en los mastocitos para activarlos, liberando así sus enzimas proteolíticas y mediadores tóxicos, como la histamina, así como la síntesis de citocinas quimioquinas y leucotrienos, los cuales tienen la capacidad de aumentar la permeabilidad vascular, rompen proteínas de la matriz tisular y favorecen la proliferación y activación eosinofílica produciendo interleucina 3 (IL-3), IL-5 y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), provocan asimismo la llegada de leucocitos efectores, estimulan la producción del factor liberador de plaquetas y la proteína inflamatoria del macrófago, la contracción del músculo liso, estimulan la secreción de moco y amplifican las respuestas Th2 (fig. 22-1).

Sin embargo, por los basófilos y eosinófilos sensibilizados por la acción química desencadenada por la activación de los mastocitos por la IgE en un período más largo de tiempo, producen además de IL-3, IL-5 y GM-CSF, leucotrienos, IL-8 y prostaglandinas, activando así las células epiteliales, los leucocitos y los eosinófilos para poder aumentar la inflamación y el daño tisular.

Los mastocitos residen en el tejido vascular y epitelial de todo el cuerpo, por lo que las manifestaciones clínicas que podremos observar en pacientes previamente sensibilizados dependen de la manera en la que el alérgeno entró en el cuerpo y de los mastocitos que fueron sensibilizados.

Es por eso por lo que cuando un alérgeno (así es como llamaremos a los antígenos que pueden desencade-

nar estas reacciones de tipo I y que son inocuos en el ambiente, pero frente a los que, por cuestiones del mismo huésped, ya sean genéticas, sobreexposición o falta de tolerancia, se sintetiza un anticuerpo) entra en el cuerpo por medio de inhalación activa los mastocitos situados en la mucosa o el epitelio nasal, rinofaríngeo y bronquial provocando broncoconstricción y un aumento en la producción de moco, lo que desarrolla la tan conocida rinitis alérgica o el asma. Pero, si el alérgeno es ingerido, produce un aumento en el peristaltismo y la secreción con el fin de sacar aquello que el cuerpo detecta como señales de peligro y ajeno; si lo vemos desde un punto de vista lógico, si algo sabe mal, lo escupimos, y eso es precisamente lo que el cuerpo hace. Le hace daño, lo saca, es por eso por lo que se produce diarrea y vómito, pues los mastocitos activados son los del epitelio gástrico. Ahora pensemos qué sucede si el alérgeno es subcutáneo, es sencillo: los mastocitos activados son los que se encuentran en la piel y por eso podemos observar en el sujeto urticaria y angioedema debido al aumento de la permeabilidad vascular y la tumefacción que resulta de esa activación.

Así, aquellos alérgenos que sean transportados por la sangre causarán una reacción más severa: la anafilaxia, pues no solo causan aumento de la permeabilidad capilar e inflamación local, pues son los vasos sanguíneos donde se produce la respuesta; también se produce hipotensión gracias a la fuga de agua hacia los tejidos edematosos por la pérdida de las fuerzas de Starling, además, hay contracción del músculo liso, no solo por la búsqueda de regular la presión arterial, sino también por la misma acción de las citocinas.

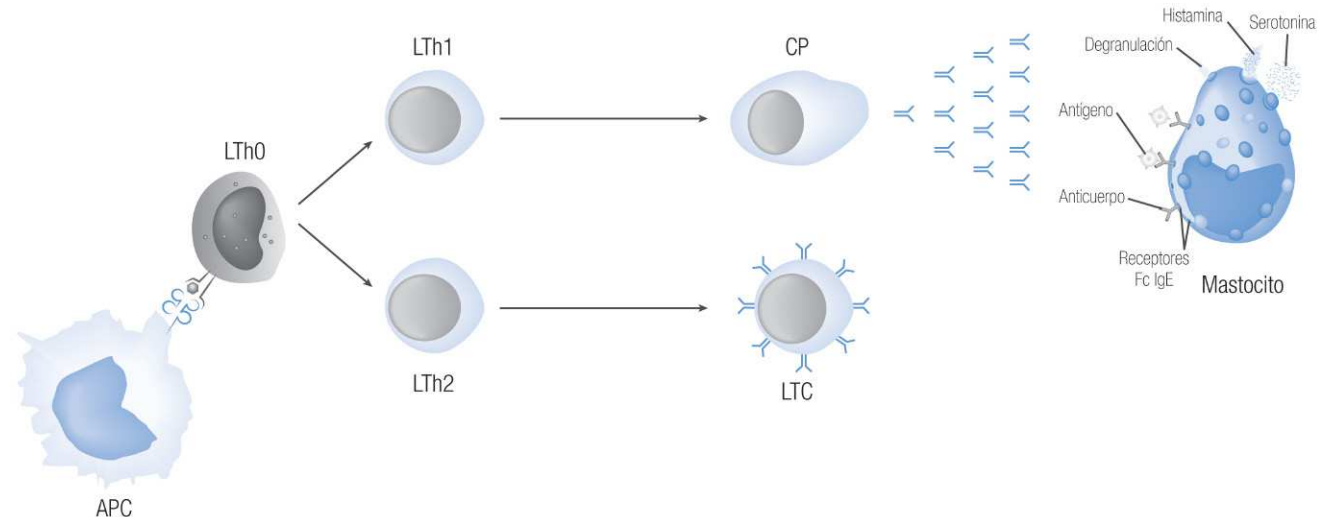


FIGURA 22-1

Respuesta inmunitaria de tipo I. La célula presentadora de antígeno (APC) fagocita el agente dañino, o noxa, lo procesa y lo une a moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de clase II para ser presentado en conjunto al linfocito Th0 inactivo (LTh0) para activarlo, que a su vez activará los linfocitos T cooperadores de tipo 1 y de tipo 2 (LTh1 y LTh2). El linfocito Th1 iniciará la activación del linfocito B para que genere una célula plasmática (CP) productora de anticuerpos tipo IgE, que se unirán a los receptores de alta afinidad de los mastocitos y los basófilos provocando su degranulación y la liberación de histamina y serotonina. El linfocito Th2 dará origen al linfocito T citotóxico (LTC).

Los niveles de IgE en la sangre y la biometría hemática con eosinofilia podrían ser cruciales para la identificación de este tipo de reacción y su tratamiento oportuno.

Hipersensibilidad de tipo II^{3,8,14,15,17}

Este tipo de hipersensibilidad es producto de la unión de los antígenos a la superficie celular, pues esto provoca epítomos que no pueden ser reconocidos y, como respuesta a estas células modificadas que se reconocen como extrañas, los linfocitos B reaccionan produciendo IgG para tratar de eliminarlas, ya sea por la activación del complemento, la fagocitosis o la citotoxicidad dependiente de anticuerpos que efectúan los linfocitos NK.

Los ejemplos más característicos de este tipo de reacciones están ligados a la sangre, pues a los hematíes pueden unirse moléculas ajenas pertenecientes a los fármacos, ya que interactúan de manera directa, pues la sangre forma parte vital a través de la albúmina de la fase de distribución en la farmacocinética, o puede referirse a las transfusiones sanguíneas, pues de cualquier forma son extrañas las células que entran y deben eliminarse (fig. 22-2).

La IgG o la IgM que producen los linfocitos B y que son específicas para el antígeno se utilizan como una marca para que el sistema inmunitario reconozca más fácilmente cuáles son las células que deben ser destruidas. Sin embargo, hay situaciones en las que el sistema inmunitario pierde la tolerancia a ciertas moléculas expresadas en un tipo celular específico y forma autoanticuerpos, responsables de las enfermedades llamadas «autoinmunitarias», pues el sistema inmunitario ataca al propio organismo debido a un fallo en el sistema de reconocimiento, lo que ocasiona daño tisular y funcional en el organismo, pues está siendo atacado por sus mis-

mas defensas. Los mecanismos fisiopatológicos de destrucción celular, ya sea por autoanticuerpos, o por anticuerpos unidos a moléculas extracelulares extrañas, son similares y forman parte de este tipo de hipersensibilidad denominada «de tipo II» o «mediada por anticuerpos».

También existe, como causa de este tipo de hipersensibilidad, el mimetismo molecular, pues hay ocasiones en que las moléculas extrañas de los patógenos ante los que el cuerpo responde imitan o se parecen mucho a una molécula propia, por lo que, aunque se haya erradicado el antígeno, el cuerpo sigue detectando esa molécula que se parece al antígeno original como señal de peligro; entonces, como esa molécula forma parte de las células de un tipo celular, todas aquellas células que expresen esa molécula, que es reconocida como extraña, serán destruidas, lo que causará daño tisular y funcional del tejido atacado.

Esto se explica mediante la fisiopatología de la fiebre reumática, en la que una infección de garganta ocasionada por un estreptococo β -hemolítico del grupo A, mal tratada, llega a ocasionar carditis gracias a la proteína M que posee el antígeno y que tiene parecido con estructuras de los miocardiocitos, ocurriendo una reacción cruzada.

Ahora podremos entender cómo las manifestaciones clínicas de este tipo de reacción serán variadas, pues dependen totalmente de qué célula es la que está siendo eliminada. Si fueran los eritrocitos, entonces tendremos una anemia hemolítica en el paciente, y en los análisis el hematocrito y la hemoglobina estarán por debajo de los valores normales, lo que se explica por la pérdida de los eritrocitos y, por ende, de la hemoglobina que estos contienen. Si las células atacadas fueran las plaquetas, tendríamos trombocitopenia y alteraciones en los tiempos de coagulación, se podrían encontrar pequeñas zonas de

221

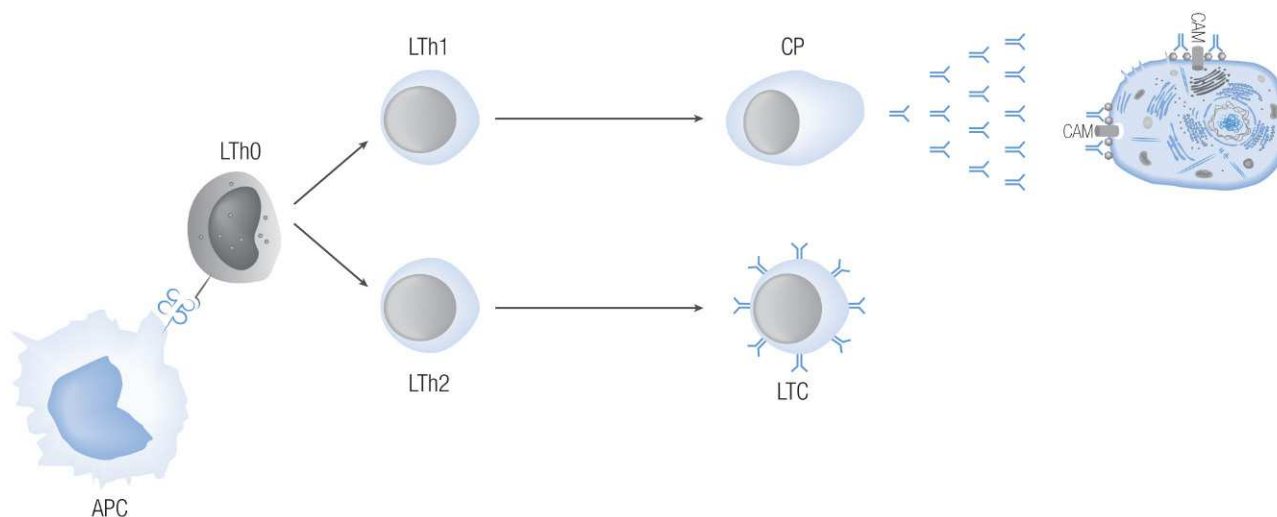


FIGURA 22-2

Respuesta inmunitaria de tipo II. El proceso de presentación de antígeno y activación de linfocitos es igual que en la respuesta de tipo I, solo que aquí se producen IgM e IgG que se unirán al antígeno localizado en las células marcadas y servirán tanto de opsoninas como de activación del complemento para generar complejo de ataque a la membrana (CAM) y muerte celular por este medio (v. también fig. 22-1).

equimosis en gran parte de las extremidades del paciente, pues siempre estamos expuestos a lesiones traumáticas que el cuerpo repara casi al instante, pero, si faltan las células que lo hacen, así es como puede evidenciarse.

Hipersensibilidad de tipo III^{3,8,14,15,17-21}

Este tipo de hipersensibilidad se caracteriza porque los responsables directos de las lesiones tisulares son los inmunocomplejos, que son el conjunto formado por la unión del antígeno y el anticuerpo específicos.

Sin embargo, estos complejos son formados en todas las respuestas ante las infecciones, y, de manera normal, tanto el complemento como los fagocitos se encargan de degradarlos. Ahora podemos entender que cualquier fallo en la degradación de estos o la sobreproducción de los mismos puede ocasionar una respuesta patológica del sistema inmunitario, pues, al no ser degradados, comienzan a depositarse en los tejidos, principalmente en el endotelio que recubre los vasos sanguíneos, pues las células sensibilizadas, como leucocitos y mastocitos vecinos al endotelio, secretan aminas vasoactivas que permiten aún más la unión de estos al tejido; es entonces cuando se produce inflamación crónica local en el tejido donde se han depositado y el sistema inmunitario trata de acabar con ellos causando lesión en el tejido propio del huésped. Sin embargo, puede no existir fallo en el sistema de degradación de los inmunocomplejos, pero lo mismo pasa con aquellos de pequeñas dimensiones, pues por su tamaño no pueden ser erradicados tan fácilmente y, si su número es mayor de lo tolerado, entonces sucede lo mismo, se adhieren al tejido endotelial y causan lesión, pues esta adherencia ocasiona inflamación mediada por el complemento y el receptor Fc, y esta inflamación genera lesiones tisulares en los vasos sanguíneos y el tejido adyacente.³ Sin embargo, el depósito de los inmunocomplejos no solo depende de su tamaño, sino también de la carga que estos tienen, pues eso es lo que ayuda a unirse a las membranas basales de cualquier

tejido por ser estas negativas y los inmunocomplejos positivos (fig. 22-3).

Hipersensibilidad de tipo IV^{3,8,14,15,22}

Este tipo de hipersensibilidad está mediada por efectores celulares, ya no humorales, esto quiere decir que ya no se trata de productos de la inmunidad humoral, sino que los responsables de este tipo de reacción son células T.¹² se conoce también con el nombre de «hipersensibilidad del tipo retardado», pues suele aparecer entre las 24 y las 48 h después del contacto con el antígeno.^{14,23}

En este tipo de reacción lo que sucede después de la entrada del antígeno es:

1. Las células dendríticas o macrófagos capturan al antígeno.
2. Estas APC procesan el antígeno, expresan el HLA con el péptido.
3. Presentan al antígeno a los linfocitos T.
4. Estimulación de los linfocitos T cooperadores Th1 para liberar quimiocinas y atraer macrófagos al área, y median la lesión tisular.
5. El IFN- γ activa macrófagos y favorece la inflamación.
6. El TNF- α y el TNF- β activan células endoteliales, aumentan la permeabilidad vascular y lesionan el tejido local.

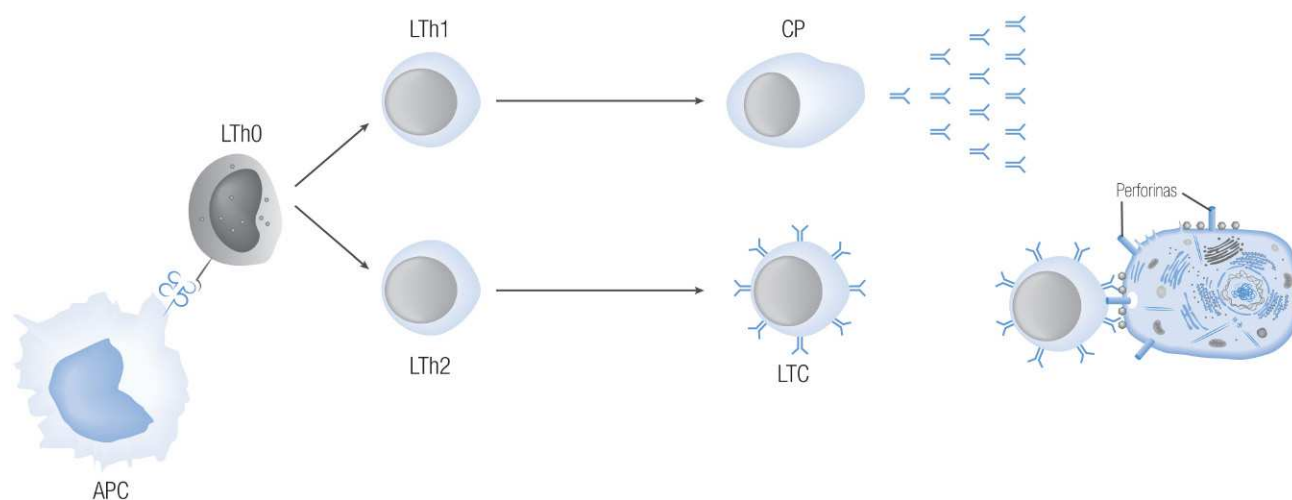
También pueden sensibilizarse los Th2 en lugar de los Th1 en punto 4 de la lista anterior y entonces, en lugar de ser los macrófagos los efectores del daño, son los eosinófilos, pues los Th2 secretan citocinas que reclutan y activan los eosinófilos produciendo una mayor lesión tisular crónica e irreversible en algunos casos. Pero, si los que se activan son los Th17, entonces lo que sucede es distinto, pues estos producen citocinas que regulan los mecanismos innatos y la inflamación local, pues secretan citocinas proinflamatorias, reclutan neutrófilos y activan los Th2 (fig. 22-4).

222

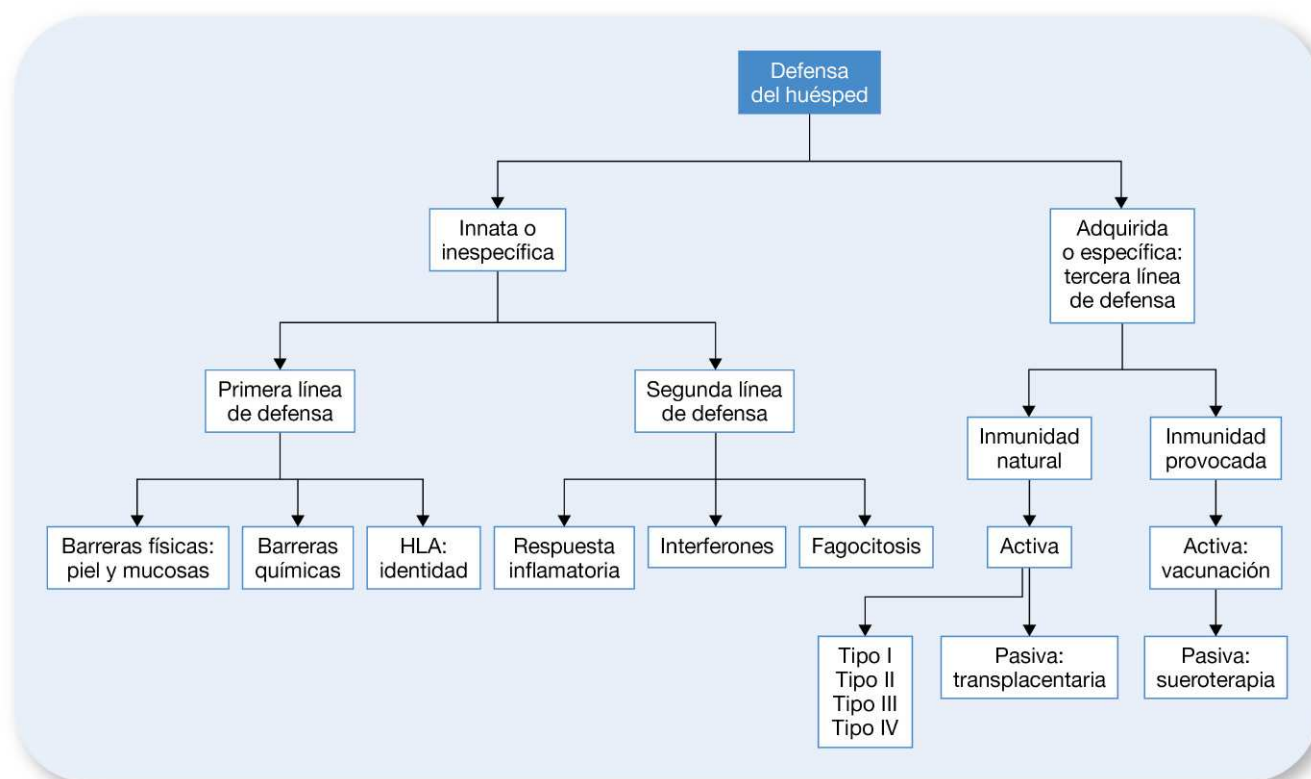


FIGURA 22-3

Respuesta inmunitaria de tipo III. El proceso de presentación de antígeno y activación de linfocitos es igual que en la respuesta de tipo I, solo que aquí se producen grandes cantidades de anticuerpos IgM y/o IgG que se unirán al antígeno localizado en la circulación, activando el complemento y los neutrófilos polimorfonucleares (PMN) para ser fagocitados; cuando estos complejos inmunitarios (CI) se encuentran atrapados en el endotelio o en la membrana basal de capilares fenestrados, principalmente en el glomérulo renal y en los alveólos pulmonares, los PMN no pueden fagocitarlos e inician un proceso de degranulación enzimática para lisis de estos CI, pero también dañan el tejido sano y amplifican la respuesta inflamatoria (v. también fig. 22-1).

**FIGURA 22-4**

Respuesta inmunitaria de tipo IV: citotoxicidad mediada por células. El inicio de la respuesta inmunitaria es similar al de los otros tipos, solo que aquí los efectores son los linfocitos T citotóxicos (LTC) que se originaron a partir de los linfocitos Th2 activados, que expresan en su superficie el anticuerpo contra el antígeno que les dio origen, localizan las células que expresan este antígeno y las inducen a apoptosis por activación de las caspasas o por la formación de perforinas que destruyen a la célula diana (v. también [fig. 22-1](#)).

**MAPA CONCEPTUAL**

Respuestas del huésped a la infección, tanto innata como adquirida.

Sin embargo, no solo existen linfocitos T cooperadores, también los hay citotóxicos, y estos logran desencadenar una respuesta directa a las células diana.

Pero ¿qué es entonces lo que desencadena la activación tardía de los linfocitos T? Generalmente, estas reacciones suelen ser consecuencia de la persistencia intercelular de los antígenos en los macrófagos, pues existen patógenos con la capacidad de bloquear las acciones microbicidas del macrófago.²³⁻²⁵

La lesión más característica de este tipo de hipersensibilidad son los granulomas; se trata de un núcleo de células epitelioideas y macrófagos rodeados de una capa de linfocitos y fibrosis por depósitos de fibras de colágeno, hay proliferación de los fibroblastos y un aumento de la síntesis del colágeno, pues el sistema inmunitario trata de limitar esa zona de ataque buscando minimizar los daños al cuerpo y los tejidos adyacentes.^{15,26}

RESUMEN

El sistema inmunitario, como todo en el cuerpo humano, se encuentra en constante movimiento y, como se dice al principio, se rige por la tercera ley de Newton, pues, como en esta, si el cuerpo detecta una señal de peligro de cierta magnitud, responderá con la misma magnitud en contra de ella para poder erradicarla; pues de ser mayor, causa daños, como sucede en la hipersensibilidad.

Comprendamos que todo es un sistema que se complementa mutuamente, pues tanto el sistema innato como el adaptativo están implicados en las respuestas que el huésped da ante una infección, y, si uno llega a fallar en sus funciones, no solo afecta a los demás elementos del sistema, sino que causa daños al organismo y sus tejidos.

Las respuestas de hipersensibilidad siempre serán la expresión de una respuesta inmunitaria exacerbada y dañina para el organismo, siempre deben catalogarse como patológicas, a pesar de que algunas son más dañinas que otras; sea cual sea el tipo de hipersensibilidad presentado, ocasiona daños anatomofisiológicos en el cuerpo humano.

La fisiopatología de cada una es distinta, por eso se dividieron en esos cuatro grupos para estudiarlas con mayor precisión y es por eso por lo que cada una tiene sus manifestaciones clínicas, pero, si nos centráramos en buscar el común denominador en todos los tipos de reacciones, llegaríamos a la conclusión de que todas las acciones del sistema inmunitario en la hipersensibilidad, sea cual sea el tipo, llegan a la inflamación y posteriormente al daño tisular (v. también capítulo 20).

Bibliografía

1. Valdez JGR, Pereira Q, Zini AR, Canteros GE. Reacciones de hipersensibilidad. Revista de posgrado de la Cátedra de Medicina (Argentina) 2007;167:11-6.
2. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Propiedades y generalidades de las respuestas inmunitarias. En: Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, eds. Inmunología celular y molecular. 7.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2012. p. 1-14.

3. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Enfermedades del sistema inmunitario. En: Kumar V, Abbas AK, eds. Patología estructural y funcional. 8.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2010. p. 183-221.
4. Kastrinaki MCh, Pavlaki K, Batsali AK, et al. Mesenchymal Stem Cells in Immune-Mediated Bone Marrow Failure Syndromes. Clin Dev Immunol 2013;2013:265608.
5. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Inmunidad innata. En: Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, eds. Inmunología celular y molecular. 7.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2012. p. 55-88.
6. Hoeppli RE, Wu D, Cook L, Levings MK. The environment of regulatory T cell biology: Cytokines, metabolites, and the microbiome. Front Immunol 2015;6:61.
7. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Células del sistema inmunitario. En: Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, eds. Inmunología celular y molecular. 7.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2012. p. 15-36.
8. Salmon JE. Mecanismos de lesión tisular inmunitaria. En: Goldman L, Schafer A, eds. Cecil y Goldman. Tratado de medicina interna. 1. 24.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2013. p. 228-32.
9. Liao S, Padera P. Lymphatic Function and Immune Regulation in Health and Disease. Lymphatic Research and Biology 2013;11(3):136-43.
10. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Mecanismos efectores de la inmunidad humoral. En: Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, eds. Inmunología celular y molecular. 7.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2012. p. 269-92.
11. Bonilla AF. The humoral immune response. UpToDate; 2015. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/the-humoral-immune-response> [consultado el 14 de julio de 2017].
12. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Mecanismos efectores de la inmunidad celular. 7.ª ed. En: Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, eds. Inmunología celular y molecular, 2012. Barcelona: Elsevier; 2010. p. 225-42.
13. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Trastornos por hipersensibilidad. En: Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, eds. Inmunología celular y molecular. 7.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2012. p. 407-24.
14. Vidal Martínez T, Alerm González A, González Griego A, et al. Respuesta inmune que causa daño. Hipersensibilidad. Instituto Superior de Ciencias Médicas. Cuba. Disponible en: <files.sld.cu/inmunologia/files/2013/01/hipersensibilidad.doc> [consultado el 8 de mayo de 2017].
15. Cromheecke JL, Nguyen KT, Huston DP. Emerging Role of Human Basophil Biology in Health and Disease. Curr Allergy Asthma Rep 2014;14(1):408.
16. Liu KC, Huynh K, Grubbs J Jr, Davis RM. Autoimmunity in the Pathogenesis and Treatment of Keratoconjunctivitis Sicca. Curr Allergy Asthma Rep 2014;14(1):403.
17. Kasper LD, Fauci A, Hauser LS, Longo LD, Jameson J, Loscalzo J. Harrison. Principios de medicina interna. 19.ª ed. Madrid: McGraw-Hill; 2016.
18. Carlos A, Martínez L, Alejandro F. Lupus eritematoso sistémico pediátrico, a propósito de un caso clínico. Gaceta Médica Boliviana 2010;33(2):45-50.
19. Enríquez Mejía MG. Fisiopatología del lupus eritematoso sistémico. Revista de Medicina e Investigación 2013;1(1):8-16.
20. Crow MK. Lupus Eritematoso sistémico. En: Goldman L, Schafer A, eds. Cecil y Goldman. Tratado de medicina interna, 2. 24.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2013. p. 1701-9.
21. Huang L, Mellor AL. Metabolic control of tumor progression and anti-tumor immunity. Curr Opin Oncol 2014;26(1):92-9.
22. Liu YC, Zou XB, Chai YF, Yao YM. Macrophage Polarization in Inflammatory Diseases. Int J Biol Sci 2014;10(5):520-9.
23. Chen S, Wu H, Klebe D, Hong Y, Zhang J, Tang J. Regulatory T Cell in Stroke: A New Paradigm for Immune Regulation. Clin Dev Immunol 2013;2013:689827.
24. King EG, Bauzá GJ, Mella JR, Remick DG. Pathophysiologic mechanisms in septic shock. Laboratory Investigation 2014;94:4-12.
25. Zao R. Immune Regulation of Osteoclast Function in Postmenopausal Osteoporosis: A critical Interdisciplinary Perspective. Int J Med Sci 2012;9(9):825-32.
26. Hyland NP, Quigley EMM, Brint E. Microbiota-host interactions in irritable bowel syndrome: Epithelial barrier, immune regulation and brain-gut interactions. World J Gastroenterol 2014;20(27):8859-66.

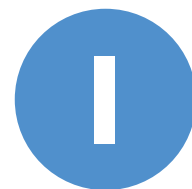
PARTE

3

Fisiopatología de los síndromes más comunes

Página deliberadamente en blanco

SECCIÓN



Trastornos generales

Página deliberadamente en blanco

Trastornos de los líquidos

José Antonio Monroy Rodríguez

INTRODUCCIÓN

El adecuado funcionamiento del organismo humano requiere que la cantidad y la distribución de líquidos corporales y sus electrolitos se mantengan en límites sumamente estrechos. El agua representa el 60% del peso corporal del adulto, es el único solvente orgánico y se encuentra distribuida en los compartimentos intracelular y extracelular en una proporción de 2:1. Los principales electrolitos extracelulares son el sodio y sus aniones acompañantes, mientras que el potasio y las proteínas son las principales sustancias con actividad osmótica del líquido intracelular (LIC). El metabolismo del agua y sus electrolitos requiere la adecuada interacción del mecanismo de la sed, la concentración de la hormona antidiurética (ADH), la actividad del sistema de la renina-angiotensina (SRA), los péptidos natriuréticos (PN) y el tono simpático, sustentados en una adecuada función renal, evitando excesos o deficiencias en cualquiera de ellos.

CONCEPTO

Las alteraciones en los líquidos y electrolitos se observan con relativa frecuencia en la práctica clínica, tienen gravedad variable y representan tanto alteraciones primarias del sistema hidroelectrolítico como de cualquiera de sus órganos reguladores, especialmente el sistema nervioso central (SNC), el aparato cardiovascular y el riñón. Por lo general, los trastornos hidroelectrolíticos se manifiestan con alteraciones en la osmolaridad, la concentración sérica de sodio, el exceso o la deficiencia de líquidos corporales y alteraciones en la función de los órganos diana. En la mayoría de los casos, los trastornos son leves y desaparecen al corregir el factor desencadenante; solo en algunas ocasiones los trastornos son graves y ponen en riesgo la vida del paciente. Como dato preocupante, el tratamiento inadecuado de los trastornos hidroelectrolíticos agrava la expresión clínica de la enfermedad y en no pocas ocasiones produce la muerte del paciente.¹

BASES ANATOMOFISIOLÓGICAS

El agua representa el 60% del peso corporal total en el adulto sano y recibe la denominación de «agua corporal total» (ACT). Dado que el tejido graso tiene menor contenido hídrico, las personas obesas, ancianas y del género femenino tienen menor concentración de agua que las personas delgadas, jóvenes y del género masculino. En los niños, la proporción de agua es mayor y representa hasta el 70% del peso corporal total.¹

Del 55 al 75% del ACT se localiza en el espacio intracelular y recibe la denominación de «líquido intracelular» (LIC); del 25 al 45% se sitúa en el exterior de la célula y se denomina «líquido extracelular» (LEC). Por su parte, el 25% del LEC se sitúa al interior de los vasos sanguíneos y se denomina «líquido intravascular» (LIV), mientras que el 75% restante se encuentra en el espacio intersticial y se denomina «líquido intersticial». Por lo general, el ACT representa el 60% del peso corporal total; el LIC, el 40%, y el LEC, el 20%, del cual el 5% se encuentra en el LIV, que está constituido por plasma (3,5 l) y elementos formes; el 33,3% del LIV se encuentra dentro de las arterias y el restante 66,7% dentro del sistema venoso. El volumen circulante efectivo es una parte no medible del LIV que contribuye al llenado y mantenimiento de la presión del sistema arterial, elementos indispensables para la perfusión tisular y el control de la actividad de los mecanismos reguladores del sistema hidroelectrolítico, especialmente la ADH, el sistema renina-angiotensina-aldosterona y los PN.^{1,2}

La cantidad y el tipo de electrolitos y otras sustancias con actividad osmótica difieren para cada uno de los diferentes compartimentos hídricos. En el LEC, el sodio y sus aniones acompañantes son los principales electrolitos, mientras que el potasio y las proteínas representan la mayor carga osmótica confinada en el LIC. Con respecto al LEC, la distribución electrolítica es similar para los compartimentos intravascular e intersticial, la concentración de proteínas de alto peso molecular es su mayor diferencia, ya que en situaciones de normalidad no existe albúmina en el líquido intersticial.

La concentración total de electrolitos y sustancias con actividad osmótica confinados al LIC duplica a la observada en el LEC. El adecuado funcionamiento de las membranas celulares, en conjunto con la actividad de la bomba de sodio-potasio dependiente de ATP, introduce en la célula dos moléculas de potasio por cada tres de sodio. El hecho de que la carga osmótica intracelular duplique a la extracelular explica que el LIC duplique al extracelular.³

La relación existente entre la cantidad de agua en un determinado compartimento hídrico y la cantidad de sustancias con actividad osmótica disueltas en ella se denomina «osmolaridad». En el caso del LEC, el sodio y sus aniones acompañantes son las principales partículas con actividad osmótica, con participación menor de la glucosa, y, en condiciones patológicas, de la urea. Clínicamente, la osmolaridad del LEC puede calcularse mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Osmolaridad sérica} = (\text{Na} \times 2) + \left(\frac{\text{Glucosa}}{18} \right) + \left(\frac{\text{BUN}}{2,8} \right)$$

El rango de normalidad es de 280 a 295 mOsm/kg, con un promedio de 294 mOsm/kg. La osmolaridad efectiva denota la presencia de una partícula con actividad osmótica confinada en un determinado compartimento y que atrae agua hacia sí, dando como resultado la expansión hídrica en el compartimento que contiene dicha sustancia y la contracción volumétrica del espacio del que se obtiene el agua. Ejemplos de sustancias con osmolaridad efectiva incluyen el sodio, la glucosa y el manitol. Por otra parte, existen sustancias con actividad osmótica que no son confinadas a un compartimento especial, esto es, que se difunden libremente entre los espacios intra- y extracelular, manteniendo concentraciones similares a ambos lados de la membrana celular. Estas sustancias no ocasionan desplazamiento de agua entre los diferentes espacios y, por lo tanto, no confieren osmolaridad efectiva. Ejemplos de sustancias osmóticamente activas que no tienen osmolaridad efectiva son la urea y el etanol.^{3,4}

En algunas ocasiones, existe una diferencia ≥ 10 mOsm/kg entre las osmolaridades medida y calculada. Este fenómeno se denomina «brecha osmolar» (*anion gap*, o GAP) e indica la presencia de una sustancia osmóticamente activa en el LEC no contemplada en la fórmula anteriormente expuesta. En estos casos, los desplazamientos de líquidos son semejantes a los observados en los casos de hiperosmolaridad ocasionados por exceso de sodio o glucosa.

El control de la osmolaridad sérica (Osm_s) radica esencialmente en la regulación de la cantidad de agua del espacio extracelular por la ADH, también denominada «arginina vasopresina». En situaciones de normalidad, la cantidad de sodio contenido en el LEC permanece estable a lo largo del día, mientras que la cantidad de agua contenida en el mismo espacio presenta modificaciones periódicas causadas por la ingesta de grandes cantidades de agua o por el incremento de las pérdidas insensibles, como las observadas cuando una persona realiza actividad física intensa en ambientes cálidos. En estos

casos, la adición de agua diluye el sodio sérico (Na_s) y ocasiona hiponatremia e hipoosmolaridad, mientras que la pérdida de agua libre de electrolitos concentra el Na_s y ocasiona hipernatremia e hiperosmolaridad. Para que el agua adicionada o eliminada no modifique la Osm_s , es indispensable que una cantidad semejante de agua sea eliminada o retenida por el riñón y, por lo tanto, su equilibrio sea lo más cercano posible a la neutralidad. Este proceso de eliminación o retención de agua se lleva a cabo mediante los procesos de dilución o concentración urinaria, controlados estrictamente mediante la secreción de ADH por parte del SNC. Ante un estado de hipoosmolaridad, cesa la secreción de ADH por el SNC, dando como resultado que el túbulo colector se mantenga impermeable y se emitan grandes volúmenes de orina diluida, con lo cual el agua excedente es eliminada y se mantiene la Osm_s dentro de límites normales. En caso de hiperosmolaridad, se incrementan los niveles séricos de ADH y la permeabilidad de los túbulos colectores, y se reabsorbe mayor cantidad de agua filtrada en los glomérulos, con lo que se emiten bajos volúmenes de orina. El agua que se retiene diluye el Na_s y normaliza la Osm_s .³

La Osm_s determina la tasa de secreción de ADH, activa el mecanismo de la sed y coordina el desplazamiento de agua entre los espacios intra- y extracelular. En situaciones en las cuales la Osm_s es inferior a 285 mOsm/kg, la ADH sérica es indetectable. Conforme la osmolaridad se incrementa y alcanza los 292 mOsm/kg, los niveles séricos de ADH se incrementan, y, cuando alcanzan los 295 mOsm/kg, se activa el mecanismo de la sed.

De una manera práctica, los estados de hipoosmolaridad ocasionan un desplazamiento de agua desde el intersticio hacia el interior de las células, mientras que la hiperosmolaridad tiene el efecto contrario, ocasionando deshidratación celular. El desplazamiento de agua cesa cuando se igualan las osmolaridades intra- y extracelular. En ambas situaciones, los efectos del desplazamiento de agua son más evidentes en el SNC, que se encuentra contenido dentro de una cavidad ósea inextensible y, por lo tanto, tiene una mínima tolerancia a las modificaciones de su volumen.

Así como existe desplazamiento de agua entre los espacios intra- y extracelular, también existe desplazamiento entre los compartimentos intravascular e intersticial, fenómeno regulado mediante la ecuación de Starling. La función básica del LIV es la perfusión de los tejidos orgánicos y el control de la actividad de los sistemas hormonales que regulan su volumen y presión. Una porción no medible del LIV, el volumen circulante efectivo, indica el nivel de llenado y presión del líquido contenido en los vasos sanguíneos y se constituye como el parámetro más sensible para llevar a cabo la perfusión de los tejidos orgánicos y el control de la secreción hormonal. El desplazamiento de líquido entre los espacios intravascular e intersticial se determina mediante la siguiente ecuación:

$$J_v = [K_f \times (P_c - P_i) - R \times (COPP - COP_i)]$$

donde J_v es el desplazamiento de líquido a través de la pared vascular; K_f , la permeabilidad del lecho vascular evaluado; P_c , la presión hidrostática capilar; P_i , la presión hidrostática intersticial; COP_p , la presión coloidosmótica plasmática; COP_i , la presión coloidosmótica intersticial, y R , el coeficiente de reflexión, que en el caso del agua es 0 y en el de las proteínas, 1.

De acuerdo con esta ecuación, la presión hidrostática intravascular conferida por la contracción miocárdica y la elasticidad vascular, aunada a la presión oncótica intersticial, propicia la salida de líquido del vaso sanguíneo hacia el intersticio. La presión oncótica intravascular, el coeficiente de reflexión y la presión hidrostática intersticial tienen efectos opuestos e impiden la salida de líquido del vaso sanguíneo. El funcionamiento adecuado de estas variables mantiene la presión y el volumen del LIV (volumen circulante efectivo) dentro de parámetros normales, garantizando la perfusión de los tejidos y manteniendo dentro de la normalidad la tasa de secreción de las hormonas involucradas en su control.⁴

La cantidad de LEC está controlada por el sodio corporal total (NaT). De una manera simple, a mayor cantidad de NaT, mayor cantidad de ACT. La cantidad de NaT está controlada por su aporte (1-2 mEq/kg/día), su eliminación cutánea y gastrointestinal (pérdidas no controladas) y el estricto control renal, que incrementa las pérdidas urinarias de sodio cuando la ingesta es excesiva y las disminuye de una manera dramática cuando la ingesta es mínima. El control de la eliminación renal de sodio se lleva a cabo preponderantemente por la actividad del SRA y la tasa de secreción de los diferentes PN, los cuales, actuando de manera coordinada, retienen o eliminan sodio (y por lo tanto agua) de acuerdo con las necesidades del organismo. En todo caso, el control de la secreción de sodio tiene como objetivo primordial preservar la cantidad y la presión del volumen intravascular y la perfusión de los tejidos, manteniendo en segundo plano la natremia y osmolaridad de los líquidos corporales. Así, en los estados de déficit de volumen intravascular se activa el SRA y se inhibe la secreción de PN, con efectos contrarios en caso de exceso de volumen intravascular.

Las entradas hídricas son sumamente variables a lo largo del día, es común la ingestión de grandes volúmenes de líquidos durante los períodos de alimentación, seguida de varias horas de ayuno durante la noche o en el curso de las labores cotidianas. A pesar de la variabilidad de las entradas y salidas hídricas, las modificaciones en la osmolaridad y la concentración sérica de sodio son mínimas, evidenciando la presencia de adecuados mecanismos adaptativos, especialmente renales, que modifican la tasa de eliminación de agua en un intento de mantener el equilibrio hídrico lo más cercano posible a la neutralidad. Las entradas de agua son de media 40 ml/kg/día o el equivalente de 1 ml por cada kilocaloría consumida en los alimentos, por lo que un adulto promedio ingiere alrededor de 2.000 ml de agua al día. Las principales

fuentes de agua son los líquidos ingeridos durante las comidas (cantidades variables), el agua contenida en los alimentos sólidos (850 ml) y el agua producida durante el metabolismo de los alimentos (350 ml). La ingestión de líquidos es sumamente variable a lo largo del día y generalmente obedece a costumbres sociales y alimentarias más que a la satisfacción de los requerimientos. En las sociedades occidentales, el consumo de zumos, té y lácteos con frecuencia excede la cantidad de líquidos requeridos para todo el día, por lo que es indispensable que las cantidades excedentes sean eliminadas para evitar trastornos en la Na_s y la Osm_s .¹

Con respecto a las salidas, las principales vías de eliminación de agua son las pérdidas insensibles (cutáneas, gastrointestinales y respiratorias) y la diuresis (pérdidas obligadas y pérdidas complementarias). Las pérdidas insensibles son pobremente controladas y, de media, son 200 ml en las heces, 500 ml por evaporación cutánea y 400 ml por evaporación respiratoria, con un promedio de 1.100 ml al día para un adulto sano. A una máxima capacidad de concentración, el riñón es capaz de eliminar hasta 1.200 mOsm por litro de orina, por lo que se requiere un mínimo de 750 ml de orina para llevar a cabo esta función depuradora de forma adecuada. La diuresis complementaria tiene como finalidad eliminar todos los excedentes de agua, generalmente en forma de agua libre de electrolitos, con lo cual el equilibrio de líquidos se mantiene y evita la hiponatremia y la hipoosmolaridad.¹⁻³

El organismo humano contiene sodio en una concentración de 55-60 mEq/kg de peso, se encuentra preponderantemente en el LEC, en una concentración que oscila entre 135 y 142 mEq/l. De acuerdo con lo anterior, el sodio puede ser clasificado como NaT y Na_s . Como su nombre indica, el NaT representa todo el sodio contenido en el organismo, sin tener en cuenta su localización ni su concentración, y es el principal determinante del ACT. Por su parte, el Na_s representa la relación existente entre el LEC y el sodio extracelular y es el principal determinante de la osmolaridad extracelular. Ambos sistemas son controlados de forma independiente, tienen sistemas de control propio, sus objetivos de control son diferentes y, por lo tanto, sus principales alteraciones difieren entre sí de manera significativa.

El NaT y el ACT se relacionan de una forma directamente proporcional: a mayor cantidad de NaT, mayor cantidad de ACT, y viceversa. Tanto la entrada total de sodio a lo largo del día como la tasa de eliminación extrarrenal (preferentemente gastrointestinal y cutánea) son extremadamente variables y sin un sistema de control fiable. Por lo tanto, es precisamente la secreción renal de sodio la única estrictamente controlada mediante los sistemas anteriormente mencionados, con el objetivo final de mantener el equilibrio y, sobre todo, mantener el volumen circulante efectivo en un límite de funcionalidad adecuado. La deficiencia del volumen circulante efectivo se percibe en barorreceptores arteriales y venosos, mien-

tras que el déficit de sodio y cloro se percibe en células especializadas de la mácula densa; en conjunto, estas alteraciones homeostáticas modifican la actividad del SRA y con ello modifican la tasa de eliminación de sodio ajustándolo a su entrada y con el objetivo de mantener su equilibrio.

Las entradas de sodio son, de media, de 1-2 mEq/kg/día y se encuentran tanto en los alimentos ingeridos como en la sal pura. Las sociedades occidentales tienen un consumo variable de sodio, desde menos de 20 mEq hasta cantidades que exceden los 400 mEq al día. Existen pérdidas no controladas de sodio a través de la piel y las diferentes secreciones gastrointestinales.

La hipovolemia (disminución del volumen circulante efectivo) causa una disminución en la presión de llenado de las aurículas y venas pulmonares con estimulación de barorreceptores cardiopulmonares y envío de estímulos hacia el hipotálamo a través del tracto solitario medular, promoviendo finalmente la secreción no osmótica de ADH. La hipotensión arterial activa barorreceptores arteriales e incrementa la actividad simpática, lo que a su vez promueve la hipersecreción de ADH. Finalmente, la angiotensina II, actuando sobre receptores hipotalámicos, incrementa la secreción de ADH.

Una vez liberada, la ADH se une a diferentes receptores, obteniendo en cada uno de ellos diferentes respuestas. Los receptores V1a están localizados en el músculo liso vascular, las plaquetas y los hepatocitos, su estimulación ocasiona vasoconstricción, hipertrofia miocárdica, agregación plaquetaria y glucogenólisis. Los receptores V1b están situados en la hipófisis anterior y promueven la síntesis y la liberación de corticotropina y prolactina. Los receptores V2, situados en la membrana basolateral de los túbulos colectores, promueven la inserción de canales de agua (acuaporina 2) en la membrana apical y controlan la reabsorción renal de agua. De forma adicional, estos receptores regulan la síntesis de acuaporina 2, producen vasodilatación e inducen la síntesis de factor de von Willebrand. En presencia de ADH, los riñones reabsorben la mayor parte del agua filtrada y se emite una orina concentrada, con lo que el Na_s se diluye y se normaliza la osmolaridad. En grandes cantidades, la ADH produce vasoconstricción e incremento de las cifras tensionales.⁵

El sistema de PN participa en el control del NaT y, por lo tanto, en la regulación del ACT; como su nombre indica, incrementa la eliminación de sodio por vía renal. El sistema consta de al menos cinco PN: PN auricular, PN cerebral, PNC, dendroaspis y urodilatina. La mayoría de estos péptidos se sintetizan y secretan en respuesta a la distensión de la fibra miocárdica, como la que se presenta en caso de hipervolemia y/o insuficiencia cardíaca. La distensión de las aurículas conduce a la secreción de PN auricular, mientras que la elongación de la fibra ventricular incrementa la secreción de péptico natriurético cerebral. Por otra parte,

la respuesta inflamatoria, como la observada en caso de sepsis, conduce a la secreción de PNC. Una vez en la circulación, los PN se unen a receptores específicos situados en diferentes tejidos, a través de los cuales se ejerce su función. Los receptores A modulan la mayoría de los efectos de los PN, mientras que los receptores C modulan su depuración. Además de la natriuresis, los PN promueven la vasodilatación periférica, tienen efectos antiproliferativos, contribuyen al control de la actividad del SRA y regulan la remodelación miocárdica.^{6,7}

El SRA consiste en una serie de proteínas que se activan de forma secuencial y que participan en el metabolismo del sodio, el mantenimiento del ACT, el control de la presión arterial, de la perfusión tisular y de la tasa de eliminación de potasio e iones de hidrógeno (H^+). El sistema se activa mediante la secreción de renina por parte de las células del aparato yuxtaglomerular en respuesta a cambios en la presión de perfusión renal, la concentración de sodio expuesta a la mácula densa, la actividad simpática y mecanismos de retroalimentación. En caso de hipovolemia, la disminución en la presión de perfusión renal y del sodio expuesto a la mácula densa, en conjunto con la hiperactividad simpática y la inhibición del sistema de retroalimentación, incrementa la tasa de secreción de renina. Ya en la circulación, la renina elimina la porción N-terminal del angiotensinógeno y da origen al decapeptido inerte angiotensina I, que es hidrolizado por la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) para dar origen a la angiotensina II, principal componente del sistema. La angiotensina II se une a una serie de receptores para llevar a cabo sus efectos. El receptor AT1 produce vasoconstricción, incrementa la tasa de secreción de aldosterona, promueve la retención de sodio, incrementa la proliferación celular y modula el estrés oxidativo. El receptor AT2 promueve vasodilatación, mientras que el receptor AT4 modula la función endotelial. Hasta el momento, se desconocen los efectos de la estimulación del receptor AT3. Además de la angiotensina II, existen otros péptidos funcionales, entre los que destacan la angiotensina I-VII (promueve la vasodilatación y la natriuresis), la angiotensina III y la angiotensina IV.⁸

Al igual que la tasa de secreción de ADH, el mecanismo de la sed está íntimamente relacionado con la osmolaridad de los líquidos corporales. Los estímulos primarios para la activación del mecanismo de la sed incluyen el incremento en la Osm_s , la disminución del volumen circulante efectivo y la actividad de la angiotensina II. El incremento en la osmolaridad se percibe en células hipotalámicas adyacentes a los núcleos supraóptico y paraventricular y en osmorreceptores periféricos situados en la orofaringe, el tracto gastrointestinal alto y el sistema porta hepático, dando como resultado la percepción de la sed. En general, se acepta que tanto la secreción de la ADH como la activación del mecanismo de la sed aparecen con las mismas modificaciones en la Osm_s .²

Función y evaluación de los diferentes compartimentos hídricos

El LIV funciona primordialmente como medio de transporte de oxígeno y nutrientes para los tejidos periféricos, además de ser utilizado para la eliminación de los metabolitos producto del funcionamiento celular. Se evalúa mediante los parámetros hemodinámicos habituales, incluidas la presión arterial, la frecuencia cardíaca, la presión venosa central, etc., así como la determinación analítica de algunos compuestos, especialmente hemato-crito, urea, ácido úrico y algunos iones. El déficit de LIV se denomina «hipovolemia» e implica hipoperfusión periférica, mientras que el exceso se denomina «hipervolemia» e incrementa el riesgo de sobrecarga hemodinámica y la aparición de insuficiencia cardíaca.

El **líquido intersticial** es utilizado como medio de transporte y reserva de los líquidos corporales. Se evalúa únicamente mediante procedimientos clínicos. Su exceso causa la presencia de edema, mientras que el déficit se manifiesta con los signos universales de la deshidratación (v. capítulo 10).

El **LIC** participa como componente de las células, participa en el control de la temperatura y como componente en múltiples reacciones bioquímicas. Su volumen está controlado mediante la Osm_s y la cantidad de solutos intracelulares. Su exceso causa edema cerebral e hipertensión intracraneal, el déficit, disfunción neurológica y multiorgánica.

FISIOPATOLOGÍA

Las alteraciones en el metabolismo del sodio se manifiestan con modificaciones en la cantidad y la distribución del ACT: el déficit de NaT ocasiona disminución del agua corporal, el exceso, incremento del ACT.

Las alteraciones en el ACT se clasifican de acuerdo con el compartimento más afectado y la cantidad de agua contenida en él, y se aprecia, por lo tanto, contracción o expansión de los compartimentos intravascular, intersticial e intracelular. En estos casos, las posibles alteraciones en la concentración sérica de sodio y la osmolaridad del LEC son fenómenos secundarios que repercuten únicamente en la cantidad y la concentración de electrólitos del LIC. Dados los especiales mecanismos de control del NaT , sus alteraciones habitualmente están asociadas a defectos en la actividad del SRA y de la función renal, con una menor participación en la tasa de incorporación del sodio y las posibles pérdidas gastrointestinales y cutáneas. Hasta el momento no existen alteraciones documentadas en la actividad de los PN que ocasionen alteraciones.⁹

La contracción del LIV se denomina «hipovolemia», mientras que su expansión recibe el nombre de «hipervolemia». La primera ocasiona hipoperfusión tisular, y puede asociarse a estado de choque cuando el déficit de líquido es severo. La segunda ocasiona sobrecarga

hemodinámica y cardiovascular, con insuficiencia cardíaca y edema agudo pulmonar en los casos severos. La expansión del líquido intersticial se denomina «edema», el cual suele apreciarse clínicamente por el aumento del volumen blando, no doloroso y compresible en las regiones declives del organismo; cuando el edema es severo y generalizado, se denomina «anasarca». La contracción del líquido intersticial se denomina «deshidratación» y suele manifestarse con pérdida de la turgencia de la piel, hipotonía ocular, mucosas secas, así como fontanelas hundidas y llanto sin lágrimas en los recién nacidos. Por su parte, las alteraciones en el LIC están relacionadas con la osmolaridad del LEC y suelen manifestarse como alteraciones neurológicas: la hiperosmolaridad del LEC ocasiona desplazamiento de líquido desde el espacio intracelular hacia el intersticial, que culmina en deshidratación celular, mientras que la hipoosmolaridad del LEC tiene el efecto contrario. En ambos casos, las manifestaciones neurológicas suelen ser el deterioro de la conducta y del estado de alerta, ocasionando crisis convulsivas y tal vez la muerte cerebral en casos severos. Los mecanismos de adaptación neurológica ante los trastornos de la Osm_s exigen que el tratamiento de los estados hipo- e hiperosmolares se lleve a cabo de una manera juiciosa y lenta para evitar deteriorar más los problemas neurológicos.

Contracción intravascular

La contracción del LIV, especialmente cuando es aguda y de gran magnitud, ocasiona hipoperfusión tisular y daño multiorgánico, puede ser letal cuando la corrección es inadecuada o tardía. Las posibles etiologías son múltiples e incluyen la pérdida directa de sangre (hemorragia o hematomas), el secuestro de plasma, el desplazamiento de líquido a las diferentes cavidades abdominales, la disminución en el aporte hídrico y el incremento de las pérdidas de agua a través de la piel, las vías respiratorias o el tracto gastrointestinal. Independientemente de la causa de la hipovolemia, el organismo realiza una serie de ajustes con el objetivo de mantener la perfusión sobre los órganos vitales y mejorar las expectativas de supervivencia, que se aprecian en toda su magnitud en caso de hemorragia grave, como la que se observa en caso de traumatismos múltiples o intervenciones quirúrgicas complicadas.¹⁰

De forma inicial, la hipovolemia activa una reacción de estrés caracterizada por la hipersecreción de catecolaminas y cortisol. La adrenalina y la noradrenalina son liberadas de la médula suprarrenal y transportadas por el torrente sanguíneo para unirse a receptores específicos y dar origen a una serie de respuestas cardiovasculares, esencialmente taquicardia, incremento del inotropismo y vasoconstricción periférica. La taquicardia y el inotropismo positivo incrementan el gasto cardíaco de manera significativa. La vasoconstricción limita el flujo sanguíneo a los tejidos no preferenciales (renal, esplácnico y cutáneo) y lo incrementa en órganos vitales (corazón,

SNC, glándulas suprarrenales), mejorando las posibilidades de supervivencia del paciente; de forma alterna, modificando las fuerzas de Starling, la disminución de la presión hidrostática intravascular con preservación de la presión oncótica en los mismos segmentos vasculares permite el desplazamiento de líquido intersticial hacia el compartimento intravascular, logrando una «auto-transfusión» de hasta 500 ml de plasma, lo que genera una mejoría de la precarga y el incremento del gasto cardíaco.¹

Expansión intravascular

La expansión del compartimento intravascular, o hipervolemia, causa una sobrecarga hemodinámica e incrementa el riesgo de insuficiencia cardíaca y edema pulmonar.

El equilibrio positivo de líquidos por cualquier etiología (incremento en el aporte, disminución en las pérdidas renales) produce un discreto incremento en el volumen circulante efectivo, hiponatremia por dilución e hipo-osmolaridad. Como adaptación, el organismo inhibe el mecanismo de la sed y la tasa de secreción de la ADH, dando como resultado una inhibición en el consumo de líquidos (previene mayores entradas de agua) y el mantenimiento de la impermeabilidad de los túbulos colectores. La respuesta adaptativa consiste en la emisión de grandes volúmenes de orina diluida que retorna el equilibrio hídrico a la normalidad y restaura el Na_s y la Osm_s . Efectos contrarios se observan en caso de equilibrio negativo de agua: se incrementa la sed y la tasa de secreción de ADH, aumenta el consumo de agua y la permeabilidad de los túbulos colectores y se emite orina escasa y sumamente concentrada, lo que culmina en la retención de agua que retorna a la normalidad la natremia y la Osm_s . En caso de que los mecanismos de adaptación o las respuestas orgánicas sean insuficientes, los trastornos en el metabolismo del agua se manifiestan por alteraciones en la natremia: hiponatremia en caso de equilibrio positivo de agua; hipernatremia en caso de equilibrio negativo de agua.

El equilibrio positivo de sodio por cualquier etiología (incremento en el aporte, disminución en la eliminación renal) produce un significativo incremento en el LEC, y, en caso de incremento no proporcional de agua (esto es, mayor ganancia de sodio que de agua), un incremento del Na_s y de la Osm_s . Como adaptación, se inhibe la tasa de actividad del SRA y se incrementa la secreción de PN, incrementando la eliminación renal de sodio y su equilibrio retorna a la normalidad. En caso de incremento de la osmolaridad, se producen ajustes complementarios en el mecanismo de la sed y la tasa de secreción de ADH. Efectos contrarios se observan en caso de equilibrio negativo de sodio (disminución en el aporte, incremento de las pérdidas renales, gastrointestinales o cutáneas): la contracción del volumen circulante efectivo incrementa la actividad del SRA y bloquea la secreción de PN, lo que resulta en una significativa reducción en la tasa de

eliminación renal de sodio y el retorno de su equilibrio hacia la normalidad. En caso de modificaciones en la osmolaridad, se realizan modificaciones en el mecanismo de la sed y en la tasa de secreción de ADH. En caso de que los mecanismos adaptativos sean insuficientes o la respuesta orgánica incompleta, los trastornos en el metabolismo del sodio se manifiestan como alteraciones en el ACT: el exceso de NaT se manifiesta con un incremento en el ACT y viceversa.^{1,2}

Es esencial diferenciar adecuadamente los conceptos de NaT y Na_s . El primero se evalúa clínicamente mediante la determinación del ACT y es determinado por la interacción del SRA y los PN; sus alteraciones se manifiestan como hiper- o hipovolemia, independientemente de la Osm_s . El Na_s representa la interacción entre el LEC y el sodio contenido en los mismos compartimentos; se evalúa mediante la determinación directa del Na_s y la medición y el cálculo de la Osm_s , su control radica esencialmente en la actividad de la ADH y sus principales alteraciones son la hiponatremia y la hipernatremia, independientemente de la cantidad de ACT. De una manera simple, cualquier evento que culmine con un equilibrio positivo de agua causa hiponatremia y posiblemente hipoosmolaridad, mientras que los equilibrios negativos de agua causan hipernatremia y obligadamente hiperosmolaridad.^{11,12} Existe hiponatremia cuando las concentraciones séricas de sodio son inferiores a 135 mEq/l en una o más determinaciones analíticas consecutivas. Se considera aguda en caso de evolución inferior a las 48 h; la cronicidad implica una mayor duración. Con respecto a la severidad, las concentraciones séricas de sodio entre 134 y 120 mEq/l se consideran moderadas; las inferiores a 120 mEq/l se consideran severas y tienen mayores probabilidades de causar alteraciones orgánicas, especialmente neurológicas. Por norma, todas las hiponatremias agudas, sin importar su severidad, tienden a ser menos toleradas que las crónicas.¹³⁻¹⁷

Tanto la natremia como la osmolaridad de los líquidos corporales están condicionadas por una adecuada relación entre el contenido total de agua y la cantidad de electrolitos disueltos en ella. En todos los casos de hiponatremia, independientemente de su origen, existe un predominio del componente acuoso sobre el iónico, sin importar las cantidades totales de cada uno de ellos o su nivel de compromiso. En nuestra práctica clínica, la mayoría de los casos de hiponatremia son ocasionados por una ganancia neta de agua; la pérdida primaria de sodio es una rara causa de hiponatremia.

Hiponatremia

Las hiponatremias son esencialmente alteraciones en el metabolismo del agua; su presencia indica que los mecanismos de dilución urinaria están afectados y, por lo tanto, existe imposibilidad para la generación de agua libre de electrolitos y la eliminación de los excedentes hídricos, pasos esenciales para mantener la neutralidad del equilibrio de agua. Existen eventos causados por alte-

raiones primarias en la concentración y la actividad de la ADH, o por la administración de excesivas cantidades de agua libre de electrólitos que rebasan la capacidad renal de eliminación hídrica. En estos casos, el equilibrio positivo de agua es el sustrato básico en la generación de la hiponatremia (tabla 23-1).

En raras ocasiones, las hiponatremias son ocasionadas por un déficit en el contenido total de sodio extracelular, ya sea por disminución en el aporte o por pérdidas excesivas, tanto renales como extrarrenales; en estos casos, existe un equilibrio negativo de sodio y agua, con pérdidas mayores del catión que del líquido; esta pérdida del equilibrio entre el sodio y el agua culmina en la aparición de hiponatremia. No existe una relación entre la concentración sérica de sodio (controlada estrictamente mediante la actividad de la ADH) y la cantidad de LEC (controlada estrictamente mediante la actividad del SRA y la tasa de secreción de PN), de tal manera que los estados de hiponatremia pueden estar acompañados de LEC disminuido, normal o inclusive elevado. Lo anterior implica que los mecanismos de control del volumen circulante efectivo tienen prioridad sobre los mecanismos de control de la osmolaridad, y que el organismo realiza las modificaciones necesarias para mantener la perfusión tisular, sin importar la osmolaridad de los líquidos corporales. Por desgracia, estas modificaciones no están exentas de complicaciones, de tal manera que la hiponatremia y la posible hipoosmolaridad pueden tener consecuencias neurológicas irreversibles. El análisis lógico de las hiponatremias incluye determinar la alteración en los mecanismos reguladores del agua y del sodio, el grado de desequilibrio hidroelectrolítico y las posibles complicaciones, especialmente neurológicas.^{13,14}

Por lo general, cada una de las formas de presentación clínica de la hiponatremia tiene un mecanismo específico por el cual se inicia la ganancia de líquido o la

pérdida de sodio. Es precisamente este mecanismo de inicio el que permite su clasificación. Sin embargo, lo más probable es que los casos de hiponatremia crónica o severa sean multifactoriales, y que el mecanismo inicial se acompañe de procesos de adaptación o inclusive trastornos asociados indicativos de que en el mismo paciente intervienen alteraciones múltiples. Por ejemplo, en el caso de la hiponatremia hipertónica secundaria a hiperglucemia, la salida de líquido de la célula es el factor iniciador del descenso de la concentración sérica de sodio; sin embargo, es de esperar que a las pocas horas exista diuresis osmótica, con pérdida simultánea de agua (que contrarresta la salida de líquido celular) y contracción intravascular, con activación del mecanismo de la sed (el agua ingerida diluye el Na_s) e hipersecreción de ADH mediada por mecanismos no osmóticos (que evita la pérdida de agua y contribuye a la dilución del Na_s). En conjunto, todos estos factores inician, agravan y perpetúan la hiponatremia¹⁵ (cuadro 23-1).

No en pocas ocasiones la hiponatremia aparece a consecuencia de efectos secundarios de fármacos de uso común en la práctica médica. Los efectos farmacológicos sobre el metabolismo del agua son múltiples e incluyen la percepción incrementada de la sed, la hipersecreción de ADH, la interferencia en el SRA y el bloqueo en la capacidad renal de depuración de agua libre, entre otros.¹⁷

HIPONATREMIA SECUNDARIA A DEFECTOS EN LA TOMA Y ANÁLISIS DE LA MUESTRA SANGUÍNEA

Con relativa frecuencia, las determinaciones analíticas de Na_s son erróneas, ya sea por una toma inadecuada de la muestra sanguínea o por la utilización de procedimientos químicos obsoletos. Es común que la muestra sanguínea sea obtenida del mismo brazo en el que el paciente recibe soluciones hipotónicas libres de sodio,

TABLA 23-1 Mecanismos de producción de la hiponatremia

Evento	Mecanismo
Hiponatremia hipertónica	• Partículas osmóticas confinadas al LEC ocasionan hiperosmolaridad • Desplazamiento de agua al exterior de la célula • Dilución del sodio sérico
Pseudohiponatremia	• Excesivas concentraciones de lípidos o proteínas • Reducción del contenido acuoso (97%) del plasma con analítica errónea
Hiponatremia hipotónica	
Hipovolémica	• Pérdida primaria de sodio por el riñón, la piel o el tracto gastrointestinal • Disminución secundaria de ACT • ↓ Na
Isovolémica	• Aporte excesivo de agua asociado a insuficiente depuración renal de agua libre • ↑ ACT, Na sin cambios
Hipervolémica	• Disminución del volumen circulante efectivo • Hipersecreción no osmótica de ADH • Disminución del índice de filtración glomerular • ↑ ACT, NaT

ACT, agua corporal total; ADH, hormona antidiurética; LEC, líquido extracelular; Na, sodio; NaT, sodio corporal total.

CUADRO 23-1 ETIOLOGÍA DE LA HIPONATREMIA

Hiponatremia hipotónica hipovolémica

Pérdida renal de sodio:

- Diuréticos
- Diuresis osmótica
- Nefritis intersticial
- Cerebro perdedor de sal
- Hipoaldosteronismo

Pérdida extrarrenal de sodio:

- Gastrointestinal (vómitos, diarrea)
- Cutánea: diaforesis excesiva
- Secuestro: pancreatitis, quemaduras

Hiponatremia hipotónica isovolémica

Síndrome de antidiuresis inadecuada
Hipersecreción no osmótica de hormona antidiurética
Hipoparatiroidismo
Hipotiroidismo
Aporte insuficiente de soluto
Hiponatremia asociada a actividad física

Hiponatremia hipotónica hipervolémica

Insuficiencia cardíaca
Síndrome nefrótico
Insuficiencia hepática
Insuficiencia renal

las cuales diluyen el tejido hemático y ocasionan hiponatremia ficticia. Este tipo de errores debe sospecharse en todo paciente en buenas condiciones generales o libre de sintomatología cuyos análisis sanguíneos muestran concentraciones séricas de sodio anormales. De la misma manera, las cifras de sodio extraordinariamente bajas deben despertar la sospecha de una toma inadecuada o un análisis deficiente de la muestra sanguínea. Por lo general, estas alteraciones están asociadas a determinaciones erróneas en estudios realizados de forma simultánea al mismo paciente, o inclusive varios pacientes de una misma sala presentan las mismas alteraciones.

236 PSEUDOHIPONATREMIA

La pseudohiponatremia se observa en el contexto de muestras sanguíneas con altas concentraciones de proteínas o lípidos, las cuales afectan el componente acuoso de la sangre y conducen a la presencia de hiponatremia. En situaciones de normalidad, el componente acuoso del plasma es cercano al 93%, con el restante 7% ocupado por lípidos y proteínas de alto peso molecular. En los pacientes con hipertrigliceridemia o hiperproteinemia severa, el componente acuoso de la muestra sanguínea se reduce a 70-80%. Dado que las muestras siempre son diluidas y se asume una relación fija entre el agua plasmática y los lípidos/proteínas, las pruebas analíticas reflejan de manera errónea la presencia de hiponatremia. Este artefacto analítico puede evitarse mediante la utilización de un analizador de gases sanguíneos con técnica de potenciometría directa. En todos los casos de pseudohiponatremia, la osmolaridad de los líquidos corporales es normal o apenas discretamente disminuida¹³⁻¹⁵ (v. [tabla 23-1](#)).

HIPONATREMIA HIPEROSMOLAR

La determinación y la medición de la Osm_s permite distinguir las hiponatremias presentes en el contexto de hiperosmolaridad del LEC de las observadas en presencia de hipoosmolaridad, las cuales suelen representar las verdaderas hiponatremias. Existe hiponatremia hipertónica cuando coexisten concentraciones séricas de sodio inferiores a 135 mEq/l asociadas a Osm_s calculada

superior a 295 mOsm/l. En estos casos, la presencia de partículas con actividad osmótica (glucosa, manitol, glicina) confinadas al LEC incrementa la osmolaridad de los líquidos corporales y causa el desplazamiento de agua intracelular hacia el LEC. El agua agregada al LEC diluye el Na_s y ocasiona hiponatremia. De manera tradicional, se asume que la concentración sérica de sodio disminuye en 1,6 mEq/l por cada 100 mg de glucosa que exceden los límites normales, aunque los estudios recientes sugieren que el ascenso puede ser inclusive superior a 2,4 mEq/l (v. [tabla 23-1](#)).³

HIPONATREMIA HIPOTÓNICA

Existe hiponatremia hipotónica cuando coexisten concentraciones séricas de sodio inferiores a 135 mEq/l asociadas a una Osm_s calculada inferior a 280 mOsm/l. En todos los casos de hiponatremia hipotónica, existen cantidades excesivas de agua con respecto al NaT , el cual puede ser normal, disminuido o elevado. La apreciación clínica del LEC permite inferir la cantidad de NaT , ya que ambos son directamente proporcionales: a mayor cantidad de NaT , mayor cantidad de ACT, y viceversa. Sobre la base de lo anterior, la hiponatremia hipotónica puede clasificarse en función de la apreciación clínica del LEC como normo-, hipo- e hipervolémica, cada una de ellas con un diferente mecanismo de producción (v. [tabla 23-1](#)).

Hiponatremia hipotónica con disminución del líquido extracelular

Existe hiponatremia hipotónica hipovolémica cuando coexisten natremia inferior a 135 mEq/l, osmolaridad calculada inferior a 280 mOsm/l y evidencias clínicas de déficit de LEC. Es ocasionada por una pérdida simultánea de sodio y agua, con predominio en la pérdida del catión. La pérdida de sodio puede ser por vía cutánea (quemaduras extensas, diaforesis severa, fibrosis quística), gastrointestinal (vómito, succión nasogástrica, fístulas intestinales, las cuales, al producir alcalosis metabólica, conducen a la pérdida simultánea de sodio y bicarbonato por la vía renal) y renal (diuréticos, hipoaldosteronismo primario, cerebro perdedor de sal, nefropatía perdedora de sal). En todos los casos, la pérdida de

sodio ocasiona una disminución del LEC y del volumen circulante efectivo, lo cual conduce a una hipersecreción no osmótica de vasopresina, que culmina en una mayor reabsorción renal de agua, la dilución del sodio y la aparición de hiponatremia. En estos casos, coexisten evidencias clínicas de hipovolemia con alteraciones propias de la hiponatremia. Las manifestaciones de hipovolemia comprenden hipotensión ortostática, taquicardia, pulsos débiles, llenado lento, descenso en la presión venosa central, oliguria, hipoperfusión multiorgánica, etc., mientras que las manifestaciones de hiponatremia suelen ser neurológicas. Los mecanismos de adaptación renal incluyen la emisión de orina concentrada y una concentración urinaria de sodio inferior a los 20-30 mmol/l a menos que el riñón enfermo sea la fuente primaria de pérdida de sodio.^{14,15}

Hiponatremia hipotónica con líquido extracelular normal

Existe hiponatremia hipotónica isovolémica en pacientes que presentan natremia inferior a 135 mEq/l, Osm_s calculada inferior a 280 mOsm/l y ausencia de evidencia clínica de alteraciones en la cantidad de LEC. En este tipo de hiponatremia, existe un incremento en el ACT fuera de la relación con el contenido de NaT. Es ocasionado por el excesivo aporte de agua asociado a un trastorno en la eliminación renal de agua libre, el cual aparece a consecuencia de la hipersecreción de vasopresina o por una baja ingesta de solutos. Las etiologías más probables incluyen el síndrome de antidiuresis inapropiada (anteriormente llamado «síndrome de secreción inapropiada de ADH»), el hipoaldosteronismo secundario, el hipotiroidismo, la baja ingesta de solutos, la hiponatremia asociada a actividad física severa y la polidipsia psicógena (tabla 23-2).

Hiponatremia hipotónica con incremento del líquido extracelular

Existe hiponatremia hipotónica hipervolémica cuando el paciente presenta natremia inferior a 135 mEq/l, Osm_s calculada inferior a 280 mOsm/l y evidencia clínica de exceso de LEC. Esta es la forma más común de presentación clínica de la hiponatremia hipotónica y es ocasionada por una ganancia simultánea de agua y sodio, con predominio de la ganancia de agua. Las etiologías más probables incluyen enfermedades renales primarias que disminuyan la tasa de filtración glomerular, insuficiencia cardíaca, cirrosis hepática y síndrome nefrótico. Salvo la primera, el resto de las enfermedades tienen como característica fundamental la disminución del volumen circulante efectivo, ya sea por incremento en la presión hidrostática que desplaza el líquido al exterior de los vasos sanguíneos (insuficiencia cardíaca) o por disminución de la presión oncótica (insuficiencia hepática, síndrome nefrótico). Esta hipovolemia funcional incrementa la tasa de secreción de ADH y minimiza la eliminación renal de agua libre, lo que culmina en el

TABLA 23-2 Hiponatremia hipotónica isovolémica

Evento	Mecanismo de producción
Síndrome de diuresis inapropiada	• Hipersecreción hipotalámica de ADH en ausencia de hipovolemia o hiperosmolaridad • Secreción ectópica de ADH (neoplasia) • Mutación genética de receptor de tipo 2 con respuesta excesiva a ADH
Hipersecreción no osmótica de ADH Hipocortisolismo secundario Hipotiroidismo	• Anestesia general, náuseas, dolor, fármacos • Ausencia de inhibición de ADH • Reducción del gasto cardíaco (disminución del VCE) e hipoperfusión renal con caída del IFG
Aporte insuficiente de soluto con ingesta normal de agua	• Reducción de la capacidad renal para depurar agua libre

ADH, hormona antidiurética; IFG, índice de filtrado glomerular; VCE, volumen cardíaco efectivo.

incremento del LEC (estados edematosos) y la hiponatremia dilucional^{14,15}.

En una etapa inicial, conforme desciende la concentración sérica de sodio, existe un descenso gradual de la osmolaridad del LEC con respecto a la osmolaridad intracelular. La asimetría en la osmolaridad entre estos compartimentos (mayor osmolaridad intracelular) conduce al desplazamiento de líquido al interior de la célula y a la aparición de edema celular. Debido a que la masa cerebral se encuentra contenida dentro de una cavidad inextensible, el edema celular es más aparente en el SNC y generalmente está asociado a un incremento de la presión intracraneal (tabla 23-3).

La hiponatremia aguda (menos de 48 h de evolución) tiene mayor probabilidad de producir alteraciones neurológicas, especialmente en el postoperatorio de mujeres menstruantes.¹⁶

TABLA 23-3 Consecuencias de la hiponatremia

Alteraciones	Síntomas
Alteraciones neurológicas	Edema cerebral e hipertensión intracraneal: • Cefalea, náuseas, vómitos, irritabilidad, deterioro del estado de alerta, convulsiones, muerte cerebral
Deterioro de la calidad de vida	• Incremento del riesgo de caídas • Alteraciones de la marcha • Incremento de la tasa de mortalidad por cualquier causa

Hipernatremia

La hipernatremia implica que la concentración sérica de sodio supera los 145 mEq/l en una muestra sanguínea correctamente tomada y analizada. Aproximadamente el 1% de la población adulta hospitalizada presenta algún grado de hipernatremia, cifra que puede incrementarse hasta el 10-26% en los pacientes hospitalizados en la UCI.^{10,18} Los factores de riesgo para desarrollar hiponatremia son múltiples e incluyen sepsis, hipopotasemia, hipoalbuminemia, insuficiencia renal no oligúrica y la administración de bicarbonato de sodio y manitol.¹⁰ Por lo general, los casos extrahospitalarios de hipernatremia están relacionados con diabetes mellitus descontrolada (diuresis osmótica), consumo de furosemida, diarrea osmótica, actividad física severa en ambientes cálidos, fiebre de cualquier origen, alteraciones psiquiátricas y cualquier enfermedad que limite el acceso o el consumo de agua. La hipernatremia moderada presenta una concentración sérica de sodio de 145-150 mOsm/l, mientras que la severa supera los 150 mOsm/l.

Ante el déficit de agua, se activan una serie de respuestas orgánicas que tienen como objetivo la normalización del equilibrio hídrico y evitar la aparición de hipernatremia. Conforme disminuye la cantidad de ACT y se incrementa la Osm_s, se activa el mecanismo de la sed y se incrementa la tasa de secreción de ADH. Ambos mecanismos incrementan la cantidad de agua libre, diluyen el Na_s y evitan la hipernatremia-hiperosmolaridad. Sobre la base de lo anterior, los principales mecanismos de producción de la hipernatremia incluyen alteraciones en el mecanismo de la sed, interferencias en la capacidad concentradora del riñón, un acceso limitado al agua libre o pérdidas excesivas de agua que no son repuestas de manera adecuada, además de los raros casos de hipernatremia ocasionados por el excesivo aporte oral o parenteral de sodio. Por lo general, en todos los casos de hipernatremia de larga evolución o extremadamente severa existen al menos dos de los mecanismos antes mencionados, el más común es el acceso limitado a agua libre⁴ (tabla 23-4).

Cualquiera que sea su etiología, en todos los estados de hipernatremia existe un déficit de agua con respecto al contenido total de sodio. Este trastorno puede ser

ocasionado por un déficit primario de agua o por una ganancia neta de sodio.

El incremento en la osmolaridad del LEC induce una serie de respuestas neuronales que tienen como objetivo aumentar la osmolaridad intracelular y disminuir la transferencia de líquido hacia el espacio extracelular. En etapas iniciales, las neuronas incrementan su carga osmolar mediante la captación de sodio, potasio y cloro; este proceso se lleva a cabo en unas cuantas horas y tiene una eficacia de leve a moderada. En caso de hipernatremia prolongada, las células incrementan su contenido de glutamina, glutamato, mioinositol y taurina; este proceso se lleva a cabo a lo largo de los días y es sumamente eficaz para evitar el desplazamiento de líquido al exterior de la célula. Lo anterior explica las alteraciones neurológicas que aparecen cuando la hipernatremia de larga evolución es corregida de forma brusca, ya que el descenso súbito de la osmolaridad extracelular asociado a la persistencia de la hiperosmolaridad intracelular causa un desplazamiento de líquido al interior de la célula y la aparición de edema cerebral.⁴

Considerando el volumen del LEC, las hipernatremias se clasifican como hipovolémicas, normovolémicas e hipervolémicas, cada una de ellas con un mecanismo de producción diferente y con parámetros hemodinámicos específicos:

- Las **hipernatremias hipovolémicas** aparecen a consecuencia de la pérdida primaria de líquidos hipotónicos con preservación del NaT. La pérdida de líquido ocasiona una disminución del volumen circulante efectivo e inestabilidad hemodinámica (hipovolemia) a la par que se concentra el sodio y aparece la hipernatremia. La pérdida primaria de agua puede ser de origen renal o extrarrenal. Las pérdidas renales aparecen con la utilización de diuréticos de asa, por diuresis osmótica, en trastornos postobstructivos o en caso de enfermedades renales intrínsecas, mientras que las pérdidas extrarrenales generalmente son secundarias a quemaduras, calor extremo, diarrea o fístulas gastrointestinales. En estos pacientes, la hipersecreción de ADH mediada por factores osmóticos e hipovolémicos da como resultado la emisión de pequeños volúmenes de orina sumamente concentrada que permite retener líquido y diluir el Na_s.¹⁹

238

TABLA 23-4 Etiología de la hipernatremia

Evento	Trastorno clínico
Pérdida primaria de agua Únicamente agua	- Diabetes insípida neurogénica o nefrogénica - Hipodipsia
Pérdida de agua y electrolitos	- Diuréticos, diuresis osmótica, diuresis postobstrucción - Vómitos, diarrea, succión nasogástrica, fístula - Diaforesis profusa, quemaduras
Ganancia primaria de sodio	- Administración excesiva de sodio: bicarbonato de sodio - Aldosteronismo primario - Síndrome de Cushing

- Las **hipernatremias normovolémicas** aparecen a consecuencia de la pérdida primaria de pequeñas cantidades de agua libre con preservación del NaT. La pérdida de agua puede ser a través de la vía renal (diabetes insípida neurogénica, nefrogénica o gestacional, hipodipsia) o extrarrenal (incremento en las pérdidas insensibles cutáneas o respiratorias). En estos pacientes, las evidencias de déficit de LEC son mínimas o ausentes ya que el simple incremento en la ingesta de líquidos puede compensar la pérdida de líquido.^{10,19,20}
- La **hipernatremia hipervolémica** aparece a consecuencia de una ganancia primaria de sodio asociado a un incremento parcial en el ACT, esto es, demasiado sodio con respecto al agua. En la mayoría de los casos, la ganancia de sodio es ocasionada por aldosteronismo primario, síndrome de Cushing, diálisis hipertónicas o por administración excesiva de bicarbonato de sodio.

Por definición, la hipernatremia implica hiperosmolaridad, y, con ello, desplazamiento de LIC hacia el extracelular hasta igualar osmolaridades. La pérdida de agua celular ocasiona una reducción en el volumen intracelular, lo cual es más aparente en las neuronas, ocasionando desplazamiento del tallo cerebral y con ello lesiones vasculares que producen infarto y hemorragia cerebral potencialmente letal. Las principales manifestaciones neurológicas incluyen agitación, deterioro del estado de alerta, crisis convulsivas y coma.¹⁰ Tanto la hipernatremia como su tratamiento excesivo pueden ocasionar desmielinización cerebral. Este trastorno es más frecuente en los pacientes con insuficiencia hepática y está acompañado de un mayor índice de mortalidad y secuelas neurológicas severas en los escasos sobrevivientes.^{19,20}

Las consecuencias metabólicas de la hipernatremia incluyen la interferencia del metabolismo de la glucosa dependiente de insulina y un significativo incremento en la glucogenólisis; ambos causan hiperglucemia. Otras alteraciones orgánicas ocasionadas por la hipernatremia incluyen una disminución del inotropismo y del gasto cardíaco, una disminución en el aclaramiento de ácido láctico, rabdomiólisis con insuficiencia renal aguda, activación de la respuesta inflamatoria mediada por citocinas e hipercoagulabilidad. Cualquiera de estos trastornos es más común en casos de hipernatremia aguda o extremadamente severa²⁰ (v. [tabla 23-4](#)).

RESUMEN

Las alteraciones en los líquidos y los electrolitos se observan con relativa frecuencia en la práctica clínica, tienen gravedad variable y representan tanto alteraciones primarias del sistema hidroelectrolítico como de cualquiera de sus órganos reguladores, especialmente el SNC, el aparato cardiovascular y el riñón. Por lo general, los trastornos hidroelectrolíticos se manifiestan con alteraciones en la osmolaridad, la concentración sérica de sodio, el exceso o la deficiencia de líquidos corporales y alteraciones en la función de los órganos diana. En la mayoría de los casos, los trastornos son leves y desaparecen al corregir el factor desencadenante;

solo en algunas ocasiones los trastornos son graves y ponen en riesgo la vida del paciente. Como dato preocupante, el tratamiento inadecuado de los trastornos hidroelectrolíticos agrava la expresión clínica de la enfermedad y en no pocas ocasiones causa la muerte del paciente.¹

Las alteraciones en el metabolismo del sodio se manifiestan con modificaciones en la cantidad y la distribución del ACT: el déficit de NaT ocasiona una disminución del agua corporal, el exceso, un incremento del ACT.

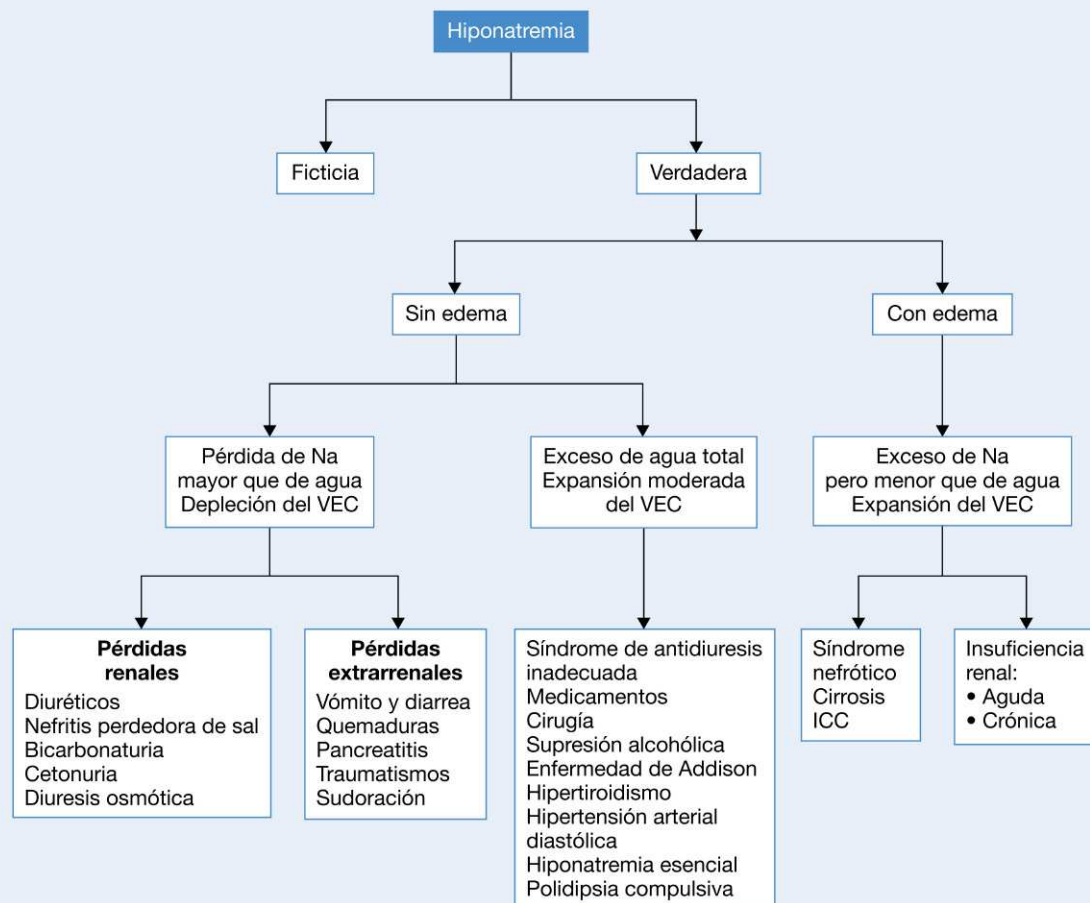
El equilibrio positivo de líquidos por cualquier etiología (incremento en el aporte, disminución en las pérdidas renales) produce un discreto incremento en el volumen circulante efectivo, hiponatremia por dilución e hipoosmolaridad. Como adaptación, el organismo inhibe el mecanismo de la sed y la tasa de secreción de la ADH, dando como resultado la inhibición en el consumo de líquidos (previene mayores entradas de agua) y el mantenimiento de la impermeabilidad de los túbulos colectores. La respuesta adaptativa consiste en la emisión de grandes volúmenes de orina diluida que retorna el equilibrio hídrico a la normalidad y restaura el Na_s y la Osm_s. Efectos contrarios se observan en caso de un equilibrio negativo de agua: se incrementa la sed y la tasa de secreción de ADH, aumenta el consumo de agua y la permeabilidad de los túbulos colectores y se emite orina escasa y sumamente concentrada, lo que culmina en la retención de agua que retorna a la normalidad el Na_s y la Osm_s. En caso de que los mecanismos de adaptación o las respuestas orgánicas sean insuficientes, los trastornos en el metabolismo del agua se manifiestan por alteraciones en la natremia: hiponatremia en caso de equilibrio positivo de agua; hipernatremia en caso de equilibrio negativo de agua.

CASO CLÍNICO

Mujer de 82 años de edad, diabética e hipertensa de larga evolución. Ingiere de forma regular captopril y diuréticos tiazídicos, y, desde hace 2 semanas, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) para el tratamiento de la osteoartritis. Los familiares refieren que tiene cefalea de 1 semana de evolución, asociada a somnolencia y dificultad para la marcha, inclusive con dos caídas, sin ocasionarse lesiones graves. En estudios de laboratorio de urgencias, el Na_s es comunicado como de 112 mEq/l, con el resto de los estudios dentro de la normalidad. No tiene edema significativo ni evidencias de inestabilidad hemodinámica.

Análisis del caso

La paciente tiene hiponatremia aguda tomando en consideración la presencia de alteraciones neurológicas. Los principales factores de riesgo incluyen la edad avanzada, el empleo de diuréticos tiazídicos y la utilización de AINE, todos los cuales interfieren en los mecanismos de concentración urinaria y evitan la depuración de agua libre. Las hiponatremias de larga evolución tienden a ser mejor toleradas; sin embargo, aun las hiponatremias sutiles interfieren en la calidad de vida de los pacientes, y las caídas son una de las principales complicaciones.



MAPA CONCEPTUAL

Fisiopatología de la hiopnatremia. ICC, insuficiencia cardíaca congestiva; Na, sodio; VEC, volumen extracelular.

Bibliografía

- Harring TR, Deal NS, Kuo DC. Disorders of sodium and water balance. *Emerg Med Clin North Am* 2014;32(2):379-401.
- Sands JM, Mount DB, Layton HE. The physiology of water homeostasis. En: Mount DB, Sayegh MH, Singh AK, eds. *Core Concepts in the Disorders of Fluid, Electrolytes and Acid-Base Balance*. Nueva York: Springer Science and Bussines Media; 2013. p. 1-28.
- Sirota JC, Beri T. Physiology of water balance and pathophysiology of hyponatremia. En: Simon EE, ed. *Hyponatremia: Evaluation and treatment*. Nueva York: Springer Science and Bussines Media; 2013. p. 23-49.
- Thurman JM, Beri T. Disorders of water metabolism. En: Mount DB, Sayegh MH, Singh AK, eds. *Core Concepts in the Disorders of Fluid, Electrolytes and Acid-Base Balance*. Nueva York: Springer Science and Bussines Media; 2013. p. 29-46.
- Jaber BL, Almarzouqi L, Borgi L, Seabra VF, Balk EM, Madias NE. Short-term efficacy and safety of vasopressin receptor antagonists for treatment of hyponatremia. *Am J Med* 2011;124(10):977.e1-9.
- Chopra S, Cherian D, Verghese PP, Jacob JJ. Physiology and clinical significance of natriuretic hormones. *Indian J Endocrinol Metabol* 2013;17:83-9.
- Bonet LA, Martínez-Dolz L. Péptidos natriuréticos en insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol* 2006;6(Suppl. F):15-26.
- Stevens A, Atlas MD. The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *J Manag Care Pharm* 2007;13(8 Suppl. B):9-20.
- Verbalis JG. Disorders of body water homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003;17:471-503.
- Pokaharel M, Block CA. Dysnatremia in the ICU. *Curr Opin Crit Care* 2011;17(6):581-93.
- Freda BJ, Davidson MB, Hall PM. Evaluation of hyponatremia: a little physiology goes a long way. *Cleve Clin J Med* 2004;71(8):639-50.
- Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Schrier RW, Sterns RH. Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations. *Am J Med* 2007;120(11 Suppl. 1):S1-21.
- Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW, Sterns RH, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med* 2013;126(10 Suppl. 1):S1-42.
- Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol* 2014;170(3):G1-G47.
- Rudolph EH, Pendergraft WF III, Lerma EV. Common electrolyte disorders: hyponatremia. *Hospital Physician* 2009;48:23-32.
- Liamis G, Milonis H, Elisat M. A review of drug-induced hyponatremia. *American Journal of Kidney Diseases* 2008;52(1):144-53.
- Moritz ML, Ayus C. The pathophysiology and treatment of hyponatraemic encephalopathy: an update. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:2486-91.
- Liamis G, Rodenburg EM, Hofman A, Zietse R, Stricker BH, Hoorn EJ. Electrolyte disorders in community subjects: prevalence and risk factors. *Am J Med* 2013;126(3):256-63.
- Lindner G, Funk GC. Hyponatremia in critically ill patients. *J Crit Care* 2013;28(2): 216e11-20.
- Adrogue HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000;342: 1493-9.

Trastornos del equilibrio ácido-base

José Antonio Monroy Rodríguez

INTRODUCCIÓN

El adecuado funcionamiento celular, especialmente en lo que respecta a los sistemas enzimáticos, requiere un medio interno óptimo que le proporcione los nutrientes requeridos, sea capaz de eliminar los productos provenientes del metabolismo intermedio y que contenga concentraciones ideales de electrolitos, aminoácidos y diferentes sustancias químicas. Algunas de estas sustancias químicas son los H^+ y los álcalis, los cuales son estudiados bajo el concepto de equilibrio ácido-base.

CONCEPTO

Por definición, un ácido es aquella sustancia capaz de ceder protones, mientras que un álcali es toda sustancia capaz de aceptarlos. En el organismo humano, los iones de hidrógeno (H^+) representan a los ácidos, mientras que los de bicarbonato (HCO_3^-) representan a los álcalis. El equilibrio ácido-base analiza el comportamiento de los diferentes ácidos y álcalis, especialmente en lo que respecta a su origen, clasificación, amortiguación y eliminación, y para fines prácticos se divide en el componente respiratorio y en el componente metabólico.^{1,2}

BASES ANATOMOFISIOLÓGICAS

El metabolismo intermedio produce una carga diaria de ácidos, los cuales se clasifican como ácidos volátiles y ácidos fijos. Los ácidos volátiles provienen del metabolismo de grasas y carbohidratos, están representados por el dióxido de carbono (CO_2) y son eliminados a través de la vía respiratoria; ellos representan el componente respiratorio del equilibrio ácido-base y sus principales alteraciones son la acidosis respiratoria (acúmulo de ácidos volátiles, presión arterial de CO_2 [$PaCO_2$] elevada) y la alcalosis respiratoria (déficit de ácidos volátiles, $PaCO_2$ disminuida). Los ácidos fijos provienen del metabolismo de las proteínas, están representados por los sulfatos y los fosfatos y son eliminados a través de la vía renal en forma

de conversión de amoníaco (NH_3) en amonio (NH_4^+) y acidez titulable. En situaciones patológicas como el ayuno prolongado, el déficit de insulina o la hipoxia tisular, el metabolismo de grasas y carbohidratos se realiza de forma incompleta o anormal, dando origen a cuerpos cetónicos o ácido láctico, los cuales son también ácidos fijos que deben eliminarse a través de la vía renal. Los ácidos fijos manifiestan su presencia consumiendo HCO_3^- y representan el componente metabólico del equilibrio ácido-base; sus principales alteraciones son la acidosis metabólica (acúmulo de ácidos fijos, HCO_3^- disminuido) y la alcalosis metabólica (disminución de ácidos fijos, HCO_3^- elevado).²

A las situaciones en las que existe un incremento en la concentración sérica de ácidos se les denomina «acidosis», las cuales pueden representarse mediante la disminución del pH o directamente mencionando la elevada concentración sérica de los ácidos. En caso de un incremento de los ácidos volátiles, el trastorno se denomina «acidosis respiratoria», se origina por un incremento en la concentración de CO_2 y, por lo tanto, se manifiesta con la elevación de la $PaCO_2$ (hipercapnia primaria). En caso de un incremento de los ácidos fijos, el trastorno se denomina «acidosis metabólica», se origina por una acumulación de sulfatos, fosfatos, cuerpos cetónicos o ácido láctico, y se manifiesta con el descenso de la concentración sérica de HCO_3^- .¹

A las situaciones en las que existe disminución en la concentración sérica de ácidos se les denomina «alcalosis», las cuales pueden representarse mediante un incremento en el pH o directamente mencionando la disminución en la concentración sérica de ácidos. En caso de disminución de los ácidos volátiles, el trastorno se denomina «alcalosis respiratoria», se origina por una disminución en la concentración de CO_2 y, por lo tanto, se manifiesta con un descenso en la $PaCO_2$ (hipocapnia primaria). En caso de una disminución de los ácidos fijos, el trastorno se denomina «alcalosis metabólica» y se manifiesta por un incremento en la concentración sérica de HCO_3^- .^{1,2}

241

El pH de una solución representa el logaritmo negativo de la concentración de H^+ , sus valores oscilan entre 7,35 y 7,45; la concentración de H^+ puede determinarse de forma cuantitativa y de media es 40 nmol/l. Considerando lo anterior, la acidosis puede representarse mediante un pH inferior a 7,35 o mediante una concentración de H^+ superior a 40 nmol/l, mientras que la alcalosis puede representarse mediante un pH superior a 7,45 o una concentración de H^+ inferior a 40 nmol/l.²

La adición o la pérdida de ácidos o de HCO_3^- originan modificaciones sustanciales tanto en el pH como en la concentración sérica de H^+ , especialmente cuando este trastorno se presenta de forma aguda o en pacientes debilitados por cualquier causa. Para evitar estas modificaciones o para minimizarlas, existen una serie de procesos químicos que capturan transitoriamente a los ácidos o álcalis recientemente incorporados a los líquidos corporales y los unen a sustancias químicas preexistentes, logrando con ello disminuir o incrementar sus concentraciones séricas en tanto son eliminados de forma definitiva por el organismo. Este proceso químico mediante el cual se optimiza la concentración sérica de ácidos o álcalis se denomina «amortiguación». La amortiguación de los ácidos y álcalis se lleva a cabo tanto en el medio extracelular como el intracelular. El sistema bicarbonato/ácido carbónico (HCO_3^-/H_2CO_3) es el principal amortiguador extracelular, mientras que la hemoglobina y las proteínas son los principales amortiguadores intracelulares.^{1,2}

La adición de un ácido fuerte es amortiguada de la siguiente manera:



Como puede observarse, el ácido recientemente adicionado se une al HCO_3^- preexistente para formar un ácido débil, el H_2CO_3 . En este proceso, el ácido fuerte se transforma en un ácido débil y se evitan modificaciones sustanciales en el pH o en la misma concentración sérica de ácidos. En etapas posteriores, el H_2CO_3 es disociado a agua y CO_2 , este último eliminado del organismo a través de la ventilación alveolar. De esta manera, el ácido fuerte es eliminado del organismo a expensas del consumo de HCO_3^- , el cual debe regenerarse por medio del riñón para mantener la homeostasis corporal.

Otros amortiguadores extracelulares incluyen los sistemas de fosfato y proteínas, los cuales tienen poca importancia clínica debido a su baja concentración. Los amortiguadores urinarios incluyen el NH_4 , responsable de la eliminación de H^+ a través de la síntesis de NH_4 a partir de NH_3 (NH_3 convertido en NH_4), y el sistema de los fosfatos, principal responsable de la acidez titulable. El hueso, a través del bicarbonato de calcio, adquiere relevancia en los casos de acidosis metabólica crónica como la observada en los pacientes con insuficiencia renal crónica.¹⁻³

La amortiguación celular se lleva a cabo preferentemente en los eritrocitos. Los altos niveles de histidina

contenidos en la molécula de hemoglobina se unen a los H^+ intracelulares provenientes de la disociación del H_2CO_3 , evitando con ello modificaciones graves en el pH intracelular y contribuyendo a la síntesis de HCO_3^- intracelular. Según las necesidades del líquido extracelular (LEC), el HCO_3^- puede abandonar la célula e intercambiarse por cloro (Cl), un proceso denominado «intercambio Cl/HCO_3^- de los eritrocitos».²

Además de la amortiguación de los ácidos y los álcalis recientemente adquiridos, en el organismo se observan una serie de modificaciones bioquímicas que igualmente contribuyen a evitar variaciones bruscas en el pH o en la concentración sérica de ácidos y que se conocen con el nombre de «mecanismos de compensación» o «de adaptación». Aunque inicialmente vistas como una respuesta orgánica ante las alteraciones en el equilibrio ácido-base, en la actualidad estas modificaciones son consideradas parte del proceso patológico y no solo simples medidas de compensación, por lo que deben ser incluidas en el análisis integral de todas las alteraciones del equilibrio ácido-base.^{1,2}

Por regla general, todas las alteraciones del equilibrio ácido-base de origen respiratorio producen adaptaciones metabólicas, mientras que las alteraciones metabólicas primarias conducen a adaptaciones respiratorias; de la misma manera, todas las acidosis tienen como adaptación una alcalosis, mientras que todas las alcalosis tienen como adaptación una acidosis. En el caso de la acidosis respiratoria, cuya alteración primaria es la elevación de la $PaCO_2$, la adaptación consiste en un incremento proporcional de la concentración sérica de HCO_3^- , esto es, la generación de alcalosis metabólica. En el caso de la alcalosis respiratoria, cuya alteración primaria es la disminución de la $PaCO_2$, la adaptación consiste en una disminución proporcional de la concentración sérica de HCO_3^- , esto es, la generación de acidosis metabólica. En el caso de los trastornos metabólicos, las respuestas de adaptación son similares, de tal manera que, en una acidosis metabólica, cuya alteración primaria es la disminución en la concentración sérica de HCO_3^- (producto a su vez del incremento en la concentración sérica de ácidos fijos), la adaptación consiste en el descenso proporcional de la $PaCO_2$, esto es, la generación de alcalosis respiratoria. Finalmente, en el caso de alcalosis metabólica, cuya alteración primaria es el incremento en la concentración sérica de HCO_3^- (producto a su vez de la disminución en la concentración sérica de ácidos fijos), la adaptación consiste en un incremento proporcional de la $PaCO_2$, esto es, la generación de acidosis respiratoria.^{2,3}

Las adaptaciones ante las alteraciones del equilibrio ácido-base son altamente previsibles, tanto en su tipo como en el nivel de modificación: la adaptación es siempre en el mismo sentido que la alteración primaria y es siempre de forma proporcional. Como ejemplo, en el caso de la acidosis metabólica, la alteración primaria es el descenso en la concentración sérica de HCO_3^- y, por lo tanto, durante su adaptación, la $PaCO_2$ también

debe descender y hacerlo de una forma proporcional, con descensos menores de los observados en el HCO_3^- . Situaciones similares son observadas en cada uno de los restantes trastornos primarios del equilibrio ácido-base. Tomando en consideración lo anterior, estas respuestas de adaptación no evitan modificaciones en el pH de los líquidos corporales, así como tampoco corrigen en su totalidad las alteraciones primarias del equilibrio ácido-base. En algunas situaciones, la respuesta de adaptación es incompleta o anormal: en el caso de pH normal en presencia de valores anormales de la PaCO_2 y/o de HCO_3^- , o en el caso de pH anormal con respuestas de adaptación superiores o inferiores a las esperadas, el trastorno del equilibrio ácido-base es mixto, esto es, coexisten dos o más alteraciones primarias y, por lo tanto, la etiología, las manifestaciones clínicas y el tratamiento de los pacientes son totalmente diferentes de los requeridos en los trastornos simples.¹⁻³

FISIOPATOLOGÍA

A continuación, se mencionan los trastornos primarios del equilibrio ácido-base (tabla 24-1), y en la tabla 24-2 los mecanismos de adaptación esperados.⁴

El nivel de adaptación permite diferenciar los trastornos simples de los trastornos mixtos del equilibrio ácido-base:

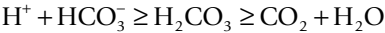
- Los trastornos mixtos tienen respuestas fuera del rango esperado.
- Generalmente, se acompañan de variaciones severas en el pH.
- Un pH normal en presencia de concentraciones anormales de $\text{CO}_2/\text{HCO}_3^-$ siempre indica trastornos mixtos del equilibrio ácido-base.

Una vez amortiguado, el ácido es llevado a su vía final de eliminación. Como se mencionó previamente, los ácidos volátiles son eliminados por la vía respiratoria mediante

el proceso de ventilación alveolar, de tal manera que, a mayor ventilación alveolar, mayor tasa de eliminación de CO_2 y, por lo tanto, menor PaCO_2 ; lo contrario se observa en caso de disminución en el grado de ventilación alveolar. Los ácidos fijos son eliminados por la vía renal mediante conversión de NH_3 en NH_4 y mediante acidez titulable, y, por cada mol de ácido eliminado, una cantidad semejante de HCO_3^- es incorporado al organismo. De forma simultánea, prácticamente todo el HCO_3^- que se filtra a través de glomérulos se reabsorbe en los túbulos renales, lo que garantiza que su concentración sérica se mantenga en límites lo más cercanos posibles a la normalidad.²⁻⁴

En la tabla 24-3, se presenta la metodología analítica de los principales trastornos del equilibrio ácido-base.

Como regla general, por cada ácido fijo que se agrega al organismo, se pierde una cantidad similar de HCO_3^- .¹ La siguiente ecuación ejemplifica tal concepto:



donde puede observarse que, por cada H^+ agregado al organismo, una cantidad similar de HCO_3^- es utilizada en su amortiguación, lo que disminuye la concentración sérica del álcali. De manera semejante, por cada mol de HCO_3^- que se pierde por cualquier vía, una cantidad semejante de H^+ se mantiene sin su amortiguador natural, lo que ocasiona un posterior consumo de HCO_3^- .

Estos procesos de amortiguación disminuyen la concentración de H^+ libres en los líquidos corporales y minimizan las modificaciones en el pH sanguíneo en tanto los ácidos fijos son eliminados. La eliminación de los ácidos fijos se lleva a cabo por el riñón mediante la conversión de NH_3 en NH_4 , principal mecanismo de eliminación de la carga ácida, y mediante la acidez titulable, llevada a cabo principalmente por el sistema de los fosfatos.

TABLA 24-1 Trastornos primarios del equilibrio ácido-base

Trastornos	Mecanismo de producción	Gasometría representativa	Observaciones
Respiratorios (alteración de los ácidos volátiles)			
Alcalosis respiratoria	Excesiva eliminación pulmonar de CO_2 que conduce a hipocapnia	• $\text{pH} > 7,45$ • $\text{PaCO}_2 < 35 \text{ mmHg}$ • $\text{HCO}_3^- < 22 \text{ mEq/l}$	Algunos casos son ocasionados por la disminución de la síntesis de CO_2
Acidosis respiratoria	Insuficiente eliminación pulmonar de CO_2 con respecto a su tasa de producción	• $\text{pH} < 7,35$ • $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$ • $\text{HCO}_3^- > 26 \text{ mEq/l}$	Generalmente asociada a hipoxemia
Metabólicos (alteración de los ácidos fijos)			
Alcalosis metabólica	Predominio de HCO_3^- sobre los ácidos fijos: • Ganancia de HCO_3^- • Pérdida de ácidos fijos	• $\text{pH} > 7,45$ • $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$ • $\text{HCO}_3^- > 45 \text{ mEq/l}$	Es esencial el reconocimiento de los factores inductores y los perpetuadores
Acidosis metabólica	Predominio de los ácidos fijos sobre el HCO_3^- : • Ganancia de ácidos • Pérdida de HCO_3^-	• $\text{pH} < 7,35$ • $\text{PaCO}_2 < 35 \text{ mmHg}$ • $\text{HCO}_3^- < 22 \text{ mEq/l}$	Se requieren estudios complementarios en la mayoría de los casos

TABLA 24-2 Mecanismos de adaptación en los trastornos del equilibrio ácido-base

Trastorno	Respuesta/rango	Observaciones
Alcalosis respiratoria	Descenso del HCO_3^-: - Aguda: descenso de 0,2 mEq/l por cada mmHg de descenso de la PaCO_2 - Crónica: descenso de 0,4 mEq/l por cada mmHg de descenso en la PaCO_2	Las respuestas agudas se instalan en pocos minutos, las tardías requieren 2-3 días
Acidosis respiratoria	Incremento del HCO_3^-: - Aguda: incremento de 0,1 mEq/l por cada mmHg de incremento en la PaCO_2 - Crónica: incremento de 0,3 mEq/l por cada mmHg de la PaCO_2	Las adaptaciones tardías ocurren en el riñón mediante modificaciones en la tasa de eliminación de H^+ y de producción de HCO_3^-
Alcalosis metabólica	Incremento de la PaCO_2: - Aguda: incremento de 6 mmHg por cada 10 mEq/l de incremento en el HCO_3^- - Crónica: incremento de 0,5 a 0,7 mmHg por cada mEq/l de incremento en el HCO_3^-	Adaptación limitada por la hipoxemia concomitante
Acidosis metabólica	Descenso en la PaCO_2: $\text{PaCO}_2 = \text{HCO}_3^- \times 1,5 + 8 \pm 2$	La hiperventilación adaptativa incrementa el consumo energético

El acúmulo de ácidos fijos de cualquier tipo y por cualquier motivo ocasiona la acidificación de los líquidos corporales; este trastorno se denomina «acidosis metabólica» y puede ser ocasionado tanto por una ganancia directa de ácidos fijos como por una pérdida neta de HCO_3^- . En ambas situaciones, se observa un importante descenso de la concentración sérica de HCO_3^- y una respuesta de adaptación consistente en un incremento de la eliminación pulmonar de CO_2 , lo que causa las alteraciones gasométricas típicas de la acidosis metabólica: pH bajo, HCO_3^- sérico extremadamente bajo y PaCO_2 moderadamente disminuida.¹⁻⁵

El déficit de ácido fijo por cualquier motivo ocasiona la alcalinización de los líquidos corporales; este trastorno se denomina «alcalosis metabólica» y puede ser ocasionado por una ganancia neta de HCO_3^- o por una

pérdida primaria de ácidos. En ambas situaciones, se observa un importante incremento en la concentración sérica de HCO_3^- y una respuesta de adaptación consistente en una disminución de la eliminación pulmonar de CO_2 , lo que causa las alteraciones gasométricas típicas de la alcalosis metabólica: pH elevado, HCO_3^- sérico extremadamente elevado y PaCO_2 moderadamente incrementado.³

La alcalosis metabólica es un trastorno del equilibrio ácido-base ocasionado por un predominio del HCO_3^- sobre los ácidos fijos. Este trastorno metabólico es iniciado por una ganancia neta de HCO_3^- o por una pérdida primaria de ácidos fijos e invariablemente es acompañado por un evento que impida la esperada bicarbonaturia. La hiperbicarbonatemia resultante incrementa el pH de

TABLA 24-3 Metodología analítica de los principales trastornos del equilibrio ácido-base

Parámetro	Analítica
Brecha aniónica (BA) $\text{BA} = \text{Na} - (\text{Cl} + \text{HCO}_3^-) = 12 \pm 2$	Diagnóstico diferencial en caso de acidosis metabólica: - BA amplia = ganancia de ácidos - BA normal = pérdida de HCO_3^- Ajuste en caso de hipoalbuminemia: $\text{BA} \uparrow 2,5 \times$ cada gramo de descenso de albúmina
Nivel de adaptación (v. tabla 24-2)	- La adaptación dentro de parámetros predeterminados indica que el trastorno ácido-base es simple - La adaptación fuera de parámetros determinados indica la presencia de trastornos mixtos del equilibrio ácido-base
Delta/delta Relación base/ácido y modificación en HCO_3^-	Las modificaciones en la brecha aniónica son proporcionales a las modificaciones en el HCO_3^-: - Incremento 1 U en BA = disminución de 1 mmHg de HCO_3^- - Descensos menores del HCO_3^- indican alcalosis metabólica pura - Descensos mayores del HCO_3^- indica acidosis metabólica previa
Brecha osmolar Relación entre osmolaridad medida y calculada	La osmolaridad medida y calculada deben ser semejantes: Osmolaridad medida > 10 mOsm que la osmolaridad calculada indica la presencia de sustracción osmóticamente activa en plasma (metanol, etilenglicol, manitol, etc.)
Brecha aniónica urinaria $(\text{Na} + \text{K}) - \text{Cl}$	- Negativa = normal o pérdida gastrointestinal de HCO_3^- - Positiva = alteración de la acidificación renal

los líquidos corporales y deprime el centro respiratorio, lo que culmina en una respuesta de adaptación consistente en un incremento de la PaCO_2 . La gasometría típica muestra un incremento del pH, un importante ascenso en la concentración sérica de HCO_3^- y un leve y predecible ascenso en la PaCO_2 .^{5,6}

La alcalosis metabólica tiene como característica fundamental el incremento en la concentración sérica de HCO_3^- .⁷ El H_2CO_3 , al disociarse, genera los componentes metabólicos del equilibrio ácido-base:



En esta ecuación se observa que se producen cantidades similares de H^+ y de HCO_3^- , de lo cual se desprende que se obtienen los mismos resultados metabólicos cuando se pierde un H^+ que cuando se gana un HCO_3^- : predominio del HCO_3^- sobre los ácidos fijos.

En situaciones de normalidad, la concentración sérica de HCO_3^- se mantiene dentro de límites sumamente estrechos, entre 22 y 26 mEq/l, con un promedio de 24 mEq/l. Para lograr este objetivo, es indispensable que una cantidad semejante de HCO_3^- que entra en la circulación general sea eliminada por la vía renal, manteniendo el equilibrio del álcali lo más cercano posible a la neutralidad. De esta manera, la entrada de grandes cantidades de HCO_3^- en el torrente circulatorio es seguida de una enérgica bicarbonaturia hasta lograr que el excedente de HCO_3^- sea eliminado y se restablezca su concentración normal. Contrariamente, el déficit de HCO_3^- sérico se acompaña de una enérgica reabsorción renal del álcali, con lo cual el HCO_3^- urinario se reduce al máximo y con ello se facilita el incremento de la bicarbonatemia hasta retornar a sus valores normales.⁵⁻⁷

La presencia de hiperbicarbonatemia sostenida (y, por lo tanto, la presencia de alcalosis metabólica) requiere la coexistencia de un mecanismo que eleve la concentración sérica de HCO_3^- (factor inductor) y un mecanismo que impida la esperada bicarbonaturia (factor perpetuador de la alcalosis metabólica). Por separado, ninguno de los trastornos mencionados es capaz de producir alcalosis metabólica sostenida.⁸

Los factores inductores que promueven el incremento transitorio en la concentración sérica de HCO_3^- incluyen la administración de álcali exógeno, la generación de álcali endógeno, la contracción del LEC y la pérdida de ácido fijo.⁶

- El **álcali exógeno** puede administrarse como bicarbonato de sodio durante las maniobras de reanimación cardiopulmonar o en el tratamiento de la acidosis metabólica, o bien como un precursor, como en el caso del citrato contenido en las diferentes fracciones sanguíneas utilizadas para la reposición de plasma o de masa eritrocitaria.
- El **álcali endógeno** se genera a partir del metabolismo de los cuerpos cetónicos o del ácido láctico; es

de esperar que el tratamiento exitoso de la cetoacidosis diabética o de la acidosis láctica promueva la generación de HCO_3^- y predisponga a la aparición de alcalosis metabólica.

- La **contracción del LEC** ocasiona que la determinación del HCO_3^- se realice en un medio menor al esperado y se proporcionen resultados falsamente elevados. Este cuadro se denomina «alcalosis por contracción».
- La **pérdida de un ácido fijo** da como resultado que el HCO_3^- acompañante se mantenga en el LEC y dé origen a la alcalosis metabólica. La pérdida de ácido puede originarse por trastornos gastrointestinales (vómito, succión nasogástrica prolongada) o por alteraciones renales (empleo de diuréticos que promuevan la pérdida de HCO_3^- , estados de hiperaldosteronismo, estados posthipercápicos).

Como se ha mencionado previamente, los factores inductores no producen alcalosis metabólica sostenida, ya que la hiperbicarbonatemia resultante es seguida de una enérgica bicarbonaturia, que devuelve la concentración sérica de HCO_3^- a sus valores normales.

Los factores perpetuadores impiden la bicarbonaturia y, por lo tanto, dan origen a una hiperbicarbonatemia sostenida, alteración fundamental de la alcalosis metabólica.

Los mecanismos perpetuadores requieren la presencia de factores de activación, que consisten esencialmente en la pérdida de Cl, la hipopotasemia, una disminución en la tasa de filtración glomerular y la administración de grandes cantidades de álcali. Una vez activados, los factores perpetuadores promueven la eliminación renal de H^+ y de potasio (K), logrando con ello la retención renal de HCO_3^- en grado suficiente para perpetuar la alcalosis metabólica.⁹

La **hipocloremia** disminuye la tasa de eliminación de HCO_3^- al afectar el funcionamiento de las células intercaladas tipo A y tipo B de los túbulos colectores, incrementando la reabsorción de HCO_3^- en las primeras y disminuyendo su secreción en las segundas. Los sistemas tubulares iónicos afectados incluyen al menos la bomba H^+ -ATPasa y el intercambiador Cl/HCO_3^- (pendrina), cuya tasa de actividad está estrechamente relacionada con la concentración sérica de Cl. En estados de normocloremia, la disociación del agua dentro de las células tubulares incrementa la generación de H y OH; el primero es desplazado hacia la circulación y el segundo se une a CO_2 e incrementa la síntesis de HCO_3^- ($\text{OH} + \text{CO}_2 = \text{HCO}_3^-$), el cual es desplazado hacia la luz tubular por acción de la pendrina para su posterior eliminación renal. En estados de hipocloremia, se disminuye la actividad celular de la bomba H^+ -ATPasa y de la pendrina, dando como resultado un menor desplazamiento de HCO_3^- hacia la luz tubular y, por lo tanto, una menor tasa de eliminación renal. De forma alterna, la hipocloremia disminuye la tasa de filtración glomerular y limita la oferta de HCO_3^- a los túbulos renales, lo que se

traduce en una menor tasa de eliminación renal. Factores asociados a la hipocloremia como la hipovolemia y la subsecuente activación del sistema renina-angiotensina contribuyen al mantenimiento de la hiperbicarbonatemia y perpetúan la alcalosis metabólica.

La **hipopotasemia** de cualquier origen contribuye a la perpetuación de la alcalosis metabólica al incrementar en 2-7,7 mmol/l la concentración sérica de HCO_3^- . Los mecanismos por los cuales el descenso de K perpetúa la alcalosis metabólica incluyen el desplazamiento de H^+ al interior de la célula, el incremento en la eliminación renal de H^+ y el incremento en la formación de NH_4^+ . En casos de hipopotasemia, el K extracelular se desplaza hacia el LEC en un intento de normalizar su concentración sérica, y, para mantener la electroneutralidad, cantidades significativas de H^+ se desplazan al interior de la célula. Por cada H^+ desplazado, el HCO_3^- residual permanece en el LEC y perpetúa la alcalosis metabólica. De forma adicional, la hipopotasemia incrementa la actividad de la bomba H^+ , K^+ -ATPasa de los túbulos colectores e incrementa la secreción renal de H^+ ; el HCO_3^- retenido igualmente perpetúa la alcalosis metabólica. En la hipopotasemia extrema, la absorción de sodio (Na) ligada a Cl se reduce considerablemente, con lo que se incrementa el aporte de Na en los segmentos tubulares distales; la reabsorción obligada de Na en los túbulos colectores culmina en una mayor secreción de H^+ y K^+ y proporciona las alteraciones electrolíticas que perpetúan la alcalosis metabólica.

La **disminución de la tasa de filtración glomerular**, así como la administración de HCO_3^- en pacientes con función renal limitada, limita la tasa de excreción renal de HCO_3^- y contribuye en menor grado a la perpetuación de la alcalosis metabólica.

En la mayoría de los casos, se observan alteraciones combinadas, la más común es la asociación de hipocloremia e hipopotasemia, las cuales tienen efectos aditivos sobre la interferencia en la eliminación de HCO_3^- . La hipovolemia, el incremento de la actividad del sistema renina-angiotensina y la disminución en la tasa de filtración glomerular tienen efectos contribuyentes no esenciales en la génesis y la perpetuación de la alcalosis metabólica.^{2,6-9}

Independientemente del factor inductor e íntimamente relacionado con el factor activador/perpetuador, todas las alcalosis metabólicas son ocasionadas por un **incremento en la secreción tubular de H^+ y K^+** ocasionado por la pérdida previa de volumen y electrolitos o por la actividad anormal de los transportadores iónicos tubulares, especialmente los cotransportadores Na-K-2Cl y Na-Cl, el intercambiador Cl/ HCO_3^- (pendrina), el canal epitelial de Na (ENaC), los canales epiteliales de K (ROMK y maxi-K) y las bombas H^+ -ATPasa y H^+ , K^+ -ATPasa. Cada uno de estos transportadores iónicos se ve afectado en su función en estados de hipocloremia, hipopotasemia o por la actividad anormal de los diferentes componentes del sistema renina-angiotensina (tabla 24-4):

- **Cotransportador Na-K-2Cl:** está situado en la porción ascendente del asa de Henle y coordina la reabsorción de Na ligada a K y Cl. En caso de disfunción del cotransportador, se limita la absorción de Na en estos segmentos tubulares y se incrementa su aporte a los túbulos colectores, donde su reabsorción obligada, a cargo de los canales epiteliales de Na, está asociada a un incremento en la eliminación renal de Cl y K, elementos indispensables para la perpetuación de la alcalosis metabólica. Se observa una disfunción de este cotransportador en caso de

TABLA 24-4 Metabolismo iónico renal y alcalosis metabólica

Transportador iónico	Localización/función	Alteración/consecuencia
Cotransportador Na-K-2Cl	Rama ascendente del asa de Henle/reabsorción combinada de Na, K y Cl	Bloqueo con diurético de asa, hipopotasemia y síndrome de Bartter Su inhibición incrementa el aporte de Na en el túbulo colector (ENaC)
Cotransportador Na-Cl	Túbulo contorneado distal/reabsorción combinada de Na y Cl	Bloqueo con tiazidas, hipopotasemia y síndrome de Gitelman Su inhibición incrementa el aporte de Na en el túbulo colector (ENaC)
Pendrina (intercambiador Cl/ HCO_3^-)	Túbulo colector/reabsorción de Cl y secreción de HCO_3^-	↑ Actividad por hipocloremia Su inhibición impide la secreción de HCO_3^-
Canal epitelial de Na (ENaC)	Túbulo colector/reabsorción tubular de Na	Actividad por tiazidas, diuréticos de asa, síndrome de Bartter, síndrome de Gitelman, síndrome de Liddle, aldosteronismo, síndrome de Cushing La reabsorción de Na promueve electronegatividad en el túbulo colector y favorece la eliminación de H^+ y K por ROMK, maxi-K y H^+ -ATPasa
H^+ -ATPasa; H^+ , K^+ -ATPasa	Túbulo colector, distal al ENaC	Actividad por electronegatividad tubular Incrementa la eliminación de H
ROMK, maxi-K	Túbulo colector	Actividad por electronegatividad tubular Incrementan la eliminación de K

utilización de diuréticos de asa, en presencia del síndrome de Bartter o en caso de hipopotasemia severa. Posiblemente, la hipocloremia afecta la función de este cotransportador, mientras que la hipopotasemia, al favorecer la síntesis de NH_4 , incrementa la pérdida renal de H^+ .

- **Cotransportador Na-Cl:** está situado en la porción luminal de las células epiteliales del túbulo contorneado distal y su principal función es la absorción simultánea de Na y Cl a este nivel. El bloqueo en la función de este cotransportador inhibe la reabsorción de Na en el túbulo contorneado e incrementa su aporte en los segmentos más distales, como el túbulo colector; la absorción obligada de Na en los segmentos distales está asociada a la hipersecreción de H^+ y K^+ y la perpetuación de la alcalosis metabólica. La administración de diuréticos tiazídicos, la hipopotasemia severa y el síndrome de Gitelman ocasionan la disfunción de este cotransportador y contribuyen a la persistencia de la alcalosis metabólica (fig. 24-1).
- **Canal epitelial de Na:** está situado en la membrana apical de las células epiteliales de los túbulos colectores; su principal función es la reabsorción de Na. La actividad de este transportador está regulada por los niveles séricos de aldosterona y por el volumen de la filtración glomerular que alcanza este segmento tubular. El incremento en la actividad de la aldosterona, como el que se observa en casos de aldosteronismo primario, síndrome de Cushing, síndrome de

Liddle y aldosteronismo remediable con esteroides, y el incremento en el flujo distal, como el que se observa en caso de utilización de diuréticos tiazídicos, de asa, síndrome de Bartter y Gitelman, incrementan la actividad del transportador y, por lo tanto, favorecen el desplazamiento de Na desde el interior del túbulo hacia los capilares peritubulares. Esta reabsorción de Na incrementa la secreción de H^+ , Cl y K a la luz tubular para su posterior eliminación por la vía renal, los cuales, en conjunto, son fundamentales para el desarrollo y el mantenimiento de la alcalosis metabólica.

- **Canales epiteliales de K (ROMK y maxi-K):** están situados en la membrana apical de las células epiteliales de los túbulos colectores, su función es la secreción de K desde el interior de la célula hacia la luz tubular. Su función está íntimamente ligada a la actividad de los canales epiteliales de Na, de tal manera que a mayor reabsorción de Na (canales epiteliales de Na), mayor eliminación de K aun en contra de su gradiente de concentración (ROMK y maxi-K). A su vez, la pérdida renal de K contribuye a la perpetuación de la alcalosis metabólica.
- **Bombas de H^+ -ATPasa y H^+ , K^+ -ATPasa.**

En todos los casos, debe excluirse la posibilidad de alteraciones preexistentes de la función renal, lo que limitaría la expresión de las alteraciones iónicas sobre sus transportadores.⁷

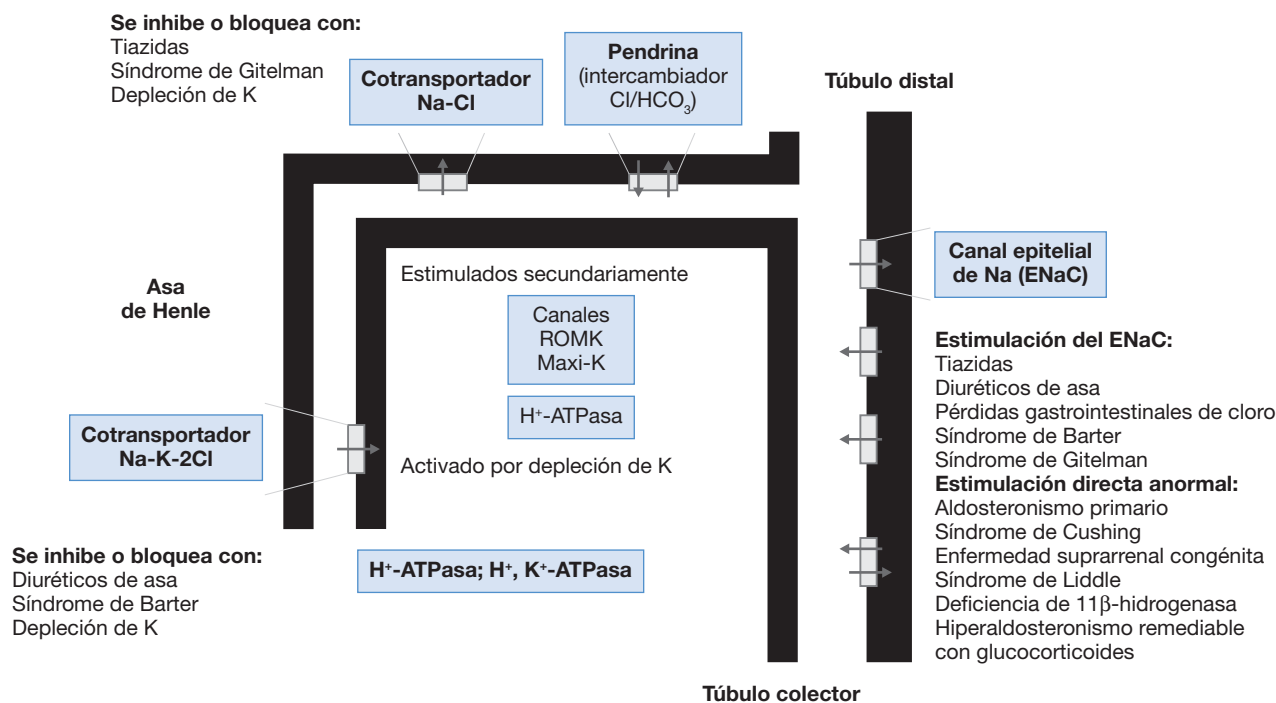


FIGURA 24-1

Metabolismo iónico renal y alcalosis metabólica. ROMK, potasio medular externo renal (*renal outer medullary potassium*).

TABLA 24-5 Etiología de la alcalosis metabólica

Evento	Trastornos clínicos
Pérdida gastrointestinal de cloro	• Vómitos, succión nasogástrica prolongada • Adenoma vellosa de colon • Fibrosis quística • Fístulas intestinales de alto gasto
Pérdida renal de cloro	• Diuréticos cloruréticos • Síndrome de Bartter o Gitelman • Estados posthipercapnia
Hipopotasemia	• Diuréticos • Laxantes
Hiperactividad suprarrenal (aldosterona y/o cortisol)	• Aldosteronismo primario • Aldosteronismo remediable con cortisol • Síndrome de Cushing • Tumores productores de renina
Síndrome de aparente exceso de mineralocorticoides Aporte excesivo de bicarbonato	• Síndrome de Liddle • Administración de bicarbonato de sodio o sus precursores • Síndrome de leche y álcalis

Etiología

La etiología de la **alcalosis metabólica** es multifactorial e incluye tanto los factores inductores como los perpetuadores. En cualquiera de los casos, el trastorno se establece de manera definitiva cuando los mecanismos de eliminación de H^+ y K^+ por los túbulos renales se encuentran sobreactivados por estimulación secundaria (déficit de Cl o de K) o primaria (exceso de mineralocorticoides). En la siguiente [tabla 24-5](#) se mencionan algunas de las causas de alcalosis metabólica y su mecanismo de producción.⁹

La hipocloremia y la hipopotasemia producen activación secundaria de la secreción tubular de H^+ y K^+ .

Los trastornos suprarrenales producen activación primaria de la secreción tubular de H^+ y K^+ .

Las consecuencias de la alcalosis metabólica son múltiples y están condicionadas por el trastorno primario que ocasiona la alcalosis metabólica, el nivel de contracción de los líquidos corporales, la presencia de hipopotasemia y el grado de alcalinidad de los líquidos corporales ([tabla 24-6](#)); sus manifestaciones primordiales comprenden alteraciones hemodinámicas, neurológicas, electro-

líticas y sobre la curva de disociación de la hemoglobina con el oxígeno. Por lo general, la alcalosis metabólica se torna sintomática cuando la concentración sérica de HCO_3^- excede los 40 mEq/l; antes de esta cifra, las alteraciones clínicas presentadas por los pacientes están relacionadas únicamente con la enfermedad que ocasiona este trastorno del equilibrio ácido-base (diarrea, fístulas intestinales, fibrosis quística, tumores productores de renina, hiperactividad corticosuprarrenal, etc.).⁷⁻⁹

Algunas de las modificaciones en los sistemas homeostáticos inducidas por la alcalosis metabólica y que contribuyen a la aparición de signos y síntomas incluyen la vasoconstricción periférica, el incremento de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, el incremento de la afinidad de la albúmina por el calcio, el incremento en la producción de ácido láctico y la hipopotasemia.

La **acidosis metabólica** es un trastorno del equilibrio ácido-base ocasionado por un predominio de los ácidos fijos sobre el HCO_3^- sérico. El predominio ácido puede ser ocasionado por una ganancia neta de cualquiera de los ácidos fijos o por una pérdida primaria de HCO_3^- por vía renal o extrarrenal. La acidemia resultante estimula el centro respiratorio e incrementa la ventilación alveolar,

TABLA 24-6 Consecuencias clínicas de la alcalosis metabólica

Evento	Consecuencia	Presentación clínica
• Disminución del volumen circulante efectivo • Vasoconstricción • Incremento de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno • Incremento de la afinidad de la albúmina por el calcio • Incremento de la eliminación renal de potasio • Desplazamiento de potasio al interior de la célula	- Isquemia e hipoxia tisular, especialmente neurológica - Disminución de la fracción ionizada de calcio - Hipopotasemia clínica	• Alteraciones en funciones mentales superiores: - o Agitación, desorientación • Alteraciones neuromusculares: - o Espasmo muscular - o Tetania, convulsiones - o Chvostek - o Trousseau • Debilidad y parálisis muscular, hiporreflexia • Arritmias cardíacas

dando como resultado un incremento en la tasa de eliminación de CO_2 y un descenso predecible en la PaCO_2 . La gasometría típica muestra un descenso en el pH, un marcado descenso en la concentración sérica de HCO_3^- y un moderado y predecible descenso en la PaCO_2 .^{1,5,6}

El metabolismo de las proteínas produce una carga ácida de aproximadamente 1 mEq/kg/día, especialmente mediante la generación de sulfatos y fosfatos. Otras fuentes de ácido están relacionadas con la eliminación directa de HCO_3^- en las secreciones pancreáticas y con la generación de ácidos fijos provenientes del metabolismo incompleto o anormal de las grasas y los carbohidratos, como los observados en caso de hipoxia (ácido láctico), déficit de insulina, alcoholismo o ayuno prolongado (cuerpos cetónicos). Tras la amortiguación intra- y extracelular, los ácidos fijos son eliminados por la vía renal mediante la conversión de NH_3 en NH_4^+ y por acidez titulable. Es importante mencionar que los ácidos fijos manifiestan su presencia mediante la disminución en la concentración sérica de HCO_3^- .¹

En todos los eventos de acidosis metabólica se observa un predominio de los ácidos fijos sobre el HCO_3^- ; esta alteración puede ser ocasionada por un incremento directo en la concentración sérica de ácidos o por una disminución directa en la concentración sérica de HCO_3^- . A su vez, el incremento en la concentración sérica de H^+ puede ser consecuencia de la administración exógena de ácidos, del incremento en su producción endógena o por disminución de su tasa de eliminación renal, mientras que la baja concentración de HCO_3^- puede ser consecuencia de una menor tasa de producción del álcali o de una mayor tasa de eliminación, tanto renal como gastrointestinal. En cualquiera de los casos, tienen el mismo significado ganar un mol de ácido que perder un mol de HCO_3^- : ambos conducen al predominio de los ácidos fijos sobre el HCO_3^- .^{1,7-9}

La acidosis metabólica aguda (de horas a días de duración) generalmente se presenta en el contexto de enfermedades graves, suele ser producida por la incorporación de ácidos exógenos (intoxicación) o por el incremento en la producción de ácidos endógenos y asociarse a

otros trastornos del equilibrio ácido-base. La acidosis metabólica crónica (de semanas a años de duración) generalmente está asociada a enfermedades que causan una pérdida crónica de HCO_3^- o que interfieren en los mecanismos de acidificación renal. Cualquiera de ellas, en sus formas graves, interfiere en los sistemas enzimáticos celulares y causan insuficiencia multiorgánica¹ (tabla 24-7).

La adición de ácidos de manera voluntaria o inadvertida ocasiona acidosis metabólica de aparición súbita, generalmente asociada a alteraciones multisistémicas y colapso hemodinámico. Los cuadros de intoxicación deben sospecharse en todo paciente con acidosis metabólica grave de reciente aparición, sobre todo cuando se acompañan de deterioro neurológico, crisis convulsivas, choque refractario, insuficiencia renal aguda o insuficiencia hepática fulminante.

El incremento en la producción endógena de ácidos se presenta en caso de hipoxia tisular o déficit de insulina. El primero causa la presencia de acidosis láctica, mientras que el segundo incrementa la tasa de producción de cuerpos cetónicos y causa la cetoacidosis diabética. En algunas ocasiones, la cetoacidosis aparece como consecuencia de alcoholismo agudo o ayuno prolongado.⁷

De manera práctica, las alteraciones que impiden la reabsorción renal de HCO_3^- son el sustrato básico para la generación de acidosis tubular renal proximal (tipo 2), mientras que las alteraciones que impiden la adecuada secreción de H^+ son el sustrato básico para la generación de acidosis tubular distal (tipo 1). La acidosis tubular renal tipo IV aparece en eventos que causan hipoaldosteronismo.⁹

La acidosis metabólica aparece a consecuencia de la incorporación de ácidos exógenos, el incremento en la producción de ácidos endógenos, la interferencia en los mecanismos de acidificación renal o por la pérdida directa de HCO_3^- a través de la vía renal o gastrointestinal.⁶⁻⁹

La incorporación de ácidos fijos al LEC sigue un curso bioquímico predecible caracterizado por la activación de los mecanismos de amortiguación intra- y extracelulares,

TABLA 24-7 Acidosis metabólica: mecanismo de producción y etiología

Evento	Ejemplo clínico
Incorporación de ácidos exógenos	Intoxicación por ácido clorhídrico, ácido acetilsalicílico, etilenglicol, metanol, tolueno
Incremento de la producción de ácidos	- Acidosis láctica - Cetoacidosis diabética - Ayuno prolongado, alcoholismo severo
Pérdida de bicarbonato	- Diarrea - Fístula gastrointestinal - Acidosis tubular renal proximal (tipo 2)
Interferencia en mecanismos de acidificación renal	- Inhibidores de la anhidrasa carbónica - Insuficiencia renal aguda y crónica - Acidosis tubular renal distal (tipo 1) - Acidosis tubular renal de tipo 4 (hipoaldosteronismo)

la activación de los mecanismos de adaptación (especialmente la hiperventilación), modificaciones electrolíticas y la eliminación renal de la carga ácida. La interferencia en cualquiera de ellos causa la aparición o incrementa la severidad de la acidosis metabólica.⁹ La adición de ácidos a la circulación es seguida de la inmediata activación de los mecanismos de amortiguación, especialmente mediante el sistema de $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$. Como resultado, el ácido fijo es captado por el HCO_3^- y se genera H_2CO_3 , el cual es disociado a CO_2 y H_2O , con posterior eliminación de CO_2 por parte del pulmón. Este mecanismo evita modificaciones súbitas en la concentración sérica de ácidos fijos y minimiza las modificaciones en el pH a expensas del consumo de HCO_3^- . Los mecanismos de amortiguación no eliminan la carga ácida del organismo.¹⁻³

La acidificación de los líquidos corporales se percibe en los quimiorreceptores de la médula y es seguida de activación del centro respiratorio. Como respuesta, se incrementa la tasa de ventilación alveolar, dando como resultado un descenso predecible de la PaCO_2 , mecanismo básico de adaptación en caso de acidosis metabólica.² El descenso de la PaCO_2 está determinado por la siguiente ecuación:

$$\text{PaCO}_2 = \text{HCO}_3^- \times 1,5 + 8 \pm 2$$

En los casos en los que la PaCO_2 se localice dentro del rango esperado, el trastorno del equilibrio ácido-base se considera simple. Cuando los valores de la PaCO_2 son inferiores a lo esperado, el trastorno es mixto, y coexisten acidosis metabólica y alcalosis respiratoria. En los casos de PaCO_2 superiores a lo esperado, coexisten acidosis metabólica y respiratoria.²

Diagnóstico

El diagnóstico de acidosis metabólica está sustentado por la presencia de un cuadro clínico compatible que explique la ganancia de ácidos fijos o la pérdida de HCO_3^- , la hiperventilación adaptativa y la determinación de gases arteriales en los que se observe un pH bajo, una concentración de HCO_3^- extremadamente baja (por lo general inferior a 18 mEq/l) y una PaCO_2 moderadamente baja.¹

Estudios adicionales que contribuyen a la orientación diagnóstica incluyen la evaluación de la brecha aniónica (*anion gap*), la brecha osmolar, la evaluación de las modificaciones en el HCO_3^- comparado con las modificaciones en la brecha aniónica, la determinación de electrolitos séricos y urinarios y algunas pruebas de función renal. En ocasiones, es conveniente determinar las concentraciones séricas de ácido láctico y de tóxicos potenciales.¹⁰

La evaluación de la brecha aniónica contribuye al análisis del diagnóstico diferencial entre las diversas enfermedades que causan la presencia de acidosis metabólica y otros trastornos del equilibrio ácido-base. En situaciones de normalidad, la suma de todas las partículas con carga

eléctrica positiva debe ser igual a la suma de todas las partículas eléctricas con carga negativa. En el organismo humano, las cargas positivas están representadas por el Na^{2+} , mientras que las cargas negativas están representadas por el Cl, el HCO_3^- y por una serie de compuestos que no son determinados en la práctica clínica rutinaria, entre ellos la albúmina y otros aniones.^{11,12} En la práctica clínica, la brecha aniónica es determinada mediante la siguiente ecuación:

$$\text{Brecha aniónica} = \text{Na} - (\text{HCO}_3^- + \text{Cl})$$

Sus valores normales son 4-6 unidades. En algunas determinaciones de laboratorio la concentración de Cl suele ser mayor y la brecha aniónica suele superar las 12 unidades.

La brecha aniónica evalúa las modificaciones que se presentan en las partículas electronegativas a consecuencia del descenso en la concentración sérica de HCO_3^- que caracteriza a la acidosis metabólica. En un intento por mantener la neutralidad eléctrica, existen dos opciones para cubrir el espacio que aparece a consecuencia del descenso del HCO_3^- . En uno de ellas, se incrementa la concentración sérica de Cl, la suma de las cargas que componen la brecha aniónica se mantiene dentro de la normalidad y da origen a las acidosis metabólicas hipoclorémicas, también llamadas «brecha aniónica normal». En el otro caso, se incrementa la concentración de partículas contenidas en la brecha aniónica, la concentración de Cl dentro se mantiene dentro de la normalidad y da origen a las acidosis metabólicas con brecha aniónica incrementada, también llamadas «normoclorémicas».¹² La figura 24-2 representa la brecha aniónica, mientras que el cuadro 24-1 contribuye a esclarecer la posible etiología de la acidosis metabólica.

La exactitud de los resultados de la brecha aniónica no es definitiva. En algunas ocasiones, la cetoacidosis diabética y la acidosis láctica muestran patrones mixtos, situación que debe ser considerada en la práctica clínica. La concentración de la albúmina sérica afecta de manera especial los resultados de la brecha aniónica, los cuales se ven disminuidos en 2,3 mmol/l por cada g/dl de descenso de la albúmina. Por lo general, se acepta

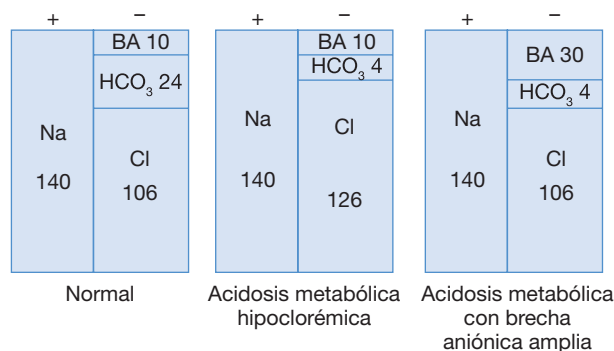


FIGURA 24-2

Relación de electrolitos (aniones y cationes) en la acidosis metabólica. BA, brecha aniónica.

CUADRO 24-1 ACIDOSIS METABÓLICA: DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**Acidosis metabólica con brecha aniónica amplia (cloro normal)**

Cetoacidosis diabética

Acidosis láctica

Lesión renal aguda o crónica

Intoxicación por ácido acetilsalicílico, metanol, tolueno, etilenglicol

Cetosis por ayuno o alcohol

Acidosis metabólica con brecha aniónica normal (cloro elevado)

Potasio normal o elevado:

- Intoxicación por cloruro de hidrógeno

- Hipoaldosteronismo
- Acidosis tubular renal distal
- Medicamentos: espironolactona, IECA, trimetoprim, amilorida
- Pseudoaldosteronismo de tipos 1 y 2

Potasio bajo:

- Diarrea
- Fístulas intestinales o pancreáticas
- Acidosis tubular renal proximal
- Algunas formas de cetoacidosis diabética y acidosis láctica

que la acidosis metabólica con brecha aniónica amplia está ocasionada por el acúmulo de ácidos endógenos o exógenos, mientras que la acidosis metabólica con brecha aniónica normal suele ser ocasionada por la pérdida primaria de HCO_3^- o por la intoxicación por ácidos que contienen Cl, como el ácido clorhídrico.^{11,12}

En situaciones en las que se sospecha intoxicación por metanol o por sustancias afines, la determinación de la brecha osmolar proporciona resultados adicionales. Esta se realiza mediante la comparación de los resultados obtenidos con el cálculo convencional de la osmolaridad sérica con los resultados obtenidos por la medición directa por parte del laboratorio. En situaciones de normalidad, ambas determinaciones deben ser cercanas, con diferencias menores de 10 mOsm/kg; valores superiores sugieren fuertemente la posibilidad de intoxicación por metanol u otros alcoholes.¹³

En algunas ocasiones, los antecedentes del paciente sugieren la presencia de trastornos del equilibrio ácido-base preexistentes. En estos casos, es de utilidad comparar las modificaciones existentes en la concentración sérica de HCO_3^- con los valores obtenidos en el cálculo de la brecha aniónica, ya que por cada mEq/l de descenso del HCO_3^- , la brecha aniónica debe modificarse en una proporción similar, esto es, modificaciones 1:1. En los casos en los que el HCO_3^- descienda más que la modificación en la brecha aniónica, existe la posibilidad de acidosis metabólica preexistente; cuando el HCO_3^- es mayor de lo esperado, existe la posibilidad de alcalosis metabólica preexistente.^{12,13}

Las consecuencias de la acidosis metabólica están condicionadas por su cronicidad. Las acidosis metabólicas agudas afectan primordialmente la función cardiovascular, neurológica, respiratoria y metabólica, mientras que la acidosis metabólica crónica afecta principalmente el metabolismo óseo e interfiere en el crecimiento del paciente.¹⁴

Además del cuadro clínico compatible (hiperventilación, inestabilidad hemodinámica, alteraciones en la alerta), los hallazgos gasométricos consistentes en pH bajo,

HCO_3^- extremadamente bajo y PaCO_2 moderadamente disminuida son esenciales para establecer el diagnóstico de acidosis metabólica y determinar su gravedad. En un análisis complementario se requiere determinar el nivel de adaptación de acuerdo con la ecuación de Winter ($\text{PaCO}_2 = \text{HCO}_3^- \times 1,5 + 8 \pm 2$), el cálculo de la brecha aniónica ($\text{BA} = \text{Na} - \text{Cl} - \text{HCO}_3^-$), determinar la diferencia de la osmolaridad sérica calculada y la medida (valores de la osmolaridad medida superiores a 10 mmol/l sugieren intoxicación por metanol o etilenglicol) y la determinación de la diferencia en las modificaciones del HCO_3^- sérico y de la brecha aniónica (alcalosis o acidosis metabólica preexistente). La determinación de la concentración sérica de electrolitos, las pruebas de función renal y la medición de sustancias tóxicas pueden ser necesarias en algunas ocasiones.¹²⁻¹⁴

RESUMEN

El metabolismo intermedio produce una carga diaria de ácidos, los cuales se clasifican como ácidos volátiles y ácidos fijos. Los ácidos volátiles provienen del metabolismo de grasas y carbohidratos, están representados por el CO_2 y son eliminados a través de la vía respiratoria; ellos representan el componente respiratorio del equilibrio ácido-base y sus principales alteraciones son la acidosis respiratoria (acúmulo de ácidos volátiles, PaCO_2 elevada) y la alcalosis respiratoria (déficit de ácidos volátiles, PaCO_2 disminuida). Los ácidos fijos provienen del metabolismo de las proteínas, están representados por los sulfatos y los fosfatos y son eliminados a través de la vía renal en forma de conversión de NH_3 en NH_4 y acidez titulable. Los ácidos fijos manifiestan su presencia consumiendo HCO_3^- y representan el componente metabólico del equilibrio ácido-base; sus principales alteraciones son la acidosis metabólica (acúmulo de ácidos fijos, HCO_3^- disminuido) y la alcalosis metabólica (disminución de ácidos fijos, HCO_3^- elevado).

La adición o pérdida de ácidos o de HCO_3^- origina modificaciones sustanciales tanto en el pH como en la concentración sérica de H^+ , especialmente cuando este trastorno se presenta de forma aguda o en pacientes debilitados

por cualquier causa. Para evitar estas modificaciones o para minimizarlas, existen una serie de procesos químicos que capturan transitoriamente a los ácidos o álcalis recientemente incorporados a los líquidos corporales y los unen a sustancias químicas preexistentes, logrando con ello disminuir o incrementar sus concentraciones séricas en tanto son eliminados de forma definitiva por el organismo. Este proceso químico mediante el cual se optimiza la concentración sérica de ácidos o álcalis se denomina «amortiguación». La amortiguación de los ácidos y álcalis se lleva a cabo tanto en el medio extracelular como en el intracelular. El sistema de $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$ es el principal amortiguador extracelular, mientras que la hemoglobina y las proteínas son los principales amortiguadores intracelulares.

Por regla general, todas las alteraciones del equilibrio ácido-base de origen respiratorio producen adaptaciones metabólicas, mientras que las alteraciones metabólicas primarias conducen a adaptaciones respiratorias; de la misma manera, todas las acidosis tienen como adaptación una alcalosis, mientras que todas las alcalosis tienen como adaptación una acidosis. En el caso de la acidosis respiratoria, cuya alteración primaria es la elevación de la PaCO_2 , la adaptación consiste en un incremento proporcional de la concentración sérica de HCO_3^- , esto es, la generación de alcalosis metabólica. En el caso de la alcalosis respiratoria, cuya alteración primaria es la disminución de la PaCO_2 , la adaptación consiste en una disminución proporcional de la concentración sérica de HCO_3^- , esto es, la generación de acidosis metabólica. En el caso de los trastornos metabólicos, las respuestas de adaptación son similares, de tal manera que, en una

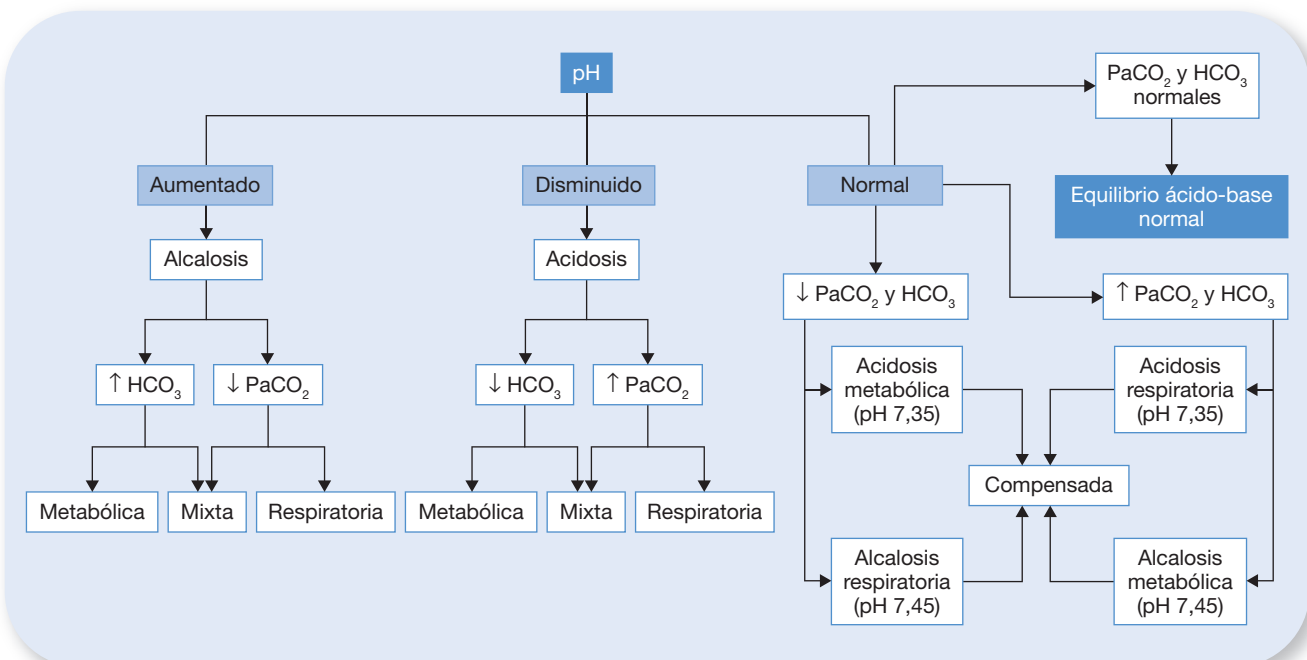
acidosis metabólica, cuya alteración primaria es la disminución en la concentración sérica de HCO_3^- (producto a su vez del incremento en la concentración sérica de ácidos fijos), la adaptación consiste en un descenso proporcional de la PaCO_2 , esto es, la generación de alcalosis respiratoria. Finalmente, en el caso de una alcalosis metabólica, cuya alteración primaria es el incremento en la concentración sérica de HCO_3^- (producto a su vez de la disminución en la concentración sérica de ácidos fijos), la adaptación consiste en un incremento proporcional de la PaCO_2 , esto es, la generación de acidosis respiratoria

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 24 años de edad, con traumatismo craneoencefálico severo como consecuencia de su participación en una pelea colectiva. Tiene un importante deterioro de la alerta y recibe asistencia ventilatoria para la protección de la vía aérea y el tratamiento del edema cerebral. Dentro de los estudios de laboratorio, una muestra de gases sanguíneos arteriales es comunicada con los siguientes valores: pH, 7,2; PaCO_2 , 60 mmHg; HCO_3^- , 26 mEq/l; PaO_2 , 90 mmHg.

Por los valores de la gasometría se establece la existencia de acidosis por un pH de 7,2, de origen respiratorio debido a la alta PaCO_2 (60 mmHg) y la concentración normal de HCO_3^- . El mecanismo de producción de tal acidosis metabólica es la disminución de la ventilación alveolar como consecuencia del daño neurológico por el traumatismo recibido, lo que reduce la eliminación del CO_2 , y, por la ley de acción de masas, la anhidrasa carbónica convierte el exceso de CO_2 en H_2CO_3 , incrementando con ello la concentración de hidrogeniones.

252



MAPA CONCEPTUAL

Algoritmo para identificar las diferentes alteraciones en el equilibrio ácido-base.

Bibliografía

1. Charles JC, Heilman RL. Metabolic acidosis. *Hosp Physician* 2005;41:37-42.
2. Palmer BF. Respiratory Acid-Base Disorders. En: Mount D, Sayegh MH, Singh AK, eds. *Core Concepts in the Disorders of Fluid, Electrolytes and Acid-base Balance*. Nueva York: Springer Science and Business Media; 2013. p. 297-306.
3. Gennari FJ. Acid-base in renal failure: Acid-base balance in dialysis patients. *Seminars Dial* 2000;13(4):235-9.
4. Berend K, de Vries AP, Gans RO. Physiological approach to assessment of acid-base disturbances. *N Eng J Med* 2014;371(15):1434-45.
5. Seifter JL. Integration of Acid-Base and Electrolyte Disorders. *N Eng J Med* 2014;371(19):1821-31.
6. Gluck SL. Acid-base. *The Lancet* 1998;352(9126):474-9.
7. Wiederkehr MR, Moe OW. Core concepts and treatment of metabolic acidosis. En: Mount D, Sayegh MH, Singh AK, eds. *Core Concepts in the Disorders of Fluid, Electrolytes and Acid-base Balance*. Nueva York: Springer Science and Business Media; 2013. p. 235-74.
8. Morris CG, Low J. Metabolic acidosis in the critically ill: part 1. Classification and pathophysiology. *Anaesthesia* 2008;63: 294-301.
9. Rennke HG, Denker BM. *Renal pathophysiology, the essentials*. 3.^a ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
10. Rowe KJ, Arrowsmith JE. Interpretation of measurements of arterial blood gases. *Surgery* 2007;25:375-9.
11. Kellum JA. Determinants of plasma acid-base balance. *Crit Care Clin* 2005;21:329-46.
12. Jones BJ, Twomey PJ. The anion gap revisited. *Int J Clin Pract* 2009;63:1409-12.
13. Ayers P, Warrington L. Diagnosis and treatment of simple acid-base disorders. *Nutr Clin Pract* 2008;23:122-7.
14. Moe OW, Fuster D. Clinical acid-base pathophysiology: disorders of plasma anion gap. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003;17:559-74.

Página deliberadamente en blanco

Síndrome febril

Raul A. Uribe Olivares y Yadira Guadalupe Sánchez Toscano

INTRODUCCIÓN

Se ha comunicado que, en los casos de alteraciones de la temperatura corporal en las unidades de cuidados intensivos, entre el 30 y 60% de los pacientes febriles tienen infecciones.¹⁻³ Debido a que la fiebre es un fenómeno altamente conservado a lo largo de la evolución, se ha considerado durante mucho tiempo que proporciona una ventaja de supervivencia.⁴⁻⁶ Sin embargo, en sí misma es un trastorno que puede amenazar la vida, ya que el alto coste de energía de la fiebre puede constituir un desafío fisiopatológico adicional. La creencia generalizada de que la fiebre es beneficiosa es más fuerte por la evidencia disponible. En este capítulo, revisaremos la complejidad de la fisiopatología de los cuadros febriles más frecuentes.

La termorregulación es una función homeostática fundamental que incluye tres componentes: señalización térmica aferente, regulación central y respuesta efectora.

CONCEPTO

Se define el «síndrome febril» como el conjunto de signos y síntomas que tienen como común denominador la elevación de la temperatura corporal. Existen diversos síndromes febriles, como:

- **Fiebre**, que ya se revisó en el [capítulo 11](#); algunas formas bien establecidas se revisarán aquí.
- **Hipertermia**, en la que a diferencia de la fiebre, el ajuste del valor de referencia del centro termorregulador permanece sin cambios, mientras que aumenta la temperatura corporal de forma descontrolada y se anula la capacidad de perder calor. La exposición a calor exógeno y la producción de calor endógeno son los principales mecanismos que pueden causar temperaturas internas altamente peligrosas. Incluye el síndrome de choque térmico, ciertas enfermedades metabólicas y los efectos de ciertos agentes farmacológicos.
- **Hiperpirexia**, una forma de aumento de temperatura extremadamente alta.

BASES ANATOMOFISIOLÓGICAS

La fiebre se regula en el hipotálamo. El dispositivo de termostato que regula la temperatura en un hogar es comparable a la forma en que el hipotálamo controla la temperatura corporal central. El ajuste del termostato en el centro termorregulador del hipotálamo se desplaza hacia arriba durante la fiebre, por ejemplo, de 37 a 39 °C. En otras palabras, durante la fiebre, el valor de consigna (*set-point*) en el hipotálamo se desplaza hacia arriba desde la «normotermia» ajustándose a niveles febriles, de manera similar a la forma en que el termostato de su casa se pone a un nivel superior con el fin de elevar la temperatura ambiente en una habitación. Los niveles elevados de prostaglandina E₂ en el hipotálamo parecen ser el detonante para elevar el valor de consigna. Una vez que el punto de ajuste hipotalámico se eleva, activa a las neuronas del centro vasomotor para comenzar la vasoconstricción y aumentar la producción de calor en la periferia (v. [capítulo 11](#)).

La vasoconstricción produce una sensación de frío notable en las manos y los pies. La sangre se desvía lejos de la periferia hacia los órganos internos; esencialmente hay disminución de la pérdida de calor por la piel, y el paciente se siente frío. Para la mayoría de las fiebres, esto es suficiente para elevar la temperatura corporal central 1 o incluso 2 °C. Al mismo tiempo, la termogénesis en la grasa contribuye a aumentar la temperatura central. Esto se denomina «termogénesis sin temblor». Al nacer, la grasa marrón altamente termogénica está presente, pero rápidamente disminuye en el período neonatal. No está claro cuánta grasa marrón permanece como una fuente de producción de calor en el adulto. La termogénesis, ya sea en la grasa o el músculo, tiene lugar por las proteínas desacoplantes, que liberan el trifosfato de adenosina (ATP) y el calor. La conservación del calor y la termogénesis representan la mayoría de los mecanismos de la fiebre. También se incrementa la producción de calor en el hígado. El temblor puede ser iniciado con el fin de aumentar la producción de calor de los músculos, pero el temblor no se requiere para la mayoría de las fiebres. Los escalofríos parecen tener lugar cuando hay un rápido aumento para que coincida con el nuevo *set-point* febril.^{6,7}

En los seres humanos, el instinto de conservación ayuda a elevar la temperatura del cuerpo con la reducción de las superficies expuestas. Los sujetos buscan habitaciones cálidas, añaden ropa extra. Los procesos de conservación del calor (vasoconstricción), la producción de calor (tiritar, termogénesis sin escalofríos, aumento de la actividad metabólica) y los cambios de comportamiento continuarán hasta que la temperatura de la sangre que baña las neuronas hipotalámicas corresponda a la nueva configuración. Cuando se llega a ese punto, el hipotálamo mantiene el nuevo ajuste al nivel de la temperatura febril, tal como lo hace en el nivel normotérmico. De hecho, los estudios han demostrado que los mecanismos de equilibrio de la pérdida de calor y la producción de calor en la fiebre son los mismos que en el estado afebril.⁸

Cuando la puesta a punto del hipotálamo se reajusta a la baja, los procesos de pérdida de calor se aceleran a través de la vasodilatación y la sudoración. El reajuste de la puesta a punto hacia abajo puede ser debido a una reducción en la concentración de pirógenos o el uso de antipiréticos. Los cambios de comportamiento también se activan en este momento y la eliminación de la ropa o de la ropa de cama se lleva a cabo. La pérdida de calor por la sudoración y la vasodilatación continúan hasta que la temperatura de la sangre suministrada al hipotálamo coincide con el ajuste más bajo.⁹

En algunos casos, la puesta a punto del hipotálamo se eleva debido a un traumatismo local, una hemorragia, un tumor o mal funcionamiento intrínseco del hipotálamo. El término «fiebre del hipotálamo» a veces se utiliza para describir la temperatura elevada causada por la función anormal hipotalámica. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con daño hipotalámico no tienen hipo-/hipertermia. Estos pacientes no responden adecuadamente a los cambios menores de temperatura ambiental; en este trastorno, la temperatura del núcleo cae lentamente, mientras que la función hipotalámica normal puede mantener la temperatura del núcleo por unas pocas horas. En esos muy pocos casos en los que se sospecha la temperatura central elevada debido a daño hipotalámico, el diagnóstico depende de la demostración de otras funciones hipotalámicas anormales, tales como la producción de factores de liberación hipotalámicos, la respuesta anormal al frío, y la ausencia de ritmos circadianos de temperatura y hormonales.⁹

A pesar de que la temperatura central se mantiene relativamente constante, varios factores causan una ligera variación, como los siguientes:⁴

- La temperatura central de la mayoría de las personas normalmente varía alrededor de 1 °C durante el día, el nivel más bajo se da durante la mañana antes de levantarse y el punto más alto por la tarde. Es resultado del reloj biológico.
- Las mujeres experimentan una variación normal de la temperatura interna en relación con su ciclo

menstrual; la temperatura es aproximadamente 0,5 °C más alta durante la última mitad del ciclo, desde la ovulación hasta el final del ciclo. Se cree que es causada por el aumento de la secreción de progesterona.

- Aumenta la temperatura central durante el ejercicio debido al enorme incremento en la producción de calor por los músculos en contracción.
- Los lactantes y los niños pequeños tienen problemas para regular correctamente la temperatura debido al bajo contenido de grasa corporal y la relativa inmadurez del centro regulador. Por otra parte, cuanto mayor se es, más fría es la temperatura central, se mantienen temperaturas bajas, con un promedio de 36,4 °C a mediodía.¹⁰

Por lo tanto, la temperatura central varía muy poco, pero continuamente. Esta relativa variación constante es posible gracias a varios mecanismos termorreguladores coordinados por el hipotálamo. Como ya se mencionó, el hipotálamo es el termostato del cuerpo, que recibe información aferente acerca de la temperatura de diversas regiones del cuerpo e inicia ajustes muy complejos y coordinados en los mecanismos de ganancia y pérdida de calor según sea necesario para corregir cualquier desviación de la normalidad en la temperatura central (fig. 25-1).

FISIOPATOLOGÍA

Denominamos «fiebre» al aumento de la temperatura corporal directamente causado por la activación del centro termorregulador. Este concepto es importante para diferenciar la fiebre de la hipertermia, en la que el aumento de la temperatura está producido por causas ajenas a la acción del centro termorregulador. Las sustancias que pueden actuar sobre el centro termorregulador generando fiebre se denominan «pirógenos», los cuales pueden ser de origen externo o interno (cuadro 25-1). (Véase el capítulo 11 para más información.)

Fases del proceso febril¹¹⁻¹⁶

En el desarrollo de la fiebre podemos diferenciar varias fases, que a continuación describiremos.

FASE DE INICIO

Al comenzar la fiebre, la temperatura del valor de referencia en el termostato del hipotálamo se eleva, y puede llegar a subir 1 o 2 °C respecto a la basal. Como ya hemos revisado aquí y en el capítulo 11, la causa más frecuente de esta elevación es la acción directa o indirecta sobre el centro termorregulador de los pirógenos. Esta modificación al alza del termostato hipotalámico pone en marcha diversos mecanismos para elevar la temperatura corporal. Es la denominada «fase de inicio», en la que predomina la generación de calor corporal (termogénesis) y la reducción de las pérdidas. Entre estos mecanismos destacan:

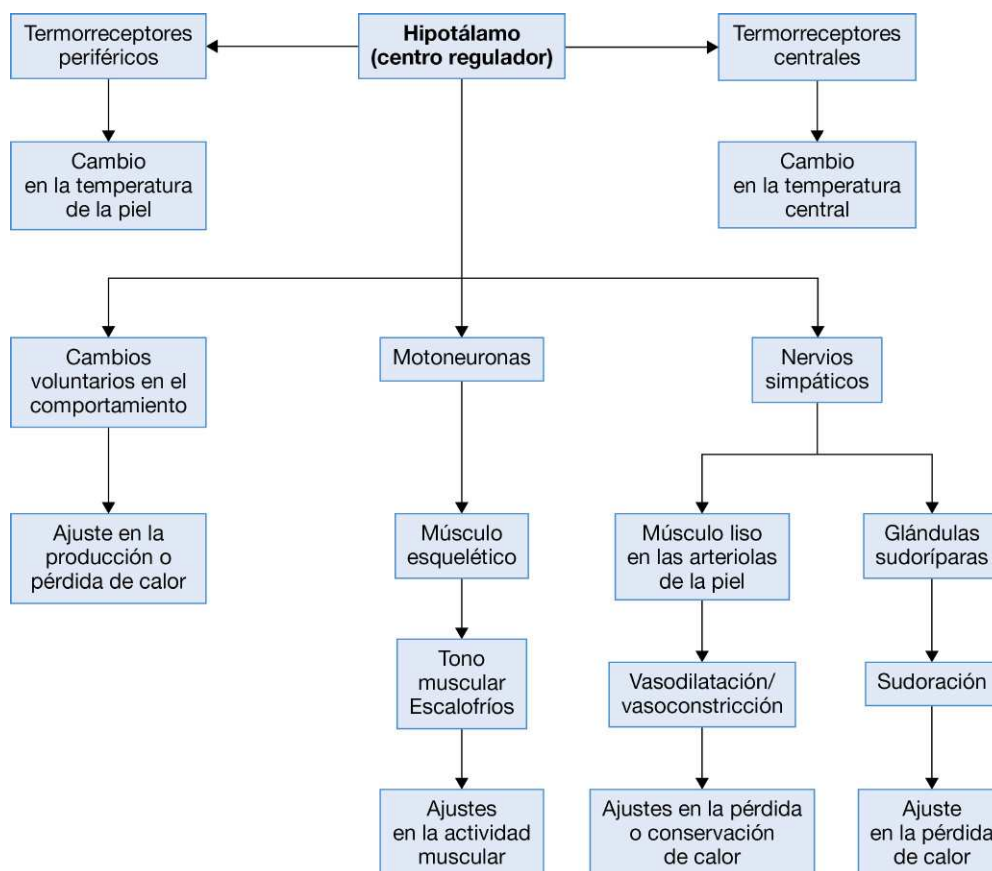


FIGURA 25-1

Centro regulador de la temperatura en el hipotálamo, que recibe aferencias de receptores periféricos y centrales. Las respuestas efectoras son por vía simpática, a través de las motoneuronas y mediante cambios en el comportamiento para mantener la homeostasis térmica corporal.

CUADRO 25-1 MECANISMOS DE PRODUCCIÓN DE FIEBRE

Primer mecanismo

Pirógenos endógenos: incluyen citocinas IL-1, IL-6, TNF- α e IFN- β . Leucocitos y otras células producen lípidos

Prostaglandina E_2 : se une a los receptores en el hipotálamo para producir la nueva temperatura punto de ajuste

Pirógenos exógenos: estimulan a los macrófagos y otras células para producir pirógenos endógenos

Endotoxina: es una de las pocas sustancias que pueden afectar directamente a la termorregulación

en el hipotálamo, así como estimular la producción de pirógeno endógeno

Segundo mecanismo

Es la producción de calor superior a la pérdida de calor que lleva a la fiebre, con ejemplos como la intoxicación por salicilatos y la hipertermia maligna

Tercer mecanismo

Pérdida de calor defectuosa

- Contracción muscular (escalofríos y tiritona por contracción del músculo estriado y piel de gallina por contracción de los músculos piloerectores).
- Aumento de la actividad metabólica corporal que genera calor.
- Vasoconstricción de vasos periféricos que disminuye las pérdidas de calor a través de la piel.
- Taquicardia y taquipnea.
- Aumento de la presión arterial.
- Oliguria.
- Cambios conductuales: disminución de la superficie corporal en contacto con el aire para disminuir las pérdidas por conducción y evaporación (posición en ovillo o fetal).

FASE DE ESTADO

Una vez alcanzada la nueva temperatura fijada por el hipotálamo, se establece un nuevo estado de equilibrio entre pérdidas y ganancias de calor muy similar al normal, pero con una temperatura corporal mayor. Es la llamada «fase de estado». En ella, el individuo permanece en situación estable aunque con una temperatura superior a lo habitual. Clínicamente se caracteriza por:

- La temperatura llega a su máximo nivel.
- Los escalofríos disminuyen o cesan.
- Rubicundez facial y corporal.
- Piel caliente y húmeda.
- Sed intensa.
- Mialgias, artralgias, cefalea.
- Ojos brillantes.

FASE DE LISIS

Cuando finaliza la causa del síndrome febril (desaparición de pirógenos), o si se han administrado fármacos antipiréticos, el termostato hipotalámico desciende de nuevo a su temperatura basal y se ponen en marcha mecanismos para bajar la temperatura (termólisis). Es la denominada «fase de lisis», que se caracteriza por:

- Vasodilatación periférica para favorecer la pérdida de calor de la sangre a través de la piel.
- Sensación de calor.
- Sudoración profusa (por cada 1,7 ml de sudor se pierde 1 kcal).
- Descenso de la presión arterial y la frecuencia cardíaca.
- Disminución de la actividad metabólica hepática y muscular.
- Cambios conductuales. Aumento de la superficie corporal en contacto con el aire para aumentar las pérdidas por conducción y conexión.

Consecuencias de la fiebre

La fiebre produce un importante aumento de las demandas de oxígeno (O₂). Por cada grado que aumen-

ta por encima de 37 °C, el consumo de O₂ aumenta un 13% (debido fundamentalmente al incremento de la actividad metabólica hepática y muscular [cuadro 25-2]). Este aumento del consumo de O₂ puede ser perjudicial en enfermos con insuficiencia cardíaca o respiratoria.¹⁷

De acuerdo con la evolución y la duración de la fiebre, esta se clasifica en aguda, prolongada y fiebre de origen desconocido (cuadro 25-3).

Las causas del síndrome febril se resumen en el cuadro 25-4.

Patrones de fiebre

El curso de la fiebre no se debe considerar como una característica de alguna enfermedad e incluso de algún agente infeccioso, pero sí nos puede orientar sobre qué causa la enfermedad (agente etiológico) que está provocando fiebre (fig. 25-2).

FIEBRE INTERMITENTE

Hay ausencia de fiebre por lo menos una vez al día entre los estados febriles. La temperatura asciende después de presentar un escalofrío y desciende rápidamente a la temperatura normal. Está acompañada de sudoración.

La fiebre es persistente y no varía en más de 0,5 °C/día.

FIEBRE RECURRENTE

Caracterizada por períodos de fiebre alta de 1 o más días y períodos afebriles durante por lo menos 1 día entre los episodios febriles.

Hay días de episodios febriles intercalados con uno o más días afebriles.

FIEBRE REMITENTE

Las fluctuaciones de temperatura varían menos que en la intermitente, pero no regresan a cifras normales.

Es persistente y varía en más de 0,5 °C/día.

CUADRO 25-2 EFECTOS DE LA FIEBRE

Protectores

Reducción de la proliferación bacteriana y, en algunos casos, eliminación de bacterias y células infectadas con virus

Inmunitarios

Estimulación de la migración de fagocitos (macrófagos y polimorfonucleares), linfocitos T y fibroblastos, y de la secreción de citocinas
Estimulación de la proliferación de polimorfonucleares, linfocitos, etc.

Estimulación de la producción de proteína C reactiva
Mayor actividad antiviral de los interferones

Hidroelectrolíticos

Pérdida de agua por evaporación
Pérdida de sodio con el sudor

Insuficiencia metabólica

Mayor generación de hidrogeniones en la producción de ATP para generar calor

CUADRO 25-3 TIPOS DE FIEBRE DE ACUERDO CON SU EVOLUCIÓN

Aguda

Fiebre superior a 38,3 °C con menos de 7 días de evolución

Prolongada

Fiebre que persiste por más de 7 días y de la que no se logra identificar la causa tras un estudio de laboratorio inicial

*Definida por Peterdorf y Beeson en 1961.

Fiebre de origen desconocido*

Fiebre de más de 38 °C en varias ocasiones

Duración superior a 2 semanas

Incapacidad de obtener el diagnóstico después de 1 semana de estudio hospitalario

CUADRO 25-4 ETIOLOGÍA DEL SÍNDROME FEBRIL

Infecciones (40%)

Bacterianas

Hongos

Parásitos

Virales

Tuberculosis

Endocarditis

Infección de la vía urinaria

Absceso hepático

Neoplasias (20%)

Benignas

Malignas

Enfermedades del tejido conjuntivo (15%)

Artritis reumatoide

Lupus eritematoso sistémico

Poliarteritis nudosa

Polimiositis

Vasculitis

Poco comunes (20%)

Sarcoidosis

Enfermedad inflamatoria intestinal

Cirrosis hepática

Tromboembolia pulmonar

Hipertiroidismo

Inmunodeficiencia adquirida

Traumatismo

Fármacos

Fiebre por glucosa

Idiopática 5%

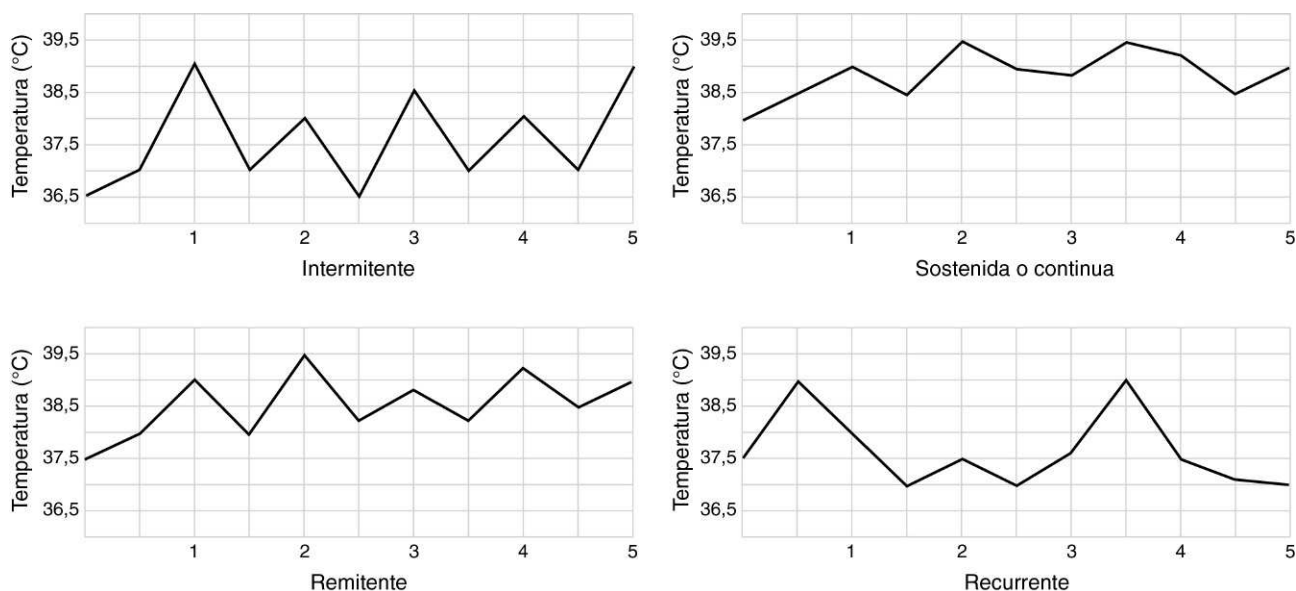


FIGURA 25-2

Patrones de fiebre: intermitente, cuando la temperatura recupera la normalidad por lo menos una vez al día; sostenida o continua, cuando permanece constantemente por encima de lo normal; remitente, cuando no regresa a la normalidad y tiene variaciones pequeñas; recurrente, cuando hay más de 1 día con temperaturas normales entre los episodios febriles.

FIEBRE SOSTENIDA O CONTINUA

Caracterizada por períodos febriles persistentes con variaciones mínimas (menores de 0,5 °C) sin llegar a la normalidad.

Es persistente y varía en menos de 0,5 °C/día.

FIEBRE BIFÁSICA

Una sola enfermedad con dos períodos distintos de variación > 0,5 °C (p. ej., poliomielitis).

Las fiebres bifásicas pueden ser de tres tipos:

1. **Fiebre periódica:** trastornos que se caracterizan por episodios recurrentes de fiebre que no sigue un patrón estrictamente periódico.
2. **Fiebre facticia:** causada por la manipulación inadecuada del termómetro o la inyección de un pirógeno material.
3. **Fiebre cotidiana doble:** la fiebre alcanza el máximo en dos ocasiones en 24 h (artritis inflamatoria).

Hipertermia

Aunque la gran mayoría de los pacientes con temperatura corporal elevada tienen fiebre, hay algunos casos en los que la temperatura elevada representa la hipertermia. Estos incluyen el síndrome de golpe de calor, ciertas enfermedades metabólicas y los efectos de agentes farmacológicos que interfieren en la termorregulación. A diferencia de la fiebre, el ajuste del centro termorregulador durante la hipertermia se mantiene sin cambios en niveles normotérmicos, mientras que aumenta la temperatura del cuerpo de forma incontrolada y se anula la capacidad de perder calor. La exposición al calor exógeno y la producción de calor endógeno son dos mecanismos por los que la hipertermia puede causar peligrosamente altas temperaturas internas.¹⁸⁻²²

Es importante hacer la distinción entre fiebre e hipertermia. La hipertermia puede ser rápidamente fatal, y su tratamiento se diferencia de la fiebre. A pesar del control fisiológico y del comportamiento de la temperatura corporal, puede ocurrir fácilmente la producción de calor excesivo. Por ejemplo, la ropa demasiado gruesa puede ocasionar una temperatura central elevada. La hipertermia es más frecuente en personas que trabajan o realizan ejercicio en ambientes muy calurosos y producen calor más rápido de lo que los mecanismos periféricos pueden perderlo. La hipohidratación es una causa importante de la hipertermia.^{20,23}

Ciertas enfermedades metabólicas tales como el hipertiroidismo pueden dar lugar a elevaciones leves de la temperatura central. Los efectos de algunos agentes farmacológicos (atropina) que interfieren en la termorregulación por la sudoración o el bloqueo de la vasodilatación también pueden elevar la temperatura central. Estos síndromes representan hipertermia porque tienen

lugar en presencia de un punto de ajuste hipotalámico normal. La droga recreativa «éxtasis» (3,4-metilendioxi-metanfetamina) produce la hipertermia, que es debida a la pérdida en la disipación de calor (vasoconstricción) y la producción de calor a través de la disociación de proteínas.³

El diagnóstico de hipertermia se hace a menudo por la historia previa de la exposición al calor o el uso de ciertos medicamentos que interfieren en la termorregulación normal. No hay una manera rápida de diferenciar la temperatura central elevada debida a la fiebre o a la hipertermia. Los acontecimientos inmediatos antes de la aparición de la hipertermia generalmente juegan un papel importante en la determinación de su causa. Sin embargo, el examen físico puede ayudar al clínico en algunas formas de hipertermia; por ejemplo, la piel está caliente pero seca en los síndromes de insolación y en pacientes que toman fármacos que bloquean la sudoración. Los antipiréticos no reducen la temperatura elevada en la hipertermia, mientras que por lo general hay cierta disminución de la temperatura corporal en pacientes con fiebre después de dosis adecuadas de ácido acetilsalicílico o paracetamol.¹⁷

La hipertermia también puede ocurrir cuando ciertos anestésicos producen un rápido desacoplamiento de la fosforilación oxidativa en individuos susceptibles.⁴ Esto se conoce como «hipertermia maligna» y es a menudo fatal. Otra forma de hipertermia se da en pacientes que toman ciertos medicamentos neurolépticos y se llama «síndrome neuroléptico maligno».^{5,6,17}

Otra posible causa de hipertermia es el síndrome de la serotonina, que puede resultar de cualquier combinación de fármacos que tienen el efecto neto de aumentar la neurotransmisión serotoninérgica. El síndrome se asocia clásicamente con la administración simultánea de dos agentes serotoninérgicos, pero puede ocurrir después de la iniciación de un solo fármaco serotoninérgico o el aumento de la dosis de un fármaco serotoninérgico en individuos que son particularmente sensibles a la serotonina.¹⁷⁻²³

Hiperpirexia

«Hiperpirexia» es el término empleado para designar una fiebre extraordinariamente alta (> 41,5 °C), que se puede observar en pacientes con infecciones graves, pero con mayor frecuencia en pacientes con hemorragias del sistema nervioso central. Aunque los antipiréticos reducen la temperatura del cuerpo en la hiperpirexia, se recomiendan las mantas de enfriamiento y una esponja de agua fría para acelerar las pérdidas de calor periféricas. Sin embargo, la refrigeración periférica con mantas de enfriamiento puede ser contraproducente en ausencia de una acción antipirética de los receptores del frío en la piel, pues puede desencadenar vasocons-

tricción reactiva, reduciendo así los mecanismos de pérdida de calor.¹⁷

RESUMEN

La fiebre, una elevación de la temperatura corporal por encima del rango normal para un individuo, es un rasgo característico de la mayoría de las infecciones, pero también se encuentra en un número de enfermedades no infecciosas tales como enfermedades autoinmunitarias y autoinflamatorias.

La temperatura corporal normal es baja por la mañana temprano y alta por la noche, varía 0,5 °C durante el transcurso del día, y está controlada por el centro termorregulador situado en el hipotálamo anterior. Sin embargo, en algunos individuos que se recuperan de una enfermedad febril, esta variación diaria puede ser hasta de 1 °C. Durante una enfermedad febril, las lecturas diarias bajas y altas de temperatura se mantienen, pero en niveles más altos. La capacidad de desarrollar fiebre en los adultos mayores se deteriora, y la temperatura basal en los adultos mayores es menor que en los adultos más jóvenes. Por lo tanto, los pacientes adultos mayores con infecciones graves solo podrán exhibir una fiebre moderada.

Aunque la gran mayoría de los pacientes con la temperatura corporal elevada tienen fiebre, hay algunos casos en los que una temperatura elevada representa hipertermia. Estos incluyen síndromes de calor con accidente cerebrovascular, ciertas enfermedades metabólicas y los efectos de los agentes farmacológicos que interfieren en la termorregulación. Es importante hacer la distinción entre la fiebre y la hipertermia. La hipertermia puede ser rápidamente fatal, y su tratamiento se diferencia del de la fiebre.

«Hiperpirexia» es el término para una fiebre extraordinariamente alta (> 41,5 °C), que se puede observar en los pacientes con infecciones graves, pero más comúnmente se produce en pacientes con hemorragias del sistema nervioso central.

Los pacientes con enfermedades autoinmunitarias tratados con agentes biológicos, como los inhibidores del factor de necrosis tumoral α , tienen mayor riesgo de carecer de una respuesta febril ante infecciones graves e infecciones oportunistas. En estos pacientes, la fiebre de bajo grado puede servir como una señal de advertencia temprana de una infección grave. La temperatura central elevada, sea fiebre o hipertermia, aumenta la demanda de O_2 y puede agravar la insuficiencia cardíaca o la insuficiencia pulmonar preexistente. La gran mayoría de las fiebres se asocian con infecciones autolimitadas,

más comúnmente de origen viral, en las que la causa de la fiebre se identifica fácilmente. La decisión de reducir la fiebre con antipiréticos asume que no hay ningún beneficio diagnóstico en permitir que la fiebre persista. Sin embargo, hay raras situaciones clínicas en las que la observación del patrón de la fiebre puede ser útil para el diagnóstico, sin olvidar que la fiebre en sí misma es un mecanismo de defensa adaptativo que ayuda, en la mayoría de los casos, a eliminar la causa subyacente, sobre todo si es de origen microbiano.

CASO CLÍNICO

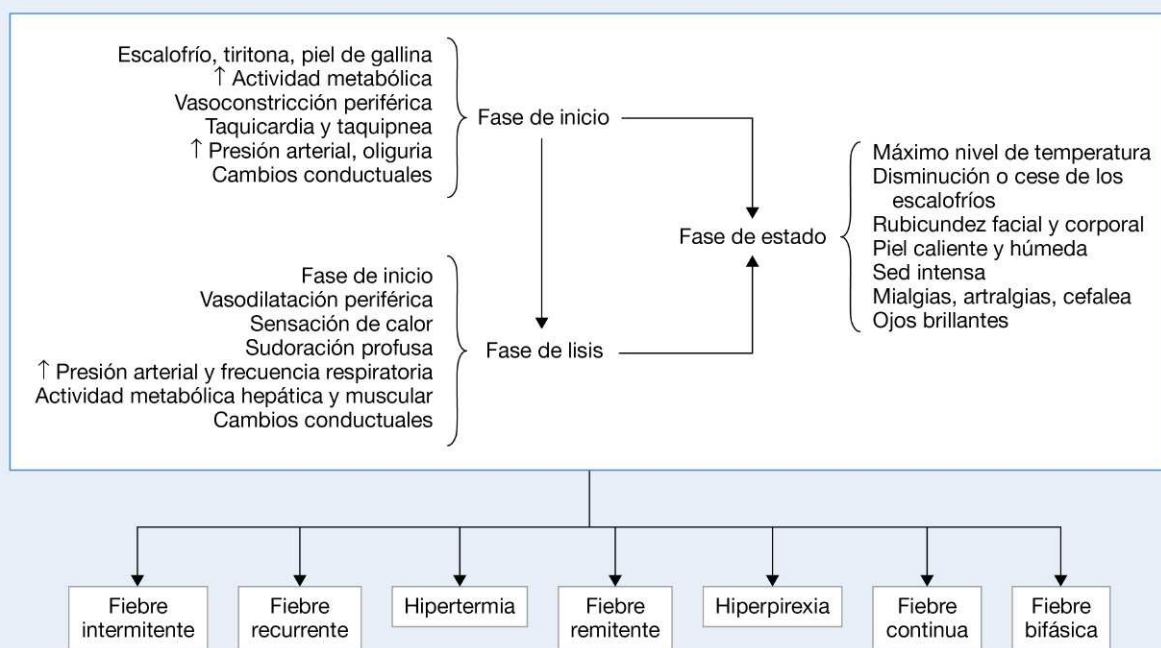
Paciente femenina de 5 años de edad, llevada por su madre al servicio de urgencias por presentar fiebre alta y tos en ocasiones emetizante, sin aparentes datos de dificultad respiratoria, de 2 a 3 semanas de evolución, además de dolor en el hombro derecho. Refiere que hace 1 semana fue llevada al médico y se le diagnosticó un cuadro de infección de las vías respiratorias altas (IVRA) de tipo viral, se le prescribió tratamiento sintomático con una mejoría relativa durante 5 días. Antecedentes personales patológicos: IVRA hace 1 semana. Antecedentes alérgicos: preguntados y negados. Antecedentes personales no patológicos: vive en Nueva York. Inmunizaciones al corriente; se le aplicó vacuna antigripal en la temporada pasada. Acude a una guardería donde hay compañeros enfermos.

Exploración física

Temperatura, 39 °C; frecuencia cardíaca, 152 latidos/min; frecuencia respiratoria, 28 respiraciones/min; presión arterial, 103/62 mmHg; saturación de O_2 , 98%. Paciente consciente, orientada, con facies febril, hidratación regular, faringe hiperémica, con adenopatías cervicales leves, campos pulmonares con ligera hipoventilación apical del lado derecho, sin datos de dificultad respiratoria; el resto de exploración física es normal.

Pruebas complementarias

Biometría hemática completa, velocidad de sedimentación globular: útil para descartar endocarditis, tuberculosis y polimialgia reumática. Examen general de orina/urocultivo. Patrón específico de fiebre. Las pruebas analíticas obtenidas en el ingreso mostraron un recuento de leucocitos de 19.000, con un diferencial de 70% de neutrófilos, 22% de linfocitos y 8% de monocitos. En el ingreso, su nivel de hemoglobina fue de 9,3 g/dl (93 g/l) y el recuento de plaquetas fue de 67.200. Su velocidad de sedimentación globular fue de 100 mm/h. Se solicitó telerradiografía de tórax. La tomografía computarizada de tórax muestra una lesión multilocular quística, con nivel hidroaéreo de 7 × 7 × 6 cm. Se establece el diagnóstico de absceso pulmonar derecho.



MAPA CONCEPTUAL

Principales tipos y características de la fiebre.

Bibliografía

- Young PJ, Saxena M, Beasley R, et al. Early peak temperature and mortality in critically ill patients with or without infection. *Intensive Care Med* 2012. [Epub ahead of print.]
- Lee BH, Inui D, Suh, et al. Association of body temperature and antipyretic treatments with mortality of critically ill patients with and without sepsis: multi-centered prospective observational study. *Crit Care* 2012;16:R33.
- Bota DP, Ferreira FL, Melot C, Vincent JL. Body temperature alterations in the critically ill. *Intensive Care Med* 2004;30:811-6.
- Aronoff DM, Neilson EG. Antipyretics: mechanisms of action and clinical use in fever suppression. *Am J Med* 2001;111:304-15.
- Hasday JD, Fairchild KD, Shanholtz C. The role of fever in the infected host. *Microbes Infect* 2000;2:1891-904.
- Romanovsky AA, Almeida MC, Aronoff DM, et al. Fever and hypothermia in systemic inflammation: recent discoveries and revisions. *Front Biosci* 2005;10:2193-216.
- Schortgen F. Fever in sepsis. *Minerva Anestesiologica* 2012;78:1254-64.
- Walter EJ, Hanna-Jumma S, Carraretto M, Forni L. The pathophysiological basis and consequences of fever. *Crit Care* 2016;20:200.
- Silbernagl S, Despopoulos A. *Fisiología. Texto y Atlas*. 7.ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2009.
- Liang SY. Sepsis and Other Infectious Disease Emergencies in the Elderly. *Emerg Med Clin N Am* 2016;34(2016):501-22.
- Porat R, Dinarello ChA. Pathophysiology and treatment of fever in adults. *UpToDate* 2014. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-and-treatment-of-fever-in-adults> [consultado el 15 de mayo de 2015].
- Schortgen F. Fever in sepsis. *Minerva Anestesiologica* 2012;78(11):1254-64.
- Gomez CR. Disorders of body temperature. En: Biller J, Ferro J, eds. *Handbook of Clinical Neurology*. Filadelfia: Elsevier; 2014. p. 947-57.
- Silbernagl S, Lang F. *Fisiopatología. Texto y Atlas*. 3.ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010.
- Dinarello CA. Infection, fever, and exogenous and endogenous pyrogens: some concepts have changed. *J Endotoxin Res* 2004;10(4):201-22.
- Kluger MJ, Kozak W, Conn CA, Leon LR, Soszynski D. The adaptive value of fever. *Infect Dis Clin North Am* 1996;10:1-20.
- Roth J, Rummel C, Barth SW, Gerstberger R, Hubschle T. Molecular aspects of fever and hyperthermia. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009;29:229-45.
- Tulapurkar ME, Almutairy EA, Shah NG, He JR, Puche AC, Shapiro P, et al. Febrile-range hyperthermia modifies endothelial and neutrophilic functions to promote extravasation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2012;46(6):807-14.
- Gupta A, Cooper ZA, Tulapurkar ME, et al. Toll-like receptor agonists and febrile range hyperthermia synergize to induce heat shock protein 70 expression and extracellular release. *J Biol Chem* 2013;288:2756-66.
- Jurkat-Rott K, McCarthy T, Lehmann-Horn F. Genetics and pathogenesis of malignant hyperthermia. *Muscle Nerve* 2000;23(1):4-17.
- Singh IS, Hasday JD. Fever, hyperthermia and heat shock response. *Int J Hyperthermia* 2013;29(5):423-35.
- Lipke AB, Matute-Bello G, Herrero R, et al. Febrile-range hyperthermia augments lipopolysaccharide-induced lung injury by a mechanism of enhanced alveolar epithelial apoptosis. *J Immunol* 2010;184:3801-13.
- Franco Cuadrado F, Hyland Bruno J, Schwartz MD. Fever: Friend or Foe? *The NYU Langone on line Journal of Medicine* 2013. Disponible en: <http://www.clinicalcorrelations.org/?p=7041> [consultado en diciembre de 2016].

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

Marcelo Heron Petri

INTRODUCCIÓN

La sepsis es una entidad cada vez más común que se caracteriza por la presencia de alteraciones hemodinámicas, disminución de la oxigenación tisular y mal funcionamiento orgánico como resultado de la interacción del huésped con una noxa (principalmente microorganismos invasores). A pesar de los avances tecnológicos y de una mejor comprensión de esta entidad, la sepsis continúa siendo una causa dominante de morbilidad, especialmente en pacientes hospitalizados.

CONCEPTO

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS, *systemic inflammatory response syndrome*) se describe como la respuesta clínica a un proceso inflamatorio severo, con la presencia de al menos dos de los siguientes criterios para el diagnóstico:^{1,2}

- Temperatura corporal > 38 o < 36 °C.
- Frecuencia cardíaca > 90 latidos/min.
- Frecuencia respiratoria > 20 respiraciones/min; o presión parcial de dióxido de carbono < 32 mmHg.
- Leucocitosis (> 12.000 células/mm³) o leucopenia (< 4.000 células/mm³).

Para una mejor comprensión de la respuesta inflamatoria sistémica, a continuación se definirán algunos conceptos de manera muy concisa:³

- **Bacteriemia:** se refiere a la presencia de bacterias en la sangre, confirmada con cultivos.
- **Septicemia:** implica bacteriemia, con manifestaciones clínicas significativas. Este término ambiguo se usa cada vez con menor frecuencia.
- **Sepsis:** evidencia de infección con SIRS.
- **Síndrome séptico:** evidencia clínica de infección con una respuesta lo suficientemente adversa para producir daño orgánico. Sinónimo de sepsis.
- **Choque séptico:** sepsis con estado de choque evidenciado por una hipotensión sistólica documentada

menor de 90 mmHg o una disminución de la presión arterial media por debajo de 40 mmHg.

- **SIRS:** respuesta inflamatoria intensa y sistémica que trae como consecuencia la liberación descontrolada de mediadores, que pueden causar daño hístico, insuficiencia múltiple de órganos también llamada «insuficiencia orgánica múltiple» y que se acompaña de una gran mortalidad (30%). A diferencia de la sepsis, puede ser causado por una infección o por otro tipo de lesión (quemaduras, traumatismos, pancreatitis, choque)¹⁻⁴ (fig. 26-1).

Estas reacciones son llevadas a cabo por mediadores inflamatorios, los cuales son sustancias químicas inducidas localmente ante la acción de estímulos inflamatorios. Se derivan de la acción de estos estímulos sobre el plasma y las células y son los responsables de los cambios vasculares de la inflamación.³

A partir de la conferencia de consenso celebrada en 1991, el término «sepsis» pasó a ser sinónimo del SRIS debido a una infección.⁵

BASES ANATOMOFISIOLÓGICAS

Mediadores celulares

MEDIADORES PREFORMADOS (PRIMARIOS)

Son los primeros en liberarse en la inflamación, y están contenidos en los gránulos de los mastocitos. Se dividen en:⁶

- **Aminas vasoactivas:** histamina, esta induce un aumento de la permeabilidad vascular; la secreción de moco en glándulas nasales, bronquiales y gástricas, y produce la contracción del músculo liso.
- **Enzimas:** quimasa, tripsina y varias hidrolasas ácidas, las cuales producen lesión tisular, generando cininas y componentes del complemento.
- **Proteoglucanos:** la que más destaca es la heparina, la cual tiene un efecto anticoagulante.

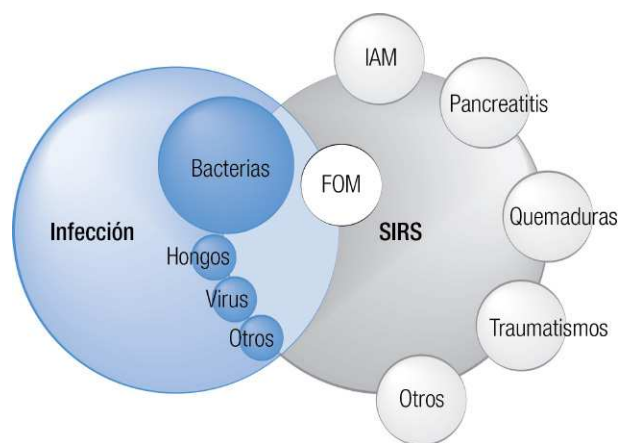


FIGURA 26-1

Causas y consecuencias del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). La causa más frecuente de SIRS son las infecciones, principalmente bacterianas, pero otras patologías también pueden conducir a SIRS, sobre todo afecciones en las que el proceso de tipo inflamatorio es central, como el infarto agudo de miocardio (IAM), la pancreatitis, las quemaduras, los traumatismos, etc. Una parte de los pacientes con SIRS, sea de origen infeccioso o no, pueden desarrollar falla orgánica múltiple (FOM). (Adaptado de Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest 1992;101:1644-55.)

264

- **Citocinas:** también llamadas «citoquinas»; son antígenos solubles, no específicos, generados por monocitos, linfocitos u otros tipos celulares, que actúan como mediadores de la respuesta inflamatoria.

MEDIADORES LIPÍDICOS (SECUNDARIOS)

Son resultado de reacciones secuenciales en las membranas de mastocitos que llevan a la activación de la fosfolipasa A_2 , que actúa sobre fosfolípidos dando como resultado la producción de ácido araquidónico (AA), cuyos productos son (tabla 26-1):^{2,3,5,6}

- **Leucotrienos:** producidos por la vía de la 5-lipo-oxigenasa (fig. 26-2), de los cuales el leucotrieno C_4 y el D_4 son los agentes vasoactivos y espasmogénicos más potentes, en proporción, varios miles de veces más que la histamina. El leucotrieno B_4 se caracteriza por su función quimiotáctica con los neutrófilos, los eosinófilos y los monocitos.
- **Prostaglandina D_2 :** producida por la vía de la ciclo-oxigenasa. Esta produce un intenso broncoespasmo y un aumento en la secreción de moco.
- **Factor activador plaquetario:** produce agregación plaquetaria, liberación de histamina, broncoespasmo, aumento de la permeabilidad vascular y vasodilatación. Es producido por algunas clases de mastocitos. Además, se ha descubierto que en concentraciones elevadas puede tener actividad antiinflamatoria.
- **Otros:** prostaciclina, tromboxano A_2 , lipoxina A_4 , lipoxina B_4 , factores de crecimiento, radicales libres (RL) de oxígeno.

TABLA 26-1 Metabolitos lipídicos o secundarios del proceso inflamatorio y sus efectos

Metabolito	Efecto
TxA_2 ; endoperóxidos; LTC_4 , LTD_4 , LTE_4	Vasoconstricción
PGE_1 , PGE_2 , PGD_2	Vasodilatación
LTC_4 , LTD_4 , LTE_4	↑ Permeabilidad
LTB_4 , HPETE	Quimiotaxis

HPETE, ácido hidroxiperoxiicoisatetraenoico; LT, leucotrieno; PG, prostaglandina; TxA_2 , tromboxano A_2 .

Mediadores plasmáticos

SISTEMA DE CININAS

Las cininas son potentes vasodilatadoras. Esta dilatación se ejerce principalmente sobre las arteriolas (receptor B_2) en la circulación muscular esquelética, renal, cutánea, esplácnica, coronaria y cerebral, mientras que en las grandes arterias de conducción y las grandes venas se produce contracción (receptor B_1). Las cininas producen también relajación de vénulas (receptor B_2). La dilatación de los vasos de resistencia implica un descenso de la presión arterial sistémica y taquicardia refleja (no hay estimulación cardíaca directa). Las cininas —junto con otros mediadores— se han implicado en el ajuste circulatorio (p. ej., el cierre del *ductus arteriosus* y la vasoconstricción umbilical) del recién nacido. La relajación del músculo liso vascular por cininas (receptor B_2) es dependiente, es decir, implica la liberación del factor relajante endotelial (v. capítulos 19 y 20) y prostanoides.

En la microcirculación (capilares y vénulas poscapilares), las cininas aumentan la permeabilidad vascular (receptores B_2) por contracción de células endoteliales y producen edema. Los efectos de las cininas sobre el músculo liso extravascular varían según la especie. En la especie humana, producen broncoconstricción, sobre todo en los asmáticos. Existen datos que indican la implicación de las cininas en la regulación del metabolismo glúcido en el músculo estriado. Las cininas estimulan intensamente las terminaciones nerviosas sensoriales (receptores B_2), donde producen despolarización; por consiguiente, causan dolor y evocan reflejos nociceptivos. Existen también receptores de bradicinina en los ganglios sensoriales y la médula espinal. La activación de receptores de cininas en el túbulo colector incrementa el transporte electrogénico de Cl^- . A su vez, la aldosterona aumenta la concentración de calicreína en el riñón. Estas acciones sugieren un papel de las cininas en la regulación local de la función renal. A pesar de sus acciones vasculares y sobre el equilibrio hidroelectrolítico, no está aclarado el papel de las cininas en la homeostasis de la presión arterial. En cambio, aunque mal conocido, parece evidente que desempeñan un papel en la nocicepción y la inflamación. Numerosos datos experimentales sugieren la implicación de las cininas en la rinitis (alergia e infección por rinovirus), el

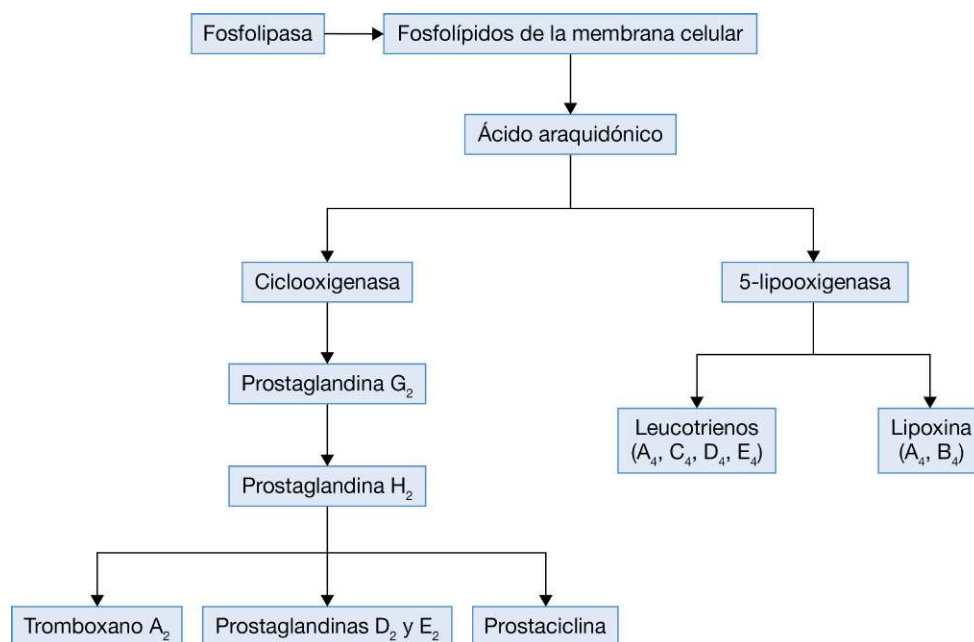


FIGURA 26-2

Vía de la 5-lipooxigenasa y la ciclooxigenasa, las cuales son activadas por el desencadenante, que es el ácido araquidónico (AA).

angioedema hereditario (en el que se ha descrito un déficit del inhibidor del primer componente activado del complemento), la gota (inflamación por depósitos de uratos) y el choque endotóxico. El hallazgo de que la cininasa II (endopeptidasa neutra 24.11) es idéntica al antígeno de la leucemia linfoblástica aguda común añade una nueva dimensión al papel de las cininas en la patología.¹⁻⁹

Formación de cininas

Son péptidos derivados de los cininógenos (α_2 -globulinas de síntesis principalmente hepática) por la acción de las calicreínas (serina proteasas específicas). Existe un cininógeno de alto (110 kDa, plasmático) y otro de bajo (70 kDa, tisular) peso molecular. También existen dos tipos de calicreína, la plasmática (36 kDa) y la tisular (páncreas, riñón, glándula salival, etc.) de menor tamaño molecular (29 kDa). La calicreína plasmática actúa sobre el cininógeno de alto peso molecular para producir el nonapéptido bradisinina. La calicreína tisular puede actuar sobre los cininógenos de alto y bajo tamaño molecular, dando lugar al decapeptido calidina o Lys-bradisinina. La actividad de la calicreína surge por la acción de proteasas sobre precalicreínas inactivas. La precalicreína plasmática circula formando un complejo 1:1 con su sustrato, el cininógeno de alto peso molecular. La proteasa que activa la precalicreína plasmática es el factor Hageman. A su vez, este factor se activa por contacto con superficies moleculares cargadas negativamente (p. ej., colágeno, lipopolisacáridos (LPS) bacterianos, heparina, productos plaquetarios y depósito de uratos). También la calicreína puede activar el factor Hageman, cerrando así un mecanismo de retroalimentación. No se ha identificado la proteasa que activa la precalicreína tisular. El

mecanismo promotor de la cascada de las cininas a su vez está vinculado a otros procesos biológicos. Así, el factor Hageman es un componente de la coagulación intrínseca (factor XII), y la calicreína puede activar la cascada del complemento y la fibrinólisis al convertir el plasminógeno en plasmina. La formación de cininas está controlada por varios sistemas. El primero está constituido por los inhibidores plasmáticos de proteasas; los mejor conocidos son la α_2 -macroglobulina, el inhibidor del primer componente activado del complemento y la α_1 -antitripsina. Este último es también importante en la inhibición de la calicreína tisular.³⁻⁷

Otros mediadores

- Sistema de coagulación.
- Sistema del complemento.

FISIOPATOLOGÍA

Es bien conocido que este síndrome tiene múltiples etiologías o desencadenantes de la respuesta inflamatoria sistémica; a continuación, se describirán los más importantes en su proceso fisiopatológico.

Citocinas

Bajo condiciones normales, mínimas cantidades de una citocina son suficientes para mediar la respuesta inflamatoria. Entre las citocinas más importantes por sus repercusiones en la inflamación están el factor de necrosis tumoral (TNF), la interleucina 1 (IL-1) y la IL-6. Las citocinas actúan dentro de la compleja red de

mediadores e interactúan con el sistema neuroendocrino. Cuando esto se hace de forma desordenada, se establece el SIRS expresado fisiopatológicamente como la disminución del tono vascular, la agregación plaquetaria y la acción procoagulante, la generación de RL de oxígeno, y se manifiesta clínicamente como hipotensión, taquicardia, fiebre, coagulación intravascular diseminada y anomalías electrolíticas.^{2,3}

Las citocinas, conjuntamente con otros mediadores, desregulados pueden provocar una evolución desfavorable en el paciente (fig. 26-3).

Otro proceso influenciado por las citocinas es el aumento de la proteína amiloide A sérica (SAA) mediado por la IL-6, una citocina proinflamatoria. La SAA es una proteína de la familia de las apolipoproteínas que se asocia a las HDL, producida principalmente en el hígado, aunque su producción se puede detectar en otros tejidos; su presencia indica un proceso inflamatorio. Sus principales funciones son:⁸

- Transporte de colesterol hacia el hígado para su excreción en la bilis.
- Reclutamiento de células inmunitarias hacia los tejidos afectados.
- Principalmente monocitos, polimorfonucleares (PMN), linfocitos T y mastocitos. Tiene un rol parecido al de una citocina.
- Inducción de enzimas que degradan la matriz extracelular.
 - Colagenasa, estromelisin, metaloproteínasa (cuya función es iniciar procesos de reparación posterior al daño tisular).

Su producción es inducida por el TNF, la IL-1 y la IL-6, principalmente por esta última. Además de las citocinas, la inflamación está mediada por proteínas de fase aguda, que son producidas principalmente en el hígado por los hepatocitos; estas proteínas principalmente son la proteína C reactiva (PCR), el fibrinógeno (aumenta la velocidad de sedimentación) y, por último, la SAA, cuyas características se han mencionado anteriormente, y que está asociada a un componente de las lipoproteínas de alta densidad (HDL); por tanto, el aumento de la producción de la SAA disminuye la disponibilidad del componente necesario para las HDL, esto lleva a un aumento de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), lo que incrementa la posibilidad de un episodio coronario debido a la formación de esclerosis en las arterias.^{7,8}

Ácido araquidónico

El AA está implicado en múltiples procesos fisiológicos y patológicos, principalmente la inflamación. Este no está de manera libre en las células, se encuentra esterificado en los fosfolípidos de la membrana celular, y se libera por la acción de las lipasas, activadas por la respuesta a la lesión celular o por otros mediadores como el complemento; al ser liberado el AA de la membrana se activan las vías anteriormente mencionadas.

El papel de estos metabolitos del AA es fundamental en el SIRS, toda vez que son los responsables de la agregación plaquetaria y del aumento de la permeabilidad vascular y otras alteraciones que se expresan a continuación.⁹⁻¹¹

Endotelio

La vasculatura es un sistema de conductos encargado de hacer llegar la sangre a todas las células del organismo. Hasta nuestros días, la concepción sobre el endotelio ha sufrido modificaciones tan cruciales que hoy representa un órgano complejo, no solo de recubrimiento, sino con gran actividad endocrina, paracrina y autocrina, que sintetiza una variedad de mediadores que, al interactuar con otros elementos celulares, se constituyen como el pilar fisiopatológico del SIRS.

Se estima que la superficie total de este órgano equivale a ocho canchas de tenis y su peso aproximado es de entre 1 y 1,5 kg.

El endotelio desempeña las siguientes funciones:

- Contribuye al metabolismo de sustancias vasoactivas como la bradicinina, mediadores inflamatorios como el factor activador plaquetario y factores hemostáticos como la trombina.
- Libera sustancias vasoconstrictoras como el tromboxano, endotelinas y aniones superóxido, así como sustancias vasodilatadoras, como la prostaciclina y el óxido nítrico (NO).
- Libera sustancias procoagulantes y anticoagulantes.

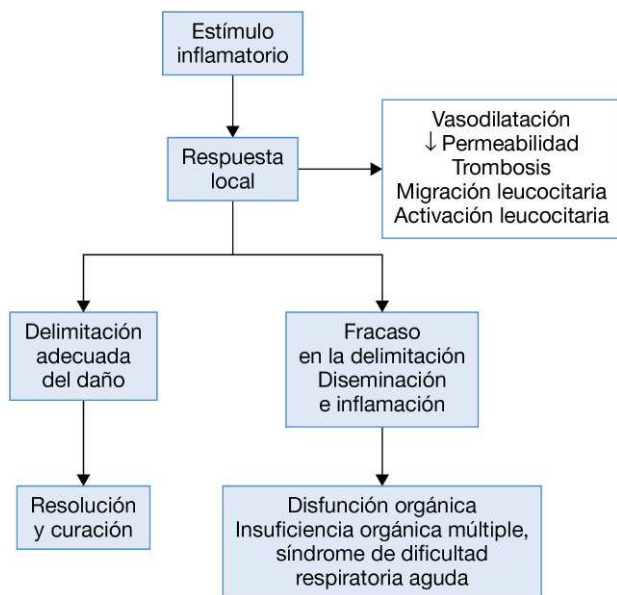


FIGURA 26-3

Progresión del estímulo inflamatorio, que puede resolverse con éxito; en cambio, si la contención localizada de la inflamación falla, puede desencadenar insuficiencia orgánica múltiple, y esta a su vez podría ocasionar, por ejemplo, síndrome de dificultad respiratoria aguda.

CUADRO 26-1 EFECTOS BENEFICIOSOS Y ADVERSOS DEL ÓXIDO NÍTRICO**Efectos beneficiosos**

Citotoxicidad
 Actividad contra microorganismos
 Mantenimiento del flujo esplácnico
 Contrarrestar vasoconstrictores
 Preservación del hepatocito
 Preservación del eritrocito
 Antiagregante plaquetario
 Impedir la activación leucocitaria

Efectos adversos

Hipotensión
 Depresión miocárdica
 Lesión endotelial
 Daño hístico difuso
 Bloqueo de la cadena respiratoria
 Alteraciones en el ADN
 Insuficiencia orgánica múltiple

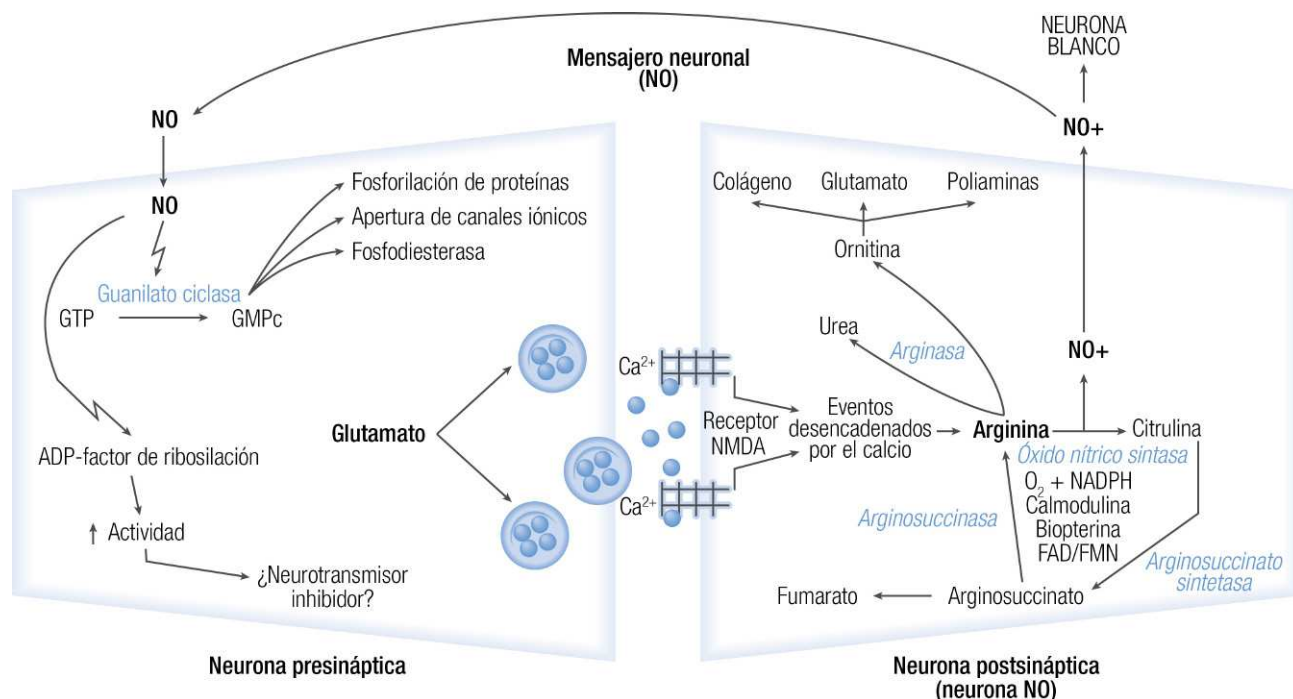
El NO puede ser tanto beneficioso como perjudicial en el choque séptico, por esta razón revisaremos los efectos beneficiosos y los adversos ([cuadro 26-1](#)).⁹

Por la variedad de sus funciones se comprenderá fácilmente la importancia de este órgano en la regulación de la microcirculación.

Entre todas las sustancias que el endotelio produce y libera, es el NO el que ha despertado mayor interés. Su

estructura es simple y su función es compleja, implicada en los mecanismos de defensa del organismo, la neurotransmisión y la regulación del sistema cardiovascular, mantiene en condiciones fisiológicas un tono vasodilatador en el sistema vascular. El NO es sintetizado a partir de la L-arginina por la acción de la NO sintasa. Su formación se describe en la [figura 26-4](#).

En el SIRS, varias citocinas y endotoxinas (sepsis), como el TNF, la IL-1 y el interferón γ , incrementan la acción

**FIGURA 26-4**

Cascada de eventos que intervienen en la formación de óxido nítrico (NO) y el potencial de acción subsiguiente del NO. La activación mediada por glutamato del *N*-metil-D-aspartato (NMDA), en última instancia, conduce a un afluencia de Ca^{2+} , que se une a la calmodulina y activa la óxido nítrico sintasa (NOS), convirtiendo oxígeno y arginina en citrulina y NO. La NOS es dependiente de la enzima nicotinamida adenina dinucleótido, forma reducida, (NADPH) y también utiliza flavina adenina dinucleótido (FAD) y flavina mononucleótido (FMN), así como biopterina. Debido a los papeles de la arginina y la ornitina en el ciclo del ácido úrico, trastornos en este ciclo podrían afectar a la disposición del NO y viceversa. La ornitina transcarbamilasa, que cataliza la formación de citrulina a partir de fosfato de carbamilo y ornitina, está ausente en el tejido nervioso. Por lo tanto, probablemente las funciones del NO dentro del ciclo de la urea sean para generar citrulina. Una vez formado el NO, se difunde libremente para ejercer una variedad de funciones. Puede actuar como una neurotoxina en las neuronas diana (v. [fig. 26-5](#)) o puede actuar como un mensajero neuronal. El NO activa la guanilato ciclasa dependiente de hemo soluble para formar 5-monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), que puede inducir una variedad de funciones, incluida la fosforilación de proteínas abriendo canales de cationes y la actividad de la fosfodiesterasa. El NO también puede activar difosfato de adenosina (ADP) ribosiltransferasa, que puede estar involucrada en la liberación de neurotransmisores. Por último, el NO puede actuar como transmisor retrógrado para inducir la potenciación a largo plazo.

de la NO sintasa, lo que aumenta la producción de NO, hecho que explicaría la vasodilatación tan difícil de revertir aún con altas dosis de aminas vasoconstrictoras.

El NO tiene dos formas: la reducida y la oxidada. Su acción sobre el organismo es diferente. La forma reducida (NO^-), u NO, es muy lesiva (puede llegar a causar neurotoxicidad, proceso que se describe en la [figura 26-5](#)), reacciona con el radical anión superóxido (O_2^-) y forma el radical tóxico peroxinitrito (ONOO^-); la forma oxidada (NO^+), o *ion nitrosonium*, se considera protectora.^{3,9}

Retomando el tema de las implicaciones del endotelio en el SIRS, como ya se ha mencionado, hay múltiples factores que causan respuesta sobre el endotelio, causando vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular, la cual lleva a un estado de choque e hipotensión. Estos factores se describen gráficamente en la [figura 26-6](#).

Adhesión molecular

Entre las diversas funciones del endotelio ha llamado la atención su capacidad para la activación leucocitaria y para interactuar con estas células. Las endotoxinas, las citocinas TNF e IL-1, ejercen una poderosa influencia en la adhesión molecular. La relación entre las células de la inflamación se demuestra por el hecho de que el TNF solo puede inducir la degranulación de neutrófilos solo si la adhesión molecular está presente, y lo hace de tres formas:⁹⁻¹⁴

1. Varias inmunoglobulinas que inducen el antígeno del receptor específico de los linfocitos T y B y la molécula 1 de adhesión intercelular (ICAM-1).
2. Las selectinas que interactúan con neutrófilos y linfocitos como la molécula 1 de adhesión leucocito-célula endotelial (ELAM-1) que es inducida por la IL-1, de 3 a 8 h después de la inyección de endotoxina.
3. Las integrinas que interfieren en la activación leucocitaria, plaquetaria, y la migración celular.

Polimorfonucleares

Ante la presencia de endotoxinas en la circulación, se produce un dramático descenso de PMN circulantes, probablemente por la activación y la migración fuera del lecho vascular. Los PMN pueden ser activados por:¹⁴⁻¹⁷

- Endotoxinas.
- Productos derivados de macrófago.
- Vía alternativa del complemento que inicia la formación de agregados y aumenta la adhesividad del endotelio microvascular.

Las selectinas desempeñan un papel importante en la localización inicial de los PMN hacia el tejido inflamado. Las integrinas coordinan la unión de las células a proteínas extracelulares con la resultante alteración en el citoesqueleto, esto hace que los PMN cambien su forma, motilidad y respuesta fagocítica. Los PMN son parte importante de la red de los mediadores y elementos celulares del SIRS que interactúan con ellos.

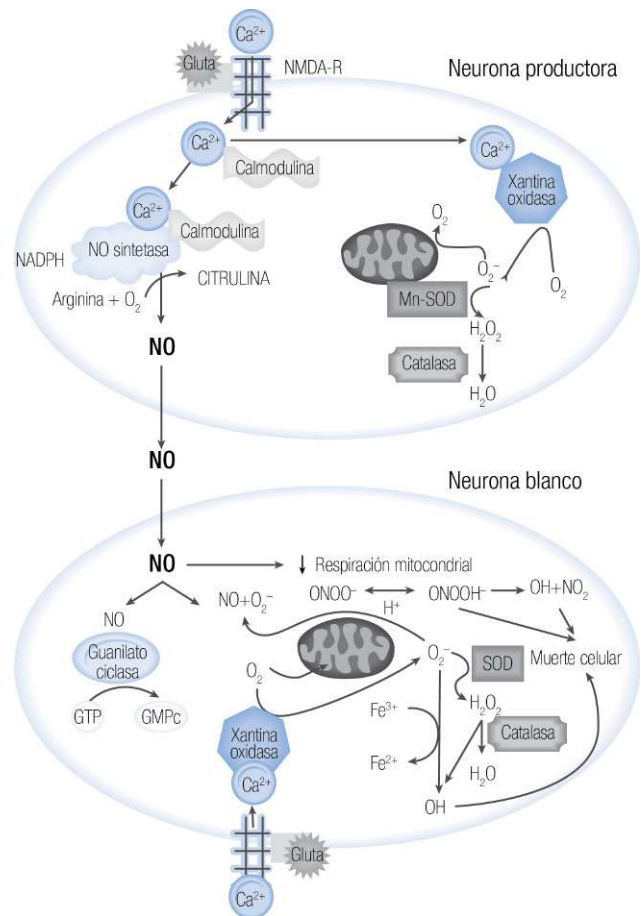
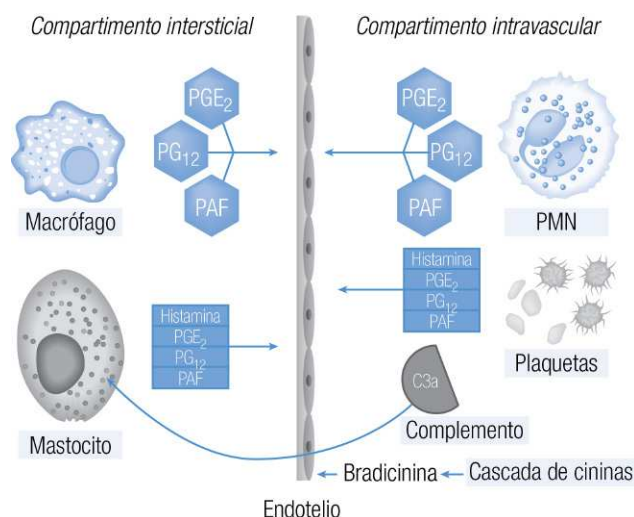


FIGURA 26-5

Óxido nítrico (NO) como una neurotoxina. El NO excesivo se forma sobre la estimulación del glutamato sostenida de los receptores de *N*-metil-D-aspartato (NMDA-R). El NO se difunde libremente a las neuronas diana adyacentes donde se combina con el anión superóxido (O_2^-) producido por las mitocondrias y xantina oxidasa para producir el anión peroxinitrito (ONOO^-), que es un oxidante muy potente. El ONOO^- también es protonado y se descompone en el hidroxilo (OH) de radicales libres (RL) y el dióxido de nitrógeno (NO_2) de RL, que son potentes activadores de la peroxidación lipídica. El NO también puede funcionar directamente como una toxina, mediante la inhibición de la respiración mitocondrial mediada por la inhibición de enzimas que contienen hierro-azufre; la vía del peroxinitrito puede ser la principal vía de la muerte celular. La superóxido dismutasa (SOD) atenúa la neurotoxicidad por NMDA. Las neuronas productoras de óxido nítrico sintasa (NOS) funcionan como «neuronas asesinas» y poseen «factores» que les permiten sobrevivir en un ambiente rico en NO. La porción diaforasa de la enzima puede tener un papel protector. Además, estas neuronas enriquecen la superóxido dismutasa con manganeso (Mn-SOD), lo que podría impedir la formación del anión peroxinitrito, permitiendo así que estas células puedan sobrevivir.

Radicales libres

Un RL es definido como cualquier elemento capaz de tener existencia independiente con uno o más electrones impares. La reactividad química de un RL depende de su estructura. El más reactivo es el radical hidroxilo. El daño ocasionado por la capacidad de los RL para destruir los lípidos de la membrana celular se llama «peroxidación

**FIGURA 26-6**

Mediadores de la vasodilatación durante la inflamación que actúan en el espacio intersticial y en el espacio intravascular, así como las células que participan.

lipídica», como consecuencia de ello se puede liberar el AA, y sus metabolitos pueden ocasionar efectos deletéreos como parte del SIRS.^{10,11}

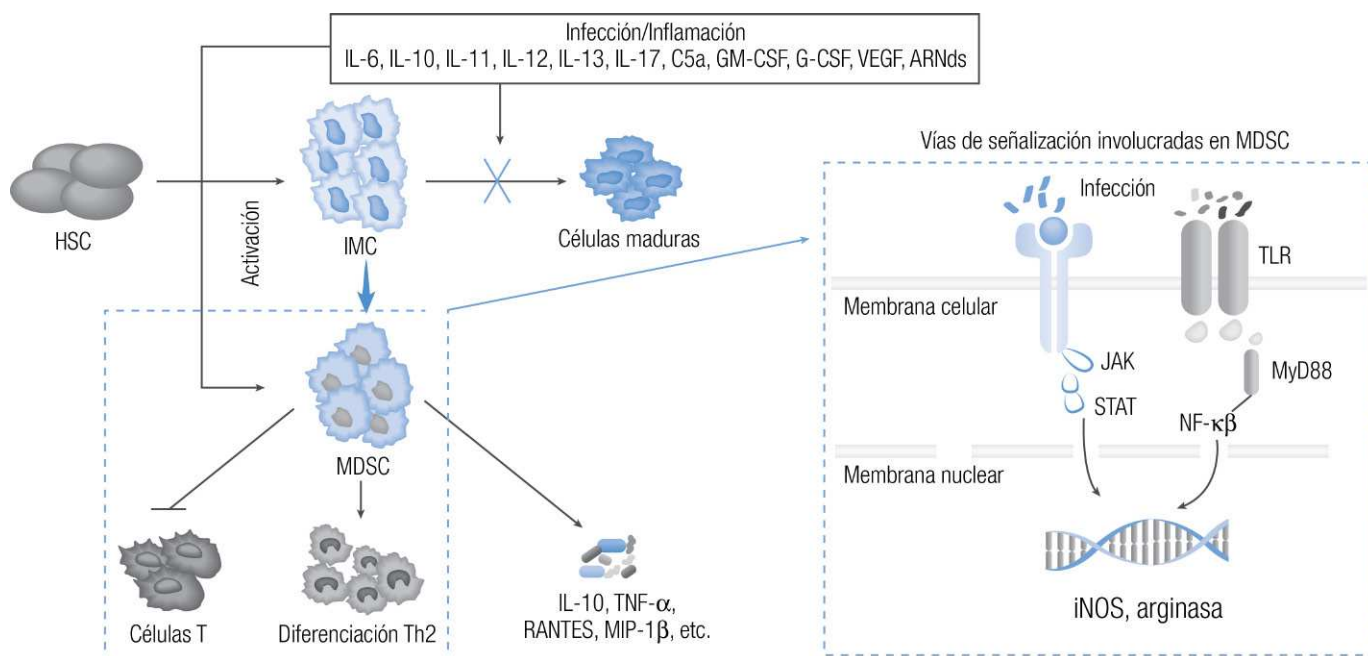
Células supresoras de derivación mieloide

Estas células tienen la capacidad de suprimir los antígenos específicos CD8⁺ y CD4⁺ en la activación de células T, muchos estudios han demostrado que las células supre-

soras de derivación mieloide (MDSC, *myeloid-derived suppressor cells*) aumentan en gran medida en la sepsis¹² (fig. 26-7).

PROCESO DE ACTIVACIÓN Y MECANISMOS DE LAS CÉLULAS SUPRESORAS DERIVADAS DE LA MÉDULA

En los individuos sanos, las células mieloides inmaduras (IMC) son generadas en la médula ósea y rápidamente diferenciadas en granulocitos maduros, macrófagos o células dendríticas. En condiciones sépticas, los factores inflamatorios, como IL-6, IL-10, IL-12, factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), ARN bicatenario (ARNds), interferón γ (IFN- γ), factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) se elevan, evitando la diferenciación de las IMC en células mieloides maduras. En la sepsis, la expansión de las MDSC es regulada por muchos factores, y estos factores desencadenan muchas diferentes vías de señalización. El GM-CSF y el IFN- γ tienen el potencial de inducir a los receptores de tipo *toll* (TLR) mediados por la señalización del gen de respuesta primaria de diferenciación mieloide 88 (MyD88), el G-CSF, y su receptor inicia la señalización del transductor de señal Janus cinasa y la activación de la vía STAT. La función más importante de las MDSC es inhibir la respuesta inmunitaria suprimiendo la proliferación y la activación de las células T. Se ha demostrado que las MDSC median su efecto en los linfocitos T en el cáncer a través de contacto directo y/o a través de la combinación de múltiples mediadores mayores tales como el inductor de NO sintasa, la arginasa 1, especies reactivas

**FIGURA 26-7**

Principales vías de señalización para la activación, proliferación y diferenciación de las células madre de la médula ósea (HSC) en respuesta a diversas citocinas inflamatorias. (Adaptado de Lai D, Qin Ch, Shu O. *Myeloid-Derived Suppressor Cells in Sepsis*. *Biomed Res Int* 2014;2014:598654.)

de oxígeno, el factor de crecimiento transformante β , la IL-10, el regulador de células T (T_{reg}) y los macrófagos (v. fig. 26-7).¹⁴⁻¹⁹

Caspasas

La inflamación y la apoptosis son dos de las áreas más estudiadas en la patogénesis de la sepsis. Existe evidencia que demuestra que la apoptosis de los organismos superiores es ejecutada por una familia de proteasas de cisteína, también conocidas como «caspasas», que se escinden en un residuo aspartato, para dar origen a sustratos activos. Las caspasas tienen principalmente la función de apoptosis, inflamación, piroptosis y necroptosis. También se encontró otro miembro de la familia de las caspasas, en particular la enzima convertidora de IL-1 β (también conocida como «caspasa 1») involucrada en el proceso inflamatorio (tabla 26-2). Durante las fases iniciales de la sepsis, hay una vigorosa inducción innata del sistema inmunitario que puede ocasionar una producción exagerada de citocinas proinflamatorias, quimiocinas y otros mediadores inflamatorios. Por el contrario, algunos pacientes pueden proceder a un estado de inmunosupresión, que es caracterizada por una gran pérdida de células inmunitarias reactivas así como la inducción de tolerancia. Este último proceso se denomina «síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria». Desde la inflamación inicial hasta la inmunosupresión, debido a la característica apoptosis celular excesiva en la sepsis, vale la pena reconsiderar la importancia de las caspasas en ambos eventos. Además, tanto los inhibidores como las deficiencias de caspasas brindan un mejor pronóstico, aumentando la supervivencia, y un mejor resultado de la sepsis.¹³

FUNCIONES DE LAS CASPASAS

Apoptosis

Las caspasas son esenciales para la apoptosis, mediante dos vías diferentes. La vía extrínseca de la apoptosis es activada mediante la unión de un ligando a un receptor de muerte (FAS), que a su vez ayuda a las proteínas adaptadoras (proteína de dominio de muerte asociada a FAS [FADD, *fas-associated death domain protein*]/proteína de dominio de muerte asociada a receptor de TNF de tipo 1 [TRAD, *TNF receptor type 1-associated death domain protein*]), para el reclutamiento, la dimerización y la activación de la caspasa 8. La caspasa 8 activa inicia

la apoptosis directamente escindiendo y activando las caspasas ejecutoras (3, 6, 7), o mediante la activación de la vía intrínseca a través de la escisión de BID (*BH3-only protein Bcl-2 interacting domain death agonist*) para inducir una muerte celular eficiente. La apoptosis intrínseca o «mitocondrial» puede ser activada por estrés celular, que lleva a la liberación del citocromo *c* y a la formación del apoptosoma, compuesto de factor 1 activador de proteínas apoptóticas (APAF1, *apoptosis protease-activating factor-1*), citocromo *c*, ATP y caspasa 9, lo que resulta en la activación de la caspasa 9. La caspasa 9 activa inicia la apoptosis mediante la escisión y, de esta manera, la activación de las caspasas ejecutoras (fig. 26-8).^{12,13}

Piroptosis

Es una forma de lisis celular programada asociada a respuestas antimicrobianas durante la inflamación. Este proceso provoca el vertimiento del contenido citosólico como el ATP, el grupo *box 1* de alta movilidad (HMGB1, *high mobility group box 1*) y la IL-1 α , y es subsecuentemente acompañado por el proceso de las citocinas proinflamatorias, como el de la IL-1 β y la IL-18. A diferencia de la apoptosis, la piroptosis se establece de manera dependiente del inflamasoma de la muerte celular, llevada a cabo por la activación de la caspasa 1 (fig. 26-9).¹⁰⁻¹²

Necroptosis

Puede ser definida como la muerte celular mediada a través de una vía dependiente del receptor que interactúa con la proteína cinasa 1 (RIPK1 o RIP1) con RIPK3

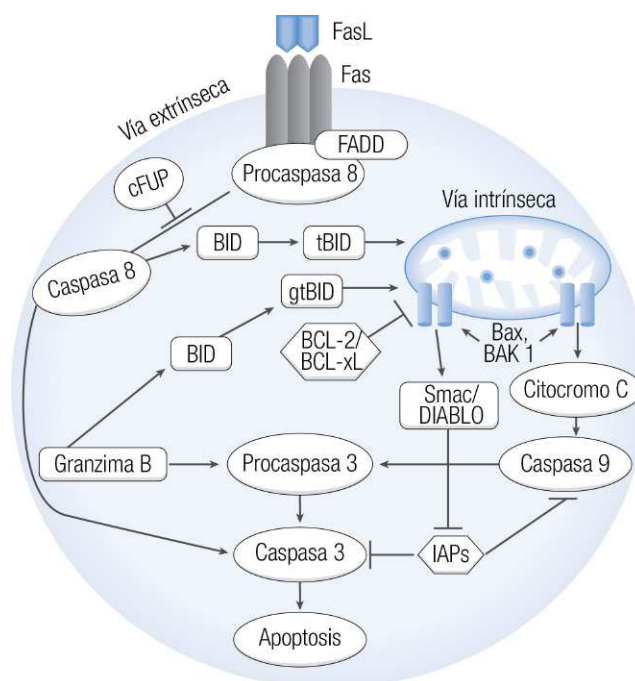
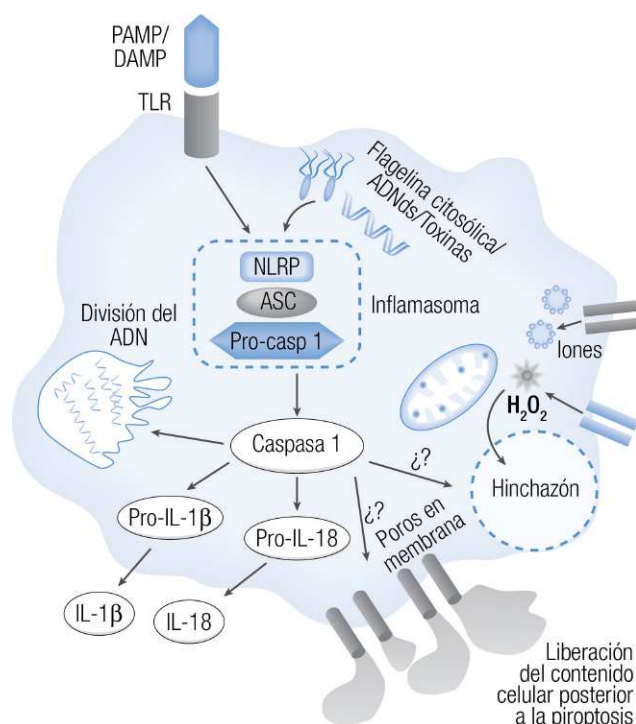


FIGURA 26-8

Apoptosis celular por la vía de las caspasas. (Adaptado de Aziz M, Jacob A, Wang P. Revisiting caspases in sepsis. *Cell Death Dis* 2014;5:e1526.)

TABLA 26-2 Eventos celulares inducidos por las caspasas

Evento celular	Caspasa
Apoptosis	Caspasas 2, 3, 6, 7, 8, 9 y 10
Inflamación	Caspasas 1, 4, 5 y 12
Piroptosis	Caspasas 1 y 11
Necroptosis	Caspasa 8 (como regulador negativo)
Proliferación	Caspasas 6 y 8
Sin especificar	Caspasas 2 y 14

**FIGURA 26-9**

Mecanismos de piroptosis. (Adaptado de Aziz M, Jacob A, Wang P. *Revisiting caspases in sepsis. Cell Death Dis* 2014;5:e1526.)

formando un complejo que puede ser inhibido por la necrostatina 1 (Nec-1).¹³

Inflamación

Se crea tras un estímulo mediado por el reconocimiento de los receptores con el patógeno asociado a cada uno de los diferentes tipos de TLR (v. [tabla 20-1](#));¹⁴ también por la sílice y el contenido lisosómico, que se activan a través de la formación de un complejo citosólico llamado «inflamasoma», que en última instancia involucra a las caspasas para ayudar al procesamiento y la liberación de IL-1β e IL-18.¹³

Teoría del daño

Esta teoría se basa en el concepto de que, en el sistema inmunitario, no importa el reconocimiento de lo propio frente a lo extraño, sino que lo fundamental es el hecho de reconocer si los antígenos son peligrosos o no. Esta teoría del daño (*danger theory*) puede explicar por qué las mujeres embarazadas no rechazan el feto, debido que los antígenos no se reconocen como peligrosos. Para que el sistema inmunitario reaccione, se necesitan dos estímulos: uno del antígeno y otro del daño al tejido. Las vacunas son otro ejemplo que valida este modelo, ya que para que estas sean efectivas deben producir un efecto irritante en el sitio de la inyección. La inyección por sí sola de antígenos microbianos no induce una respuesta inmunitaria protectora. Los efectos devastadores observados en la sepsis pueden ser explicados por la sinergia

del proceso inflamatorio-sistema inmunitario inducida por antígenos extraños bacterianos y la producción de daño al tejido, y aumentada por los cambios hemodinámicos del estado de choque, que finalmente en conjunto conducen a la disfunción orgánica.¹⁴

SEÑALES DE DAÑO ENDÓGENO

Lo que hizo falta para comprobar la teoría del daño fue la identificación de moléculas provenientes de los tejidos dañados, o alarminas (*alarmins*). Un ejemplo de una alarina pueden ser las moléculas liberadas por las células o tejidos lesionados capaces de producir una reacción proinflamatoria local y atraer células efectoras como los fagocitos. En el caso de un daño masivo al tejido, la producción elevada de alarminas se puede vaciar en la circulación y producir síntomas sistémicos, como fiebre y leucocitosis. La activación de leucocitos por las alarminas puede aumentar el proceso inflamatorio, a través de la secreción de citocinas y la liberación de moléculas como enzimas, mediadores lipídicos, oxígeno reactivo y especies de nitrógeno. Bien se sabe que la muerte celular por apoptosis no causa inflamación, por tanto, estas alarminas serán liberadas en el caso de la ruptura de la membrana celular o necrosis. Los receptores para estos daños deberían existir en los leucocitos, y posiblemente en otras células, sensibles a la presencia de alarminas endógenas que se han vuelto extracelulares.¹²⁻¹⁴

A continuación, se abordan los principales tipos de alarminas.

271

Grupo *box 1* de alta movilidad

Contribuye con la diferenciación y la migración celular, y se encuentra de manera concentrada en el núcleo celular. Se demostró que el HMGB1 era liberado por los macrófagos estimulados por LPS, el TNF y la IL-1β. Se han encontrado niveles elevados de HMGB1 en el plasma de los pacientes con choque séptico. La administración de anticuerpos contra HMGB1 previene una muerte posterior en los murinos con sepsis; en cambio, la inyección de HMGB1 recombinante aumenta la letalidad por sepsis en el ratón.^{14,15}

Proteínas de choque térmico

Son proteínas ubicuas presentes en el citoplasma, la mitocondria y el núcleo celular, pueden ser secretadas por estrés celular, o liberadas por células necróticas. Es bien conocido que estas proteínas actúan como chaperones de productos bacterianos (flagelina, LPS y lipopéptidos) y cofactores para la activación de los patrones moleculares asociados a patógenos.¹⁶

Proteínas S100 (calgranulina)

Forman parte de un grupo de proteínas de unión al calcio y han sido propuestas como potenciales alarminas, particularmente aquellas expresadas en fagocitos (S100A8, S100A9 y S100A12) que interaccionan con los receptores de productos finales de la glucosilación avanzada (RAGE) y los TLR4.¹⁷

Cristales de ácido úrico

Se demostró que se unen a los receptores de tipo NOD NALP3 del inflamasoma, llevando a la escisión de pro-IL-1 β a IL-1 β madura, llevada a cabo por la caspasa 1. Mientras que los cristales de ácido úrico se identifican como señal de daño local en la artritis gotosa, no se ha comunicado que esta alarma esté involucrada en la inflamación sistémica.¹⁸

ADN mitocondrial

Recientemente se ha demostrado inflamación mediada por estos *alarmins*. Se ha encontrado ADN mitocondrial (parecido al ADN bacteriano) extracelularmente después de un daño tisular en los pacientes con múltiples traumatismos. El ADN mitocondrial (ADNmt), al igual que el bacteriano, es proinflamatorio mediante la activación del TLR-9.¹⁹

Péptido *N*-formil-metionil-leucil-fenilalanina

Esta es otra molécula presente en las bacterias y la pared mitocondrial, pero ausente en cualquier otra estructura del humano. Se ha comprobado que la liberación de la mitocondria durante el daño tisular atrae fagocitos por la vía quimioatrayente del péptido *N*-formil-metionil-leucil-fenilalanina (fMLP), a través de la unión del ligando de fMLP (FPR1) presente en la superficie de los neutrófilos.¹⁹⁻²¹

Ciertas sustancias en el suero de pacientes con SIRS/sepsis, identificadas mediante pruebas de laboratorio, han servido como biomarcadores. Entre tales sustancias se encuentran la PCR y la procalcitonina (PCT).

La PCR es una proteína producida en respuesta a la infección y/o la inflamación, y es ampliamente utilizada en pruebas clínicas para diagnosticar y tratar a los pacientes con sepsis. Este biomarcador es un reactante de fase aguda cuya síntesis en el hígado es regulada por la IL-6. El papel de la PCR durante la inflamación aguda no es del todo claro y parece que se une a los componentes fosfolipídicos de los microorganismos, facilitando su eliminación por los macrófagos. Debido a que los niveles de PCR aumentan significativamente durante la inflamación aguda, este biomarcador se ha utilizado durante décadas para indicar la presencia de inflamación significativa o enfermedad infecciosa, especialmente en pediatría. Aunque su baja especificidad puede ser su principal inconveniente como un biomarcador de sepsis en los adultos, se utiliza comúnmente para detectar la aparición temprana de sepsis en neonatología. La PCT es una prohormona (péptido precursor) de la calcitonina que es liberada por las células parenquimatosas, incluyendo las células del hígado, las células del riñón, adipocitos y el músculo en respuesta a toxinas bacterianas, lo que lleva a niveles séricos elevados (hasta 5.000 veces) en 2-4 h; en contraste, la PCT es infrarregulada en pacientes con infecciones virales. La vida media de la PCT es de 22 a 26 h, un tiempo ventajoso en comparación con la PCR y otros reactantes de fase aguda. Aunque elevaciones de la PCT se pueden observar en trastornos no infecciosos,

especialmente después de un traumatismo, actualmente los niveles de PCT se han utilizado para guiar una terapia antibacteriana empírica en pacientes con exacerbaciones agudas de bronquitis crónica, neumonía adquirida en la comunidad y sepsis. Además, los niveles de PCT, junto con parámetros clínicos estándar, pueden ayudar a determinar si la terapia antibacteriana empírica es efectiva. Niveles altos de PCT se han asociado con un aumento en la tasa de mortalidad y se correlacionaron con la gravedad. Finalmente, la aplicación más útil es el uso de niveles de PCT secuenciales.²⁰⁻²³

RESUMEN

Recapitulando los procesos del SIRS, este comienza con un fallo en la regulación de la inflamación, lo que lleva a una noxa al sistema circulatorio, ocasionada por una sepsis, y su complicación puede conducir al SIRS. En el SIRS se ve aumentada la respuesta inflamatoria, causando una potencialización en los procesos y factores que median la inflamación.

Dentro del grupo de las citocinas se encuentran la IL-1, que se conoce como el principal pirógeno endógeno y que desencadena la vía de la ciclooxigenasa 2, la cual convierte el AA en prostaglandinas, principalmente prostaglandina E₂, aumentando el monofosfato de adenosina cíclico, que su vez cambia el valor de referencia de la temperatura corporal, llevando a la fiebre. Otro proceso influenciado por las citocinas es el aumento de la SAA, mediado por la IL-6, una citocina proinflamatoria. La SAA es una proteína de la familia de las apolipoproteínas que se asocia a las HDL, producida principalmente en el hígado, aunque su producción se puede detectar en otros tejidos, su presencia indica un proceso inflamatorio. Sus principales funciones son:^{19,20}

- Transporte de colesterol hacia el hígado para su excreción en la bilis.
- Reclutamiento de células inmunitarias hacia los tejidos afectados, principalmente monocitos, PMN, linfocitos T y mastocitos. Tiene un rol parecido al de una citocina.
- Inducción de enzimas que degradan la matriz extracelular, principalmente colagenasa, estromelisin, metaloproteínasa (cuya función es iniciar procesos de reparación posterior al daño tisular).

Su producción es inducida por el TNE, la IL-1 y la IL-6, principalmente por esta última.

Además de las citocinas, la inflamación está mediada por proteínas de fase aguda, que son producidas principalmente en el hígado por los hepatocitos; estas proteínas principalmente son la PCR, el fibrinógeno (aumenta la velocidad de sedimentación) y, por último, la SAA, cuyas características se han mencionado anteriormente, y que está asociada a un componente de las HDL; por tanto, el aumento de la producción de la SAA disminuye la disponibilidad del componente necesario para las HDL,

esto lleva a un aumento de las LDL, lo que incrementa la posibilidad de un episodio coronario debido a la formación de esclerosis en las arterias.

En conjunto, estos procesos inflamatorios, como ya mencionamos, están potencializados, causando una vasodi-

latación sostenida y sistémica que causa un aumento de permeabilidad y lleva a un choque circulatorio de tipo distributivo, causando una disminución del gasto cardíaco y un aumento de la frecuencia cardíaca por la misma disminución de la volemia.

CASO CLÍNICO

Mujer de 28 años de edad, sin antecedentes patológicos de importancia. Antecedentes ginecoobstétricos: menarquia a los 11 años, ritmo 28×3 , eumenorreica. Fecha de la última menstruación 5 meses antes; se trata de un embarazo deseado. Acude a consulta por un aumento del volumen abdominal y una sensación de distensión importante. Se dio tratamiento para colitis inflamatoria, sin mejoría. Los últimos 3 días tuvo gingivorragia, epigastralgia, náuseas y vómitos de contenido gastroalimentario, dolor en el hipocondrio derecho de tipo cólico, de intensidad 9/10. Durante su ingreso tuvo los siguientes signos vitales: presión arterial, 110/70 mmHg, frecuencia cardíaca de 90 latidos/min, frecuencia respiratoria de 22 respiraciones/min y temperatura de $36,3^\circ\text{C}$. Se refiere con sensación de hipertermia, hematuria macroscópica maloliente, disuria, polaquiuria, tenesmo vesical, sangrado transvaginal y actividad uterina. En la exploración física se encontraron: gingivorragia, abdomen globoso a expensas del útero a 2 cm de la cicatriz umbilical, altura de fondo uterino de 20 cm, frecuencia cardíaca fetal de 150 latidos/min, dolor a la palpación en el hipocondrio derecho, llenado capilar de 2 s, sangrado transvaginal escaso, cérvix posterior largo, formado, de consistencia firme, sin pérdidas transvaginales.

De los estudios analíticos sobresalieron los datos de anemia, leucopenia y trombocitopenia; por esto se decidió ingresarla en la unidad de cuidados intensivos con diagnóstico de embarazo de 22 semanas, síndrome de hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y descenso de plaquetas (HELLP, *hemolysis, elevated liver-enzyme and low platelet*) incompleto y epigastralgia. Se operó debido a la probable ruptura hepática y alteraciones de la coagulación. Se efectuó la histerotomía corporal y se obtuvo un feto único vivo de sexo masculino, de 430 g. También se encontraron ascitis de 800 cm^3 , hígado con edema de $7 \times 7\text{ cm}$ y vesícula distendida. La paciente reingresó en cuidados intensivos con un diagnóstico posquirúrgico de puerperio inmediato posthisterotomía más síndrome de HELLP incompleto. La evolución durante el postoperatorio fue tórpida, con leucocitosis, plaquetopenia, tiempos de coagulación alargados, hipotensión arterial, taquicardia, hipertermia, enzimas hepáticas sin alteraciones; requirió tratamiento con aminas. En el tercer día de postoperatorio tuvo loquios fétidos y purulentos. Debido a la persistencia de la leucocitosis, la fiebre y la hipotensión, se decidió la intervención quirúrgica, con diagnóstico de puerperio mediato complicado con sepsis. El procedimiento consistió en histerectomía y salpingooforectomía bilateral. Continuó en vigilancia en el área de hospitalización, con tratamiento con antibióticos.²²

Resumen del caso

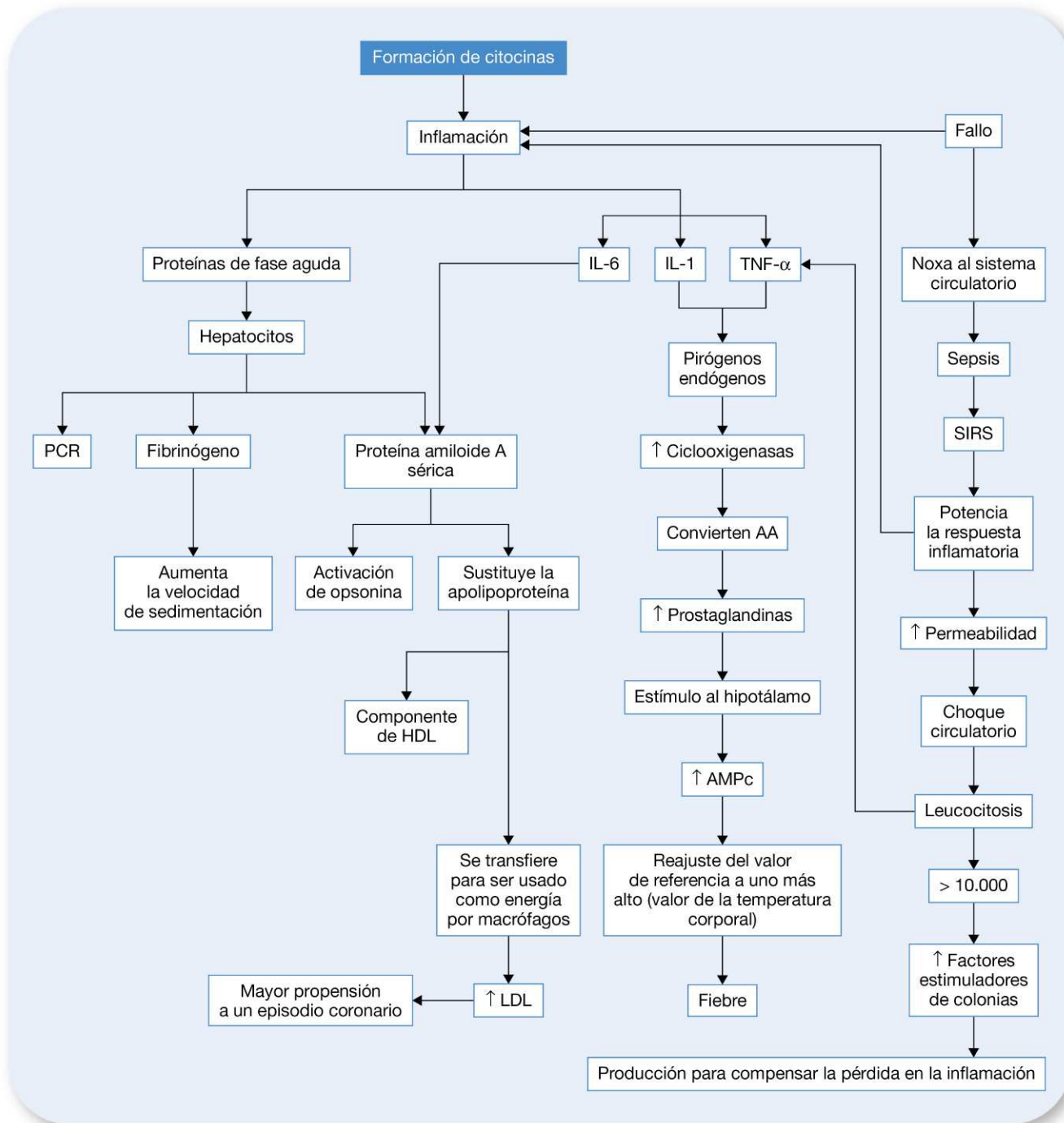
Paciente de 28 años de edad con antecedentes de distensión abdominal. Acudió a valoración por dolor abdominal en el hipocondrio derecho, gingivorragia, epigastralgia, náuseas y vómitos. La ecografía obstétrica puso de manifiesto un embarazo de 22 semanas de gestación, con frecuencia cardíaca de 118 latidos/min. La paciente se hospitalizó en la unidad de cuidados intensivos, donde se evidenció la necesidad de histerotomía corporal; el recién nacido pesó 430 g. Puesto que el puerperio transcurrió de manera tórpida, con proceso séptico, se decidió la salpingooforectomía bilateral.

Análisis del caso

En las formas clínicas graves de la enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo, el SIRS puede estar influido por factores como períodos posquirúrgicos, sepsis, choque por estado patológico obstétrico y cambios inherentes a la hipertensión gestacional incluidos en su patogénesis. Se ha propuesto que el potencial vasoconstrictor de sustancias hipertensoras se magnifica en la preeclampsia como consecuencia de la reducción de la actividad de la enzima NO sintasa y de la producción del factor endotelial relajante del endotelio. Se han encontrado similitudes entre el síndrome de HELLP y el SIRS por tener aspectos fisiopatológicos semejantes. El SIRS se expresa en pacientes obstétricas graves y se origina, principalmente, por el choque hipovolémico, los estados posquirúrgicos y la enfermedad hipertensiva del embarazo y su evolución a sepsis severa, la disfunción de múltiples órganos y el choque séptico.²³

Entre los diagnósticos diferenciales del SIRS está la enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo y el síndrome de HELLP. Al revisar a una paciente con sospecha de síndrome de HELLP, choque hipovolémico, estados posquirúrgicos e insuficiencia orgánica múltiple es importante tener en mente el diagnóstico de SIRS.²²

Como nos podemos dar cuenta, la paciente presenta dos criterios de SIRS con los cuales basta para hacer el diagnóstico; presentaba leucocitosis (la leucocitosis se presentó tras la histerotomía por la sepsis) y más de 20 respiraciones/min. Los signos y síntomas manifestados en este caso se explican principalmente por trastornos de la coagulación que se manifiestan como hemorragias; la ascitis y el hígado con edema se deben al aumento de la permeabilidad capilar ocasionado por la sepsis posquirúrgica. La hipotensión es explicada por el proceso inflamatorio, el cual causa vasodilatación, que puede ser una causa potencial de un choque distributivo, esta vasodilatación se intenta compensar con un aumento de la frecuencia cardíaca, esto se manifiesta como taquicardia; la hipertermia se debe a la misma vasodilatación.



MAPA CONCEPTUAL

Fisiopatología del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

Bibliografía

1. Drewry AM, Hotchkiss RS. Sepsis: Revising definitions of sepsis. *Nat Rev Nephrol* 2015;11(6):326-8.
2. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, editors. *Inmunología celular y molecular*. 7.^a ed. Barcelona: Elsevier; 2012.
3. Ruibal León A, Fernández Machín LM, González García VM. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. *Rev Cubana Med* 2004; 43(4): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75232004000400007&script=sci_arttext. [consultado el 5 de julio de 2015].
4. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992;101:1644-55.
5. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315(8):801-10.
6. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC, editors. *Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional*. 8.^a ed. Barcelona: Elsevier; 2010.
7. Flores J, Morcillo E, Cortijo J. *Farmacología Humana*. 6.^a ed. Barcelona: Elsevier; 2014.
8. Romero-Sánchez C, Uribe-Rivera MA, Velandia-Quintero IM, De Ávila J, Lafaurie-Villamil GI. Proteína amiloide A sérica como marcador de inflamación sistémica en pacientes con enfermedad periodontal. *Av Periodon Implantol* 2013;25(1):49-57.
9. Dawson TM, Dawson VL, Snyder SH. A in Novel Neuronal Messenger Molecule Brain: The Free Radical, Nitric Oxide. *Ann Neurol* 1992;32(3):297-311.
10. Levonen AL, Hill BG, Kansanen E, Zhang J, Darley-Usmar M. Redox egulation of antioxidants, autophagia, and the response to stress: Implications for electrophile therapeutics. *Free Radic Biol Med* 2014;71:196-207.
11. Slimen IB, Najjar T, Ghram A, Dabbebi H, Mrad MB, Abdrabab M. Reactive oxygen species, heat stress and oxidative-induced mitochondrial damage. A review. *Int J Hyperthermia* 2014;30(7):513-23.
12. Lai D, Qin Ch, Shu O. Myeloid-Derived Suppressor Cells in Sepsis. *BioMed Research International* 2014;2014:598654.
13. Aziz M, Jacob A, Wang P. Revisiting caspases in sepsis. *Cell Death Dis* 2014;5:e1526.
14. Pugin J. How tissue injury alarms the immune system and causes a systemic inflammatory response syndrome. *Ann Intensive Care* 2012;2:27.
15. Sundén-Cullberg J, Norrby-Teglund A, Rouhiainen A, et al. Persistent elevation of high mobility group box-1 protein (HMGB1) in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2005;33:564-73.
16. Tsan MF. Heat shock proteins and high mobility group box 1 protein lack cytokine function. *J Leukoc Biol* 2011;89:847-53.
17. Foell D, Wittkowski H, Vogl T, Roth J. S100 proteins expressed in phagocytes: a novel group of damage-associated molecular pattern molecules. *J Leukoc Biol* 2007;81:28-37.
18. Martinon F, Petrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* 2006;440(7081):237-41.
19. Zhang Q, Raoof M, Chen Y, et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature* 2010;464:104-7.
20. Henriquez-Camacho C, Losa J. Biomarkers for Sepsis. *BioMed Research International* 2014;2014:547818.
21. Biron BM, Ayala A, Lomas-Neira JL. Biomarkers for Sepsis: What Is and What Might Be? *Biomarker Insights* 2015;10(S4):7-17.
22. Serrano-Berrones MA, Centeno Durán G. Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en la paciente obstétrica. Reporte de un caso. *Ginecol Obstet Mex* 2014;82:257-60.
23. Rusterholz C, Hahn S, Holzgreve W. Role of placentally produced inflammatory and regulatory cytokines in pregnancy and the etiology of preeclampsia. *Semin Immunopathol* 2007;29:151-6.

Página deliberadamente en blanco

Estado de choque e insuficiencia orgánica múltiple

Francisco Javier Hurtado Bredda

INTRODUCCIÓN

El estado de choque no es una enfermedad en sí misma, sino un síndrome que puede instalarse como consecuencia de múltiples y diferentes patologías. El choque representa la imposibilidad del aparato cardiocirculatorio para asegurar un aporte de oxígeno y nutrientes acorde a las necesidades metabólicas del organismo. Se manifiesta como un cuadro clínico grave que, de no resolverse, conduce a la disfunción de órganos, como paso previo a la muerte del paciente. Las manifestaciones clínicas demuestran las severas alteraciones hemodinámicas y el defecto de la perfusión tisular que siempre conlleva. Son frecuentes, aunque no obligatorios, el descenso de la presión arterial sistémica, la taquicardia, el pulso periférico débil y un llenado capilar lento, muchas veces acompañado de frialdad y cianosis distal. En la medida en que el cuadro clínico progresa, aparecen las distintas disfunciones orgánicas: depresión del nivel de conciencia, lesión pulmonar con insuficiencia respiratoria aguda, daño y disfunción renal, insuficiencia hepática, trastornos de la coagulación, etc. Como manifestación del metabolismo anaerobio, suele aumentar la concentración de lactato plasmático, cuya persistencia en el tiempo anuncia mal pronóstico. Naturalmente, habrá manifestaciones clínicas vinculadas a la etiología de esta alteración fisiopatológica. En general, es una situación de extrema gravedad, que, de no controlarse rápidamente, conduce a la muerte por hipoperfusión e hipoxia tisular y por asociación de otros mecanismos de lesión.

CONCEPTO

El estado de choque se puede definir como la disminución generalizada de la perfusión tisular que conduce a hipoxia celular y que, de mantenerse, lleva a disfunción e insuficiencia orgánica múltiple. El aporte insuficiente de oxígeno determina el metabolismo celular anaerobio con disminución de la producción de trifosfato de adenosina (ATP) e insuficiencia energética celular.¹

Clasificación de los estados de choque

En el [cuadro 27-1](#) se resumen los principales tipos y etiologías de los estados de choque. Estos estados pueden clasificarse sobre la base de criterios fisiopatológicos en cuatro grandes grupos: hipovolémico, cardiogénico, obstructivo y distributivo. Reconocer las características de cada uno de ellos es fundamental no solo para hacer el diagnóstico correcto, sino también para orientar hacia el tratamiento más adecuado.

- **Choque hipovolémico:** se debe a una reducción grave de la volemia circulante en relación con la capacidad vascular total. Ello determina un descenso de la presión y de los volúmenes diastólicos finales de las cavidades cardíacas. El gasto cardíaco (GC) disminuye como consecuencia del descenso de la precarga ventricular.
- **Choque cardiogénico:** la pérdida significativa de masa ventricular contráctil, la caída global de la contractilidad miocárdica, el desarrollo de problemas mecánicos o estructurales del corazón y los trastornos graves del ritmo cardíaco pueden llevar a un descenso del GC con la consecuente elevación de volúmenes y presiones ventriculares de fin de diástole.
- **Choque obstructivo:** se produce por obstrucción o bloqueo del flujo sanguíneo en algún lugar del circuito cardiovascular. Ello podría ocurrir por un impedimento al llenado diastólico, como en el tapotamiento cardíaco, o por un aumento excesivo de la poscarga, como puede verse en la tromboembolia pulmonar. Ambos trastornos, por diferentes mecanismos, comprometen el GC y hacen descender la presión arterial y la perfusión tisular.
- **Choque distributivo:** los mecanismos que conducen a este tipo de choque son múltiples y más complejos, interviniendo de manera simultánea fenómenos cardiovasculares centrales y periféricos, con alteraciones metabólicas intracelulares. Así, junto con la disfunción miocárdica es característica la afectación primaria

277

CUADRO 27-1 TIPOS DE CHOQUE Y SUS CAUSAS

Choque hipovolémico

Reducción en el volumen circulante causando reducción del retorno venoso y, por tanto, reducción del gasto cardíaco.

- Hemorrágico:
 - Politraumatizado
 - Hemorragia del tubo digestivo
 - Otras
- No hemorrágico:
 - Deshidratación
 - Vómitos/diarrea
 - Poliuria
- Redistribución:
 - Quemaduras
 - Politraumatismo
 - Anafilaxia
- Aumento de la capacitancia vascular:
 - Fármacos
 - Séptica

Choque cardiogénico

Fracaso de la bomba cardíaca para mantener el gasto cardíaco.

- Miocárdico:
 - Infarto
 - Contusión
 - Miocarditis
- Alteraciones mecánicas:
 - Valvulopatía
 - Defectos septales
 - Cardiopatía

- Trastornos del ritmo:
 - Arritmias
- Bloqueos

Choque distributivo

Caída en la resistencia periférica debido a vasodilatación, se asocia con aumento en la producción cardíaca pero no suficiente para mantener la presión sanguínea debido a la vasodilatación sistémica.

- Séptico
- Tóxico
- Anafiláctico
- Neurogénico
- Insuficiencia suprarrenal aguda
- Intoxicación por droga

Choque endocrino (algunos autores lo mencionan)

El hipotiroidismo y la insuficiencia suprarrenal pueden conducir a la reducción de la perfusión tisular.

Choque obstructivo

Obstrucción mecánica en el retorno venoso normal o en el gasto cardíaco.

- Taponamiento cardíaco
- Enfermedad valvular
- Neumotórax
- Embolia pulmonar

del lecho vascular periférico que abarca arteriolas, vénulas y capilares sistémicos. Fenómenos inflamatorios o inmunitarios están en la base de la liberación de mediadores químicos, citocinas y especies reactivas derivadas del oxígeno y del nitrógeno, como responsables de los trastornos macro- y microcirculatorios. Estos trastornos se asocian a disfunción endotelial e hiperpermeabilidad vascular en los territorios vasculares periféricos. El GC puede tener valores normales o incluso elevados y se observará una caída generalizada de las resistencias vasculares sistémicas (RVS). El choque séptico es una de las formas más frecuentes y complejas de choque distributivo.

BASES ANATOMOFISIOLÓGICAS

El oxígeno se utiliza en su inmensa mayoría para la producción de energía (ATP) a nivel mitocondrial. Esta energía es fundamental para las actividades celulares como la síntesis hormonal y proteica, el funcionamiento de las bombas de membrana, la contracción muscular, etc. El contenido de oxígeno a nivel arterial medido como presión arterial de oxígeno (PaO_2) es función de la concentración y de la saturación de la hemoglobina sanguínea. En mucha menor medida, también depende de la cantidad de oxígeno disuelto

en el plasma. Sin embargo, el suministro de oxígeno a los tejidos (disponibilidad de oxígeno [DO_2]) no solo depende del contenido arterial (Ca), sino también del GC, o índice cardíaco.

$$\text{DO}_2 = \text{CaO}_2 \times \text{GC}$$

De esta forma, cualquier trastorno que limite o disminuya el GC, en relación con las necesidades metabólicas, tendrá efectos muy importantes sobre la disponibilidad tisular de oxígeno. Disminuciones de la volemia y la precarga ventricular, la depresión de la contractilidad miocárdica o de la función de la bomba cardíaca pueden ser determinantes de un estado de choque. A veces, lo dominante no es la disfunción cardiovascular central, sino la mala distribución del GC a través del árbol vascular. El lecho capilar es un extenso sector del aparato circulatorio donde se produce el intercambio periférico de oxígeno con los tejidos. Hasta hace unos años, poco se sabía sobre los trastornos de la microcirculación y su grado de afectación en los estados de choque. La evidencia actual sostiene que la disfunción del lecho microvascular es determinante y responsable de la insuficiencia orgánica múltiple durante los estados de choque de cualquier etiología.²⁻⁴ Finalmente, debe establecerse que el funcionamiento celular y, en particular,

la función mitocondrial son esenciales para sostener la producción energética y la vitalidad de los tejidos. De nada serviría la indemnidad de todo el complejo aparato cardiocirculatorio y sus finos mecanismos de transporte y distribución de oxígeno si los efectores finales son incapaces de utilizarlo. La insuficiencia del aparato energético celular, producida por fenómenos tóxicos o inflamatorios, es conocida como «hipoxia citopática».^{5,6}

Varios investigadores han señalado la existencia de trastornos del metabolismo energético celular en la sepsis. El mismo estaría en la base de la disfunción y la muerte celular y, por tanto, sería responsable también de la disfunción orgánica múltiple. El término «hipoxia citopática» ha sido acuñado para referirse a esta situación en la que el daño o el bloqueo de pasos metabólicos intracelulares juega un papel fundamental. La disminución o bloqueo de la respiración mitocondrial, por inactivación de distintos complejos de la cadena respiratoria, es uno de los mecanismos posibles de la insuficiencia energética celular. Es un hecho que las mitocondrias son el blanco preferido de la hiperproducción de especies reactivas

del oxígeno y del nitrógeno. El daño generado por las mismas sobre la cadena respiratoria y la respiración mitocondrial ha sido demostrado en diversos modelos experimentales y también en seres humanos.^{7,8}

Mecanismos de adaptación en el choque

El estado de choque desencadena la puesta en marcha de mecanismos adaptativos que tienden a amortiguar los efectos y las repercusiones de la hipoperfusión tisular (fig. 27-1).

Naturalmente, dependiendo del tipo de choque, algunos de estos mecanismos estarán primariamente involucrados o comprometidos por el propio proceso patológico y no podrán ser puestos en juego.

La hipotensión arterial y la hipovolemia estimularán barorreceptores y receptores de estiramiento que determinan una fuerte descarga del sistema nervioso autónomo. La respuesta simpático-suprarrenal tendrá efectos cardiovasculares centrales, sobre la contractilidad, la frecuencia cardíaca y el volumen sistólico. Pero también

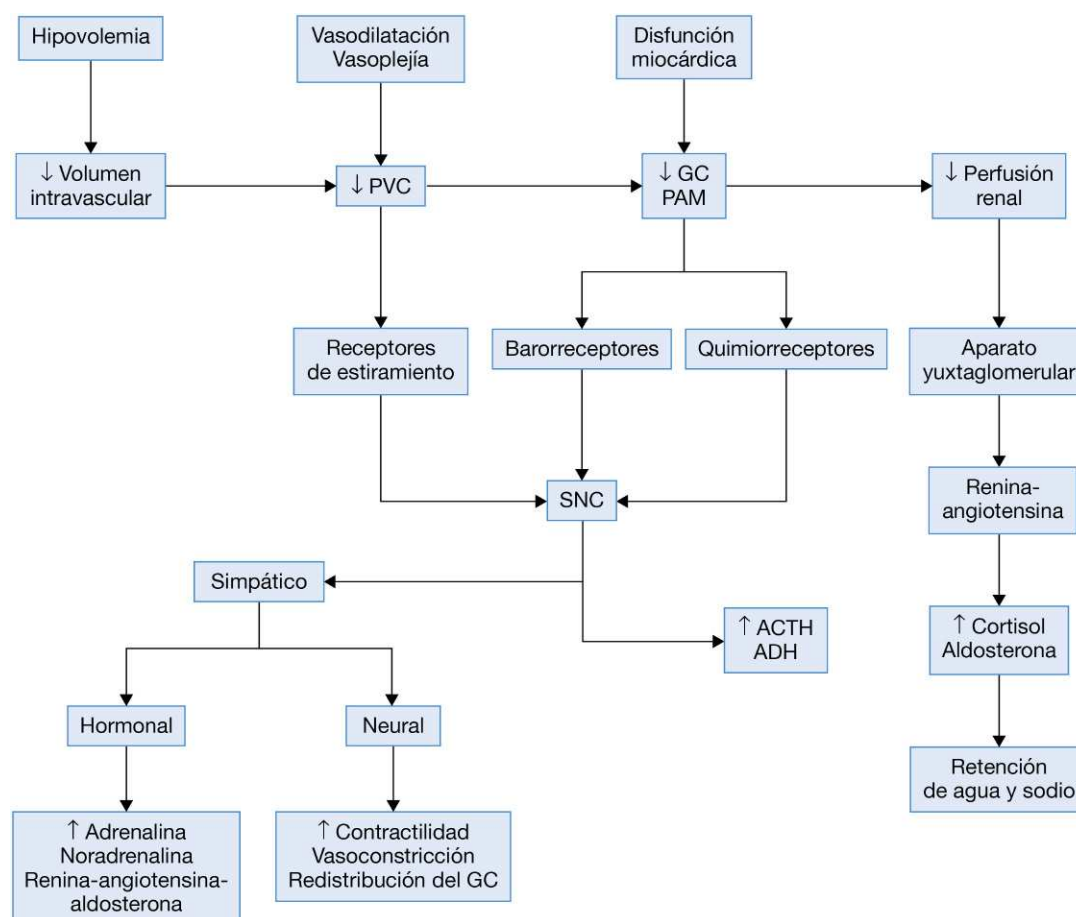


FIGURA 27-1

Esquema que representa la respuesta neurohumoral en los estados de choque. ACTH, corticotropina; ADH, hormona antidiurética; GC, gasto cardíaco; PAM, presión arterial media; PVC, presión venosa central; SNC, sistema nervioso central.

afectan la distribución del GC y los mecanismos que regulan el movimiento de agua y electrólitos corporales. La alteración del equilibrio entre la presión hidrostática y oncótica intravascular, que ocurre por el descenso de la volemia, y los cambios de las resistencias vasculares favorecen el paso de agua desde el espacio intersticial al intravascular. Este movimiento del agua corporal es esencial para restaurar y mantener la volemia circulante. La hipoperfusión renal que acompaña estos cuadros estimula el eje renina-angiotensina-aldosterona, cuyos efectos se traducen, entre otros, en mayor retención de agua y sodio a nivel renal. En la retención de agua corporal también interviene la liberación de hormona antidiurética desde el sistema nervioso central (SNC). La descarga del sistema simpático-suprarrenal, además de ser un estímulo para mejorar la función cardíaca, produce un importante efecto vasoconstrictor arterial y venoso. Mediante el primero, se deriva el flujo sanguíneo hacia sectores vitales del organismo como el SNC y la circulación coronaria. Por el segundo, se desplaza una parte de la volemia, que normalmente está contenida en el sector venoso, hacia las cavidades cardíacas, mejorando el llenado diastólico ventricular y el GC. Secundariamente, podría haber una mejora de la presión arterial y, con ello, de la presión de perfusión tisular.

Cada vez que la perfusión de un tejido disminuye, por acumulación de sustancias y mediadores químicos de desecho en los tejidos, se favorece la vasodilatación del lecho capilar correspondiente. Al abrirse nuevos capilares, se enlentece el flujo microvascular, aumenta el área para el intercambio gaseoso, se acorta la distancia célula-capilar y aumenta el tiempo de contacto de los tejidos con la sangre. Todo ello favorece el aumento de la extracción de oxígeno contenido en la sangre arterial. Naturalmente, la sangre venosa que vuelve al corazón tendrá un contenido y una saturación venosa de oxígeno por debajo de lo normal. La extracción periférica puede aumentar notoriamente desde valores habituales de 25-30% hasta cifras de 70-80% en condiciones extremas de hipoxia. Obviamente, para que los mecanismos de extracción periférica funcionen, es necesaria la integridad del lecho vascular microcirculatorio. Este lecho vascular responde normalmente a estímulos metabólicos, neurales y humorales que gobiernan el flujo sanguíneo tisular.

Finalmente, llegado el caso de no restauración del aporte sistémico de oxígeno, los tejidos deben recurrir a la producción energética desde fuentes anaeróbicas. Naturalmente, estos mecanismos son mucho menos eficientes en términos de producción de ATP y, por lo mismo, sus efectos compensatorios son limitados y muchas veces insuficientes para asegurar la viabilidad celular. La hipoperfusión tisular conduce a lesión celular, y esta agrava y compromete la distribución circulatoria, cerrando el círculo que perpetúa el daño celular (fig. 27-2).

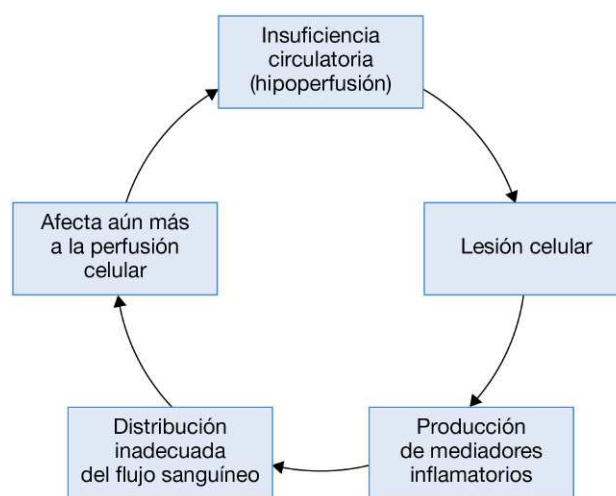


FIGURA 27-2

La lesión celular desencadenada por hipoperfusión tisular se puede perpetuar mediante mecanismos inflamatorios, agravando el estado de choque.

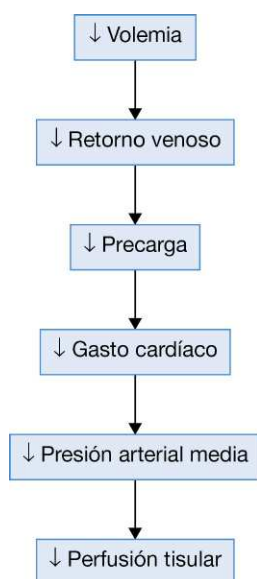
FISIOPATOLOGÍA

Choque hipovolémico

Es la forma más frecuente de estado de choque y una de las principales causas de muerte en pacientes quirúrgicos y politraumatizados. La disminución del volumen intravascular o hipovolemia puede producirse por pérdida de sangre hacia el exterior, como ocurre en las hemorragias agudas (choque hemorrágico), o por pérdida de agua desde el compartimento intravascular, como puede verse en los estados de deshidratación. Las pérdidas de líquidos pueden producirse hacia el exterior del organismo o hacia espacios corporales, como el tejido intersticial, o terceros espacios generados en diferentes cavidades y órganos (peritoneo, pleura, tubo digestivo, etc.).

Hemodinámicamente, el choque hipovolémico tiene, por definición, descenso de la precarga ventricular, y, por ello, se encuentran volúmenes y presiones de llenado diastólicos disminuidos. Generalmente, la baja presión venosa central (PVC) pone en evidencia la hipovolemia, aunque esto no es una regla general. Al disminuir el llenado ventricular, el volumen de eyección sistólico estará disminuido, así como el GC y la presión arterial (fig. 27-3).

El grado de activación simpático-suprarrenal y la sintomatología frente a la hipovolemia varían de acuerdo con la intensidad de la misma. En este sentido, una depleción aguda de volumen que comprometa un 10% de la volemia puede manifestarse únicamente por taquicardia y cierto aumento de la contractilidad y de las RVS. Con pérdidas de volumen del 20-25%, los mecanismos compensadores comienzan a fallar y puede haber hipotensión y descenso del GC. Finalmente, cuando se pierde el 40% o más de la volemia, hay una marcada caída del GC, grave hipotensión arterial e hipoperfusión tisular, con todas las manifestaciones clínicas del choque.^{9,10}

**FIGURA 27-3**

Eventos fisiopatológicos en el curso del choque hipovolémico.

Normalmente, la disminución del retorno venoso y la hipotensión arterial se detectan por barorreceptores que, a su vez, determinan el estímulo del sistema nervioso simpático y del sistema renina-angiotensina-aldosterona, así como la liberación de hormona antidiurética. Esta respuesta estimula la retención renal de agua y sodio y provoca un aumento del inotropismo, de la frecuencia cardíaca y de las resistencias vasculares periféricas. Esta vasoconstricción es selectiva, alcanza a la mayoría de los territorios, pero respeta la circulación coronaria y encefálica. La redistribución del flujo sanguíneo protege a estos órganos nobles, muy sensibles a la isquemia, sacrificando la circulación de otros territorios como la piel, los riñones y el tubo digestivo.

El aumento de las resistencias vasculares se da tanto a nivel arterial como venoso. Distalmente, el flujo sanguíneo disminuye en los tejidos y se vuelve más heterogéneo. Al descender la presión hidrostática capilar, se favorece la reabsorción de líquido desde el espacio intersticial para mantener el volumen intravascular. Durante una hemorragia aguda, la concentración de hemoglobina y el hematocrito inicialmente permanecen sin cambios. Sin embargo, a medida que comienza el paso de líquido hacia el espacio intravascular, los elementos formes de la sangre se diluyen en un volumen mayor, apareciendo la anemia y el descenso del hematocrito.

La reposición del volumen intravascular perdido constituye la piedra angular del tratamiento del choque hipovolémico. Cuando se controlan las pérdidas de volumen y se repone de forma precoz y correcta, se puede lograr una muy baja mortalidad. Pero, a medida que el cuadro progresa y se instala el daño tisular, se llega un punto en

que esta reposición no logra revertir el estado de choque. La hipoxia y la acidosis sostenidas dan paso a la liberación de mediadores vasoactivos y proinflamatorios desencadenando una respuesta que sobrepasa al daño inicial y perpetúa el desarrollo de nuevas lesiones. En etapas tardías, se puede alcanzar un estado de apoplejía con estasis circulatoria periférica y lesión grave de la microcirculación. La microvasculatura ya no responde a los mecanismos de control y parte de la volemia queda secuestrada en la periferia o se extravasa en el intersticio. Se constituye de esta forma la llamada «etapa vasopléjica del choque», en la que las posibilidades de revertir el cuadro son mínimas y la disfunción orgánica es probablemente irreversible. La etapa vasopléjica corresponde a un estado de choque avanzado o refractario que puede ser la vía final común de diferentes formas de choque.¹¹

Respecto del metabolismo del oxígeno, las caídas moderadas de la DO_2 no comprometen el consumo sistémico de oxígeno (VO_2) que puede ser mantenido por un aumento de la extracción periférica de oxígeno (EO_2). Esto se manifiesta por una disminución del contenido venoso y de la saturación de oxígeno en sangre venosa mixta y por un aumento en la diferencia arteriovenosa de oxígeno ($Da-vO_2$). Sin embargo, cuando la disminución de la DO_2 es muy grave, por debajo de un valor crítico de la DO_2 , el aumento de la EO_2 no alcanza para satisfacer la demanda metabólica, por lo que el VO_2 cae desarrollándose metabolismo anaerobio y acidosis láctica.

Choque cardiogénico

Esta forma de choque se produce por una insuficiencia del corazón como bomba cardíaca. La disfunción cardíaca puede deberse a la pérdida de masa contráctil o de la contractilidad miocárdica, como se ve en el infarto agudo de miocardio o algunas miocardiopatías. También puede ser consecuencia de una enfermedad valvular o defectos estructurales del corazón. Finalmente, los trastornos del ritmo cardíaco, sobre todo ventriculares, pueden comprometer el llenado cardíaco y el volumen sistólico o simplemente tornar ineficiente la contracción ventricular.

Unas de las causas más frecuentes de choque cardiogénico son la cardiopatía isquémica y el infarto agudo de miocardio. Se estima que este síndrome puede verse de un 5 a un 10% de los infartos de miocardio. Si bien el choque puede presentarse desde el inicio, lo más habitual es que se desarrolle dentro de las primeras 24 h de evolución. Una vez instalado, el choque cardiogénico tiene una mortalidad del 70 al 80% de los casos.¹²⁻¹⁵

El compromiso cardíaco generalmente es sistólico y diastólico. Desde el punto de vista hemodinámico, se caracteriza por GC bajo y dilatación ventricular, ya que parte de la sangre no logra ser eyectada y se acumula en las cavidades cardíacas. Sobre la base de estos parámetros hemodinámicos, el diagnóstico de choque cardiogénico se establece cuando se observan las siguientes

alteraciones: presión arterial media menor de 60 mmHg, índice cardíaco menor de 2,2 l/min/m² y presión capilar pulmonar (PCP) mayor de 18 mmHg. La menor contractilidad implica una disminución del GC y un aumento de la presión diastólica final (PDF). El ventrículo aumenta su volumen diastólico final (VDF) mostrando dilatación. Contribuyen a este hecho la puesta en marcha de mecanismos compensadores que aumentan el retorno venoso al corazón, intentando una restauración del GC por aumento de la precarga (mecanismo de Frank-Starling). Como mencionamos, frecuentemente hay alteraciones del llenado diastólico con una menor complacencia cardíaca. La isquemia miocárdica aumenta la rigidez parietal, limitando el aumento del VDF por una mayor elevación de la PDF, que interfiere así en el mecanismo de Frank-Starling. En la poscarga, esta forma se comporta como otros tipos de choque, con caída del GC por descenso del volumen de eyección sistólica (VES), hipotensión arterial, aumento de las RVS e hipoperfusión tisular.

Se destaca un estado de estasis sanguínea retrógrada, que se manifiesta en la circulación pulmonar por un aumento de la PCP. El aumento de la PDF del ventrículo izquierdo se transmite hacia la aurícula izquierda y de allí a la circulación pulmonar. Cuando la PCP supera los 18 mmHg, la alta presión hidrostática capilar favorece la salida de líquido generando edema pulmonar, primero a nivel intersticial y luego alveolar. El edema pulmonar cardiogénico conduce a insuficiencia respiratoria por *shunt* intrapulmonar, agravando la hipoxia periférica. En la circulación mayor, el aumento de presión diastólica del ventrículo derecho se transmite de forma retrógrada a la aurícula derecha, lo que se manifiesta por un aumento de la PVC, ingurgitación yugular, hepatomegalia, hepatalgia y edemas gravitacionales. En síntesis, en el choque cardiogénico, los signos de insuficiencia cardíaca congestiva y la hipoperfusión periférica dominan el cuadro.

Si bien el choque cardiogénico por disfunción aislada del ventrículo derecho es poco frecuente, la insuficiencia y la dilatación del ventrículo derecho pueden desplazar el tabique interventricular comprimiendo al ventrículo izquierdo y dificultando el llenado de este último. El GC descende debido a la disfunción sistólica del ventrículo derecho y diastólica del ventrículo izquierdo. La mortalidad del choque cardiogénico por afectación ventricular derecha es significativamente menor que la de otras formas de choque cardiogénico.

Debe señalarse que la disfunción miocárdica, determinada por la isquemia, inicia un círculo vicioso que perpetúa y agrava la insuficiencia cardíaca. La base de esto es el progresivo desequilibrio entre la oferta y la demanda energética del propio miocardio. La isquemia y la necrosis de una masa crítica de miocardio determinan la caída del GC y de la presión arterial, que también comprometen la perfusión coronaria. La taquicardia y el aumento de las presiones ventriculares diastólicas

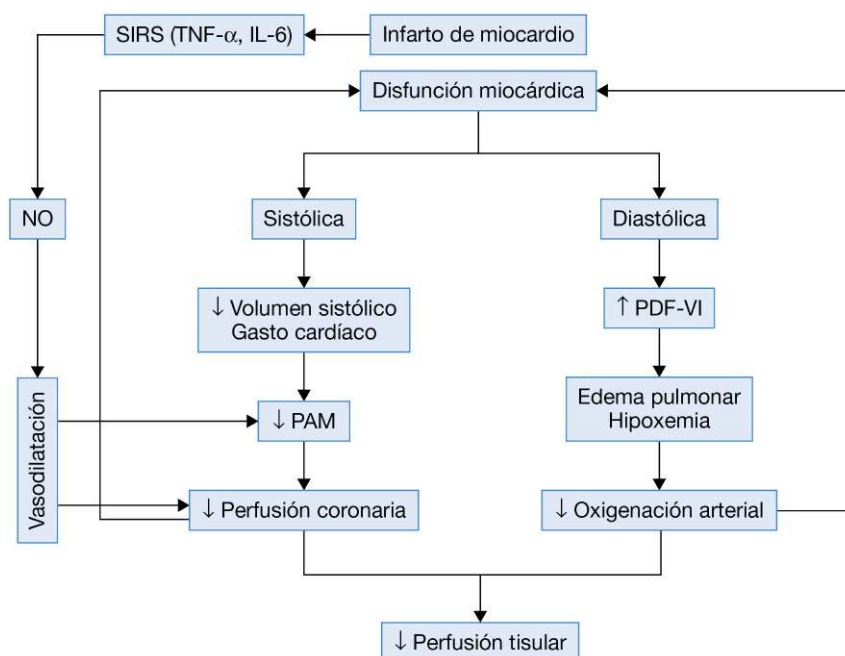
repercuten de forma negativa sobre la irrigación cardíaca, a lo que se puede sumar la hipoxemia por edema pulmonar. Además, la acidosis láctica, por hipoperfusión periférica, altera la función sistólica, no solo de los sectores isquémicos, sino de todo el miocardio. Por su parte, la demanda metabólica del corazón se encuentra aumentada debido a la taquicardia y las elevadas RVS. El resultado es una mayor isquemia miocárdica que agrava la lesión inicial, determinando necrosis y disfunción cardíaca progresiva —sistólica y diastólica— que lleva a la muerte si no se logra detener a tiempo.

Se ha descrito que un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) se asocia y favorece el choque cardiogénico. El compromiso inflamatorio del SIRS activa la enzima óxido nítrico (NO) sintasa, elevando los niveles de NO. El NO en dosis bajas tiene funciones cardioprotectoras, pero en dosis altas disminuye la contractilidad miocárdica y deprime la respiración mitocondrial en el miocardio no isquémico, inhibiendo la respuesta inotrópica positiva a la estimulación adrenérgica (fig. 27-4).

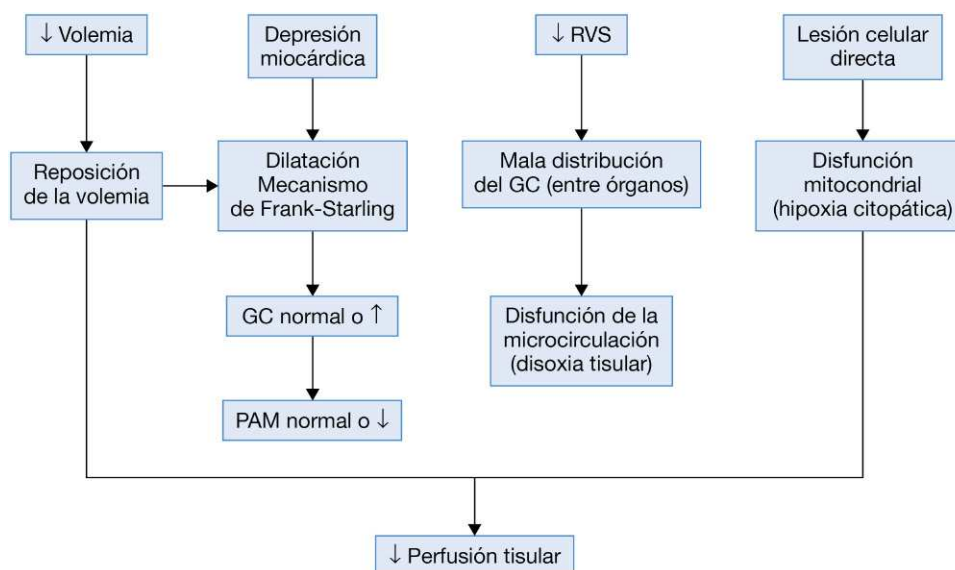
Choque distributivo

Distintas entidades pueden desencadenar un choque de tipo distributivo. En líneas generales, el perfil hemodinámico de cada uno de ellos es muy similar, por lo que describiremos el patrón hemodinámico más clásico. Entre las formas más comunes de choques distributivos se encuentran el séptico, el anafiláctico y el neurogénico o medular. La caída generalizada de las RVS y el consecuente aumento de la capacitancia vascular repercute rápidamente sobre el llenado ventricular diastólico, al disminuir el retorno venoso al corazón. Se produce así un descenso del GC en el cual la hipovolemia relativa juega un papel preponderante. Habrá hipotensión arterial con presiones de llenado ventricular normales o bajas. El bajo gasto y la hipotensión arterial son detectados por barorreceptores, y se desencadena una intensa descarga adrenérgica. A nivel vascular, la respuesta a las catecolaminas es variable. Si bien a veces puede objetivarse un aumento de la RVS, generalmente los lechos vasculares ya no responden al estímulo adrenérgico, y se mantiene el estado de vasoplejía. Una vez instalado el choque distributivo, el perfil hemodinámico del cuadro puede variar según el grado de respuesta a los mecanismos adaptativos y el tratamiento de resucitación que el paciente haya recibido. Así, por ejemplo, si se trata o se compensa la hipovolemia relativa con aporte de volumen, se desarrollará un estado hiperdinámico con GC elevado, RVS persistentemente bajas y presión arterial que puede ser normal. En estas condiciones, la piel está caliente y rubicunda por la vasodilatación. Un pulso rápido y amplio, por la taquicardia y la vasodilatación, es típico del choque hiperdinámico (fig. 27-5).

Si bien en el choque distributivo se incluyen varias formas de choque, describiremos el choque séptico, que resulta el cuadro más frecuente dentro de este capítulo.

**FIGURA 27-4**

Disfunción sistólica y diastólica durante el choque cardiogénico. IL-6, interleucina 6; NO, óxido nítrico; PAM, presión arterial media; PDF-VI, presión diastólica final del ventrículo izquierdo; SIRS, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; TNF- α , factor de necrosis tumoral α .

**FIGURA 27-5**

Principales mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo del choque distributivo, como se ve en la sepsis hiperdinámica. GC, gasto cardíaco; PAM, presión arterial media; RVS, resistencias vasculares sistémicas.

Cuando un proceso infeccioso de cualquier localización y etiología comienza a producir manifestaciones sistémicas hablamos de «septicemia», o «sepsis». La fiebre y la leucocitosis elevada alertan sobre una reacción inflamatoria sistémica. La aparición de disfunción orgánica múltiple en el contexto de una infección define que se trata de una sepsis grave. Entre las disfunciones sistémicas, las

cardiovasculares son las más temidas y difíciles de tratar, y el fallo hemodinámico siempre empeora el pronóstico del paciente séptico. Cuando las manifestaciones cardiovasculares persisten, a pesar de haber repuesto fluidos de manera adecuada, y el uso de fármacos vasoconstrictores se vuelve imprescindible para mantener la presión arterial, se habla de choque séptico. La mortalidad

de este cuadro no ha disminuido de manera significativa a lo largo de los años, pese a los constantes avances en técnicas de resucitación y de soporte vital, y oscila entre un 60 y un 80%.

La intensa respuesta inflamatoria sistémica de la sepsis se desencadena por la liberación de mediadores químicos proinflamatorios entre los que se encuentran el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y la interleucina 1 β (IL-1 β). La activación de leucocitos polimorfonucleares amplifica la reacción inflamatoria con la liberación de otros mediadores como el factor de agregación plaquetaria y el NO. La excesiva respuesta del sistema defensivo del organismo produce un cuadro grave en el que se van sumando disfunciones de diversos órganos y sistemas.

Se describen dos formas de presentación clínica del choque séptico. La primera transcurre con GC bajo e hipotensión arterial grave. El pulso es fino o imperceptible y la piel está fría y con cianosis distal. A esta forma se la denomina «choque frío» o «hipodinámico». La otra forma cursa con presión arterial normal o baja y GC alto. Hay una intensa vasodilatación por un descenso de las RVS, lo que explica el aumento de la presión diferencial. El pulso es amplio y la piel se encuentra cálida y rubicunda. A esta forma se la conoce como «choque caliente», o «hiperdinámico». Probablemente, el tipo de tratamiento recibido, el estado cardiovascular previo y las comorbilidades del paciente son los elementos que modulan la forma de presentación hemodinámica de estos casos.

Es necesario insistir en que en el choque distributivo, y particularmente en el séptico, la hipovolemia real o relativa juega un papel muy importante. Esta puede deberse a varios factores: el aumento de la capacitancia vascular por caída de las RVS, el equilibrio externo negativo de líquidos por aumento de las pérdidas y/o disminución del aporte, el secuestro de la volemia en el intersticio por daño endotelial, etc. En segundo lugar, prácticamente todos los pacientes sépticos presentan cierto grado de disfunción cardíaca por depresión de la contractilidad miocárdica. Pese a que el choque de estos pacientes puede presentarse con un perfil hiperdinámico y un GC alto, esta entidad se puede acompañar de alteraciones en la función cardíaca de diversa gravedad que resultan determinantes en la evolución del enfermo. La disfunción miocárdica es sistólica y diastólica, comprometiendo tanto al corazón izquierdo como al derecho. Concretamente, determina dilatación biventricular (con aumento de los volúmenes diastólico y sistólico final), anormalidades en el llenado diastólico y reducción en la fracción de eyección ventricular con VES normal. Estas alteraciones aparecen precozmente y son transitorias en aquellos pacientes que sobreviven, resolviéndose días después de la mejoría del cuadro infeccioso. Es por la puesta en marcha del mecanismo de Frank-Starling por lo que, pese a la depresión de la curva de función ventricular, se alcanzan incrementos

significativos del GC. El corazón se encontrará dilatado y con un aumento de los volúmenes diastólicos finales. Al incremento del GC contribuyen también la caída de la poscarga y el aumento de frecuencia cardíaca. De esta forma, tras una correcta reposición de fluidos, el choque séptico inicialmente hipodinámico puede convertirse en la forma hiperdinámica, con GC elevado¹⁶⁻¹⁹ (v. fig. 27-5).

Sea cual fuere el perfil hemodinámico, la perfusión tisular siempre estará alterada en el choque séptico. Esto puede explicarse por múltiples mecanismos: trastornos de la distribución del GC, alteración en la regulación de la microcirculación y trastornos del metabolismo celular. En los últimos años, mediante técnicas de videomicroscopía, se ha investigado mucho acerca de los trastornos microcirculatorios en la sepsis grave y el choque séptico. Se han descrito disminución de la densidad microvascular, descenso y heterogeneidad del flujo microcirculatorio, disminución de la proporción de capilares funcionantes, etc. La coexistencia de capilares bien perfundidos con otros obstruidos provocaría una importante heterogeneidad del flujo sanguíneo que puede ser responsable de la reducción de las capacidades de extracción de oxígeno que se observa en la sepsis. Ello puede ser suficiente para explicar un defecto de la oxigenación celular que lleva a la progresión de la insuficiencia orgánica múltiple aun con parámetros macrohemodinámicos normales o supranormales.^{2,3}

Para profundizar en los mecanismos por los cuales se lesiona la microcirculación, se debe estudiar el rol del endotelio vascular, que tapiza la luz de todos los vasos sanguíneos. El endotelio regula una serie de funciones que son relevantes para la homeostasis vascular, como el transporte selectivo de sustancias, el control de la reactividad y el tono del músculo liso vascular. Durante los procesos inflamatorios sistémicos, el endotelio aumenta su permeabilidad, se vuelve adherente para las células inflamatorias y activa la cascada de la coagulación. Además, participa activamente en la regulación del tono vasomotor, favoreciendo la vasodilatación generalizada. Los mecanismos de regulación del tono vasomotor del endotelio son complejos y dependen del equilibrio entre la síntesis de moléculas vasoconstrictoras y vasodilatadoras. Entre las moléculas vasoconstrictoras: endotelinas, tromboxano A₂ y factor de agregación plaquetaria, es la endotelina 1 el vasoconstrictor más potente liberado por la célula endotelial en los estados de hipoxia. Las sustancias vasodilatadoras más importantes del endotelio incluyen factor de relajación derivado del endotelio u NO, prostaciclina y factor de hiperpolarización dependiente del endotelio. En la sepsis, la producción de NO se encuentra aumentada porque hay mayor expresión de la enzima óxido nítrico sintasa inducible, mediada por citocinas inflamatorias. El NO difunde desde el endotelio a las células musculares lisas adyacentes y estimula directamente la enzima guanilato ciclasa soluble, produciendo vasodilatación, porque reduce el contenido de monofosfato de

guanosina cíclico (GMPc) intracelular. Por otra parte, el NO también puede inducir vasodilatación a través de la activación de canales de potasio dependientes de ATP (K_{ATP}) y dependientes de calcio (K_{Ca}), presentes en la membrana plasmática de células musculares lisas.¹⁹

Choque obstructivo

El choque obstructivo extracardíaco es provocado por una obstrucción del flujo sanguíneo en el circuito cardiovascular. Esta obstrucción puede corresponder a diversas etiologías. Dependiendo del lugar donde se asiente, afectará al llenado diastólico o al vaciamiento sistólico ventricular.

IMPEDIMENTO DEL LLENADO DIASTÓLICO

El GC cae por una disminución de la precarga, es decir, por una disfunción diastólica. Este impedimento al llenado diastólico puede deberse a una obstrucción venosa (p. ej., tumor o trombosis de vena cava), a un aumento de la presión intratorácica (neumotórax a tensión) o a una reducción de la distensibilidad cardíaca (pericarditis constrictiva, taponamiento cardíaco). Tiene mucha relevancia el tiempo de instalación del proceso. Un derrame pericárdico que se instala de manera lenta puede llegar a acumular grandes volúmenes de líquido (1-2 l) antes de producir taponamiento cardíaco y choque. Por el contrario, la rotura de la pared libre del corazón por una herida o traumatismo puede causar un hemopericardio agudo, con un grave aumento de presión en el espacio pericárdico, con tan solo 150-200 ml de sangre. Esto ocasiona un incremento de las presiones intracavitarias por compresión extrínseca, más ostensible inicialmente sobre las cavidades derechas. Se produce también un aumento de la PVC y la PCP. Característicamente, en el taponamiento cardíaco hay un aumento y una igualación de las presiones diastólicas de las cavidades cardíacas, de la PVC y la PCP. Finalmente, el VES y el GC disminuyen por la baja precarga ventricular, lo que contrasta con las elevadas presiones de llenado.²⁰

IMPEDIMENTO A LA EYECCIÓN SISTÓLICA

La obstrucción de grandes vasos como la aorta o la arteria pulmonar puede determinar choque al representar una poscarga excesivamente elevada para el vaciado ventricular. Habrá caída del VES y del GC provocando un inmediato aumento del volumen y la PDF. Otras características hemodinámicas serán diferentes en función del sitio de obstrucción. Una tromboembolia pulmonar masiva cursará con elevadas presiones en las cámaras derechas, mientras que la PCP puede ser normal o baja. Los demás caracteres hemodinámicos y metabólicos del choque obstructivo no difieren de los de otros tipos de choque que cursan con un bajo GC. Hay hipotensión arterial grave con elevadas RVS. La DO_2 disminuye de forma proporcional a la caída del GC, se eleva la EO_2 y aumenta la $Da-vO_2$. Finalmente, habrá repercusión metabólica por la hipoperfusión tisular y el metabolismo anaerobio con acidosis láctica^{21,22} (fig. 27-6).

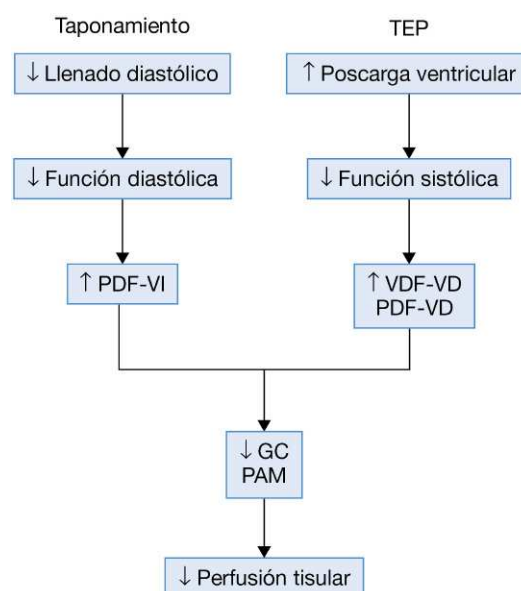


FIGURA 27-6

Choque obstructivo representado por tromboembolia pulmonar (TEP) y taponamiento cardíaco. Principales eventos fisiopatológicos. GC, gasto cardíaco; PAM, presión arterial media; PDF-VD, presión diastólica final del ventrículo derecho; PDF-VI, presión diastólica final del ventrículo izquierdo; VDF-VD, volumen diastólico final del ventrículo derecho.

Monitorización hemodinámica en los estados de choque

En ocasiones el diagnóstico del choque en lo etiológico y fisiopatológico no resulta claro y, otras veces, se asocian varios mecanismos, y las combinaciones pueden ser múltiples. En la tabla 27-1 se resumen los perfiles hemodinámicos más característicos de los estados de choque. Todos los pacientes deben contar con monitorización continua electrocardiográfica y registro intravascular de la presión arterial y la PVC. Estos accesos vasculares permiten, además, obtener muestras de sangre arterial y/o venosa central para la evaluación del estado de la oxigenación arterial, la saturación venosa central, la medida del equilibrio ácido-base y del lactato plasmático.

La colocación de un catéter de Swan-Ganz en la arteria pulmonar (CAP) proporciona otros datos como la presión de la arteria pulmonar, la presión de enclavamiento o la PCP

TABLA 27-1 Perfil hemodinámico de los principales estados de choque

	GC	PAM	RVS	PCP	PVC	$S_{vc}O_2$
Hipovolémico	↓	↓	↑	↓	↓	↓
Cardiogénico	↓	↓	↑	↑	↑	↓
Distributivo	↑	N, ↓	↓	N, ↓	N, ↓	↓
Obstrutivo-TEP	↓	↓	↑	↓	↑	↓
Obstrutivo-TC	↓	↓	↑	↑	↑	↓

GC, gasto cardíaco; N, normal; PAM, presión arterial media; PCP, presión capilar pulmonar; PVC, presión venosa central; RVS, resistencia vascular sistémica; $S_{vc}O_2$, saturación venosa central de oxígeno; TEP, tromboembolia pulmonar; TC, taponamiento cardíaco.

que refleja el llenado diastólico del ventrículo izquierdo y la presión de la aurícula derecha o PVC. Permite también la medida del GC por termodilución, o por técnicas continuas, dependiendo del catéter utilizado. Algunos modelos de CAP con fibra óptica y mediante la emisión y detección de luz infrarroja miden la saturación venosa continua de la arteria pulmonar, que es un marcador metabólico sobre el estado del metabolismo del oxígeno corporal. Los valores bajos de saturación venosa central representan una intensa EO_2 y se asocian a un estado de bajo GC e hipoperfusión tisular y/o aumento de la demanda metabólica de oxígeno. La obtención de sangre de la arteria pulmonar también permite hacer los cálculos del metabolismo del oxígeno como VO_2 y EO_2 . Debe decirse que no se recomienda la medida rutinaria del GC ni la colocación de un CAP en todos los pacientes con choque. El uso de ecocardiografía al pie de la cama también puede proporcionar información muy relevante para evaluar la función cardiovascular durante los estados de choque.²²

Mecanismos lesionales de la disfunción orgánica múltiple

En términos generales, se debe aceptar que el principal mecanismo lesional de los estados de choque es la hipoperfusión tisular que lleva a hipoxia celular generalizada y metabolismo anaerobio. El término «disoxia tisular» sería más apropiado para definir la situación en que los tejidos no reciben el aporte de oxígeno en relación con sus necesidades metabólicas.

Muchas veces, de manera simultánea y progresiva se desarrollan otros mecanismos lesionales que pueden coexistir o tomar un rol predominante. Así, la disoxia tisular es un estímulo para la activación de mecanismos inflamatorios. Una vez desencadenada la inflamación, se activan polimorfonucleares que interactúan con las células endoteliales, y se vuelcan en la circulación diferentes citocinas

proinflamatorias. Este proceso en sí mismo tiene efectos deletéreos. En este contexto, se suma el daño que sobre las membranas, las proteínas y las enzimas intracelulares pueden provocar sustancias como el peroxinitrito y otros radicales libres derivados del oxígeno y del nitrógeno.

La disfunción de la microcirculación suele ser un fenómeno inicial y precoz durante los estados de choque. La persistencia de la misma marca el pronóstico y muchas veces puede tener una evolución disociada de los fenómenos macrocirculatorios. La búsqueda de herramientas terapéuticas nuevas, que sean capaces de reclutar capilares y mejorar la microcirculación, ha motivado numerosos trabajos de investigación en relación con el choque en los últimos años.^{23,24}

La respiración mitocondrial, la matriz energética de la célula, ha sido objeto de estudio desde hace muchos años en el contexto de la sepsis y del choque en general. Las mitocondrias son un blanco frecuente de todos los procesos inflamatorios, y los estados de choque pueden evolucionar a la disfunción mitocondrial y al colapso energético celular, bajo la forma de hipoxia citopática, que se suma a los demás mecanismos lesionales.^{5,6,23}

Finalmente, cualquier tratamiento destinado a restaurar el equilibrio hemodinámico y la perfusión tisular puede provocar, sobre todo si es aplicado de manera tardía en un estado de choque muy evolucionado, lesión o daño por reperfusión de los tejidos. En este proceso se involucra también una producción masiva de especies reactivas del oxígeno y del nitrógeno con poder destructivo sobre las estructuras celulares.

En cualquiera de los casos, la disfunción orgánica múltiple será la consecuencia de la no resolución de estos mecanismos lesionales. Las manifestaciones clínicas de la disfunción orgánica múltiple serán las propias de cada órgano en cuestión y todas pueden coexistir en las situaciones más graves (cuadro 27-2).

CUADRO 27-2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DURANTE EL CHOQUE Y LA INSUFICIENCIA ORGÁNICA MÚLTIPLE

Corazón

Disminución del volumen latido
Disminución de la precarga
Deterioro en la distensibilidad
Depresión de la función miocárdica por activación de IL

Pulmones

Aumento de la ventilación minuto
Daño en la barrera alveolocapilar
Pérdida de líquido alveolar
Síndrome de dificultad respiratoria (leucocitos activados)

Cerebro

Disminución de la presión de perfusión
Si hay traumatismo asociado a TEC, se destruye la BHE ocasionando edema cerebral

Riñón

Trastorno de autorregulación
Disminución del flujo glomerular
Disminución de la TFG

Intestino

Destrucción de la integridad del enterocito por isquemia
Se facilita la translocación inflamatoria
Pérdida de la absorción local

Hígado

Paso de detritos y bacterias del intestino por trastorno de la función fagocítica
Necrosis hepatocelular
Activación de tripsina que ocasiona pancreatitis hemorrágica

BHE, barrera hematoencefálica; IL, interleucinas; TEC, tromboembolia cerebral; TFG, tasa de filtrado glomerular.

CUADRO 27-3 ESTADIOS EVOLUTIVOS DEL CHOQUE

Estadio 1. Compensado: mecanismos compensatorios neurohormonales actúan para preservar la función de órganos vitales mediante una adecuada presión arterial y perfusión tisular. El choque es reversible con adecuada intervención terapéutica

Estadio 2. No compensado: mecanismos compensatorios se sobrepasan (disminución de flujo a órganos vitales)

Estadio 3. Irreversible: célula susceptible de normalización fisiológica y sensible a los cambios de muerte celular

Estadio 4. Irreversible: insuficiencia orgánica múltiple y muerte celular

RESUMEN

El choque es un estado crítico en el que los tejidos y órganos del cuerpo no reciben el aporte adecuado de oxígeno y nutrientes para asegurar el funcionamiento del metabolismo celular. Los estados de choque pueden ser agrupados en cuatro grandes grupos (hipovolémico, cardiogénico, obstructivo y distributivo), cuyas alteraciones fisiopatológicas características se han discutido en este capítulo. Se han comentado los principales mecanismos de adaptación que pueden ser puestos en juego

para amortiguar los efectos de los estados de choque. Hemos discutido diferentes mecanismos lesionales que pueden desencadenarse de manera simultánea y ser el punto de partida de la hipoxia tisular propia de estos procesos. La persistencia del cuadro de choque, cualquiera que sea su etiología, lleva finalmente a la disfunción o insuficiencia orgánica múltiple. Conocer la fisiopatología de cada tipo de choque contribuye a un diagnóstico y un tratamiento precoces, que previenen la disfunción orgánica y la muerte del paciente (cuadro 27-3).

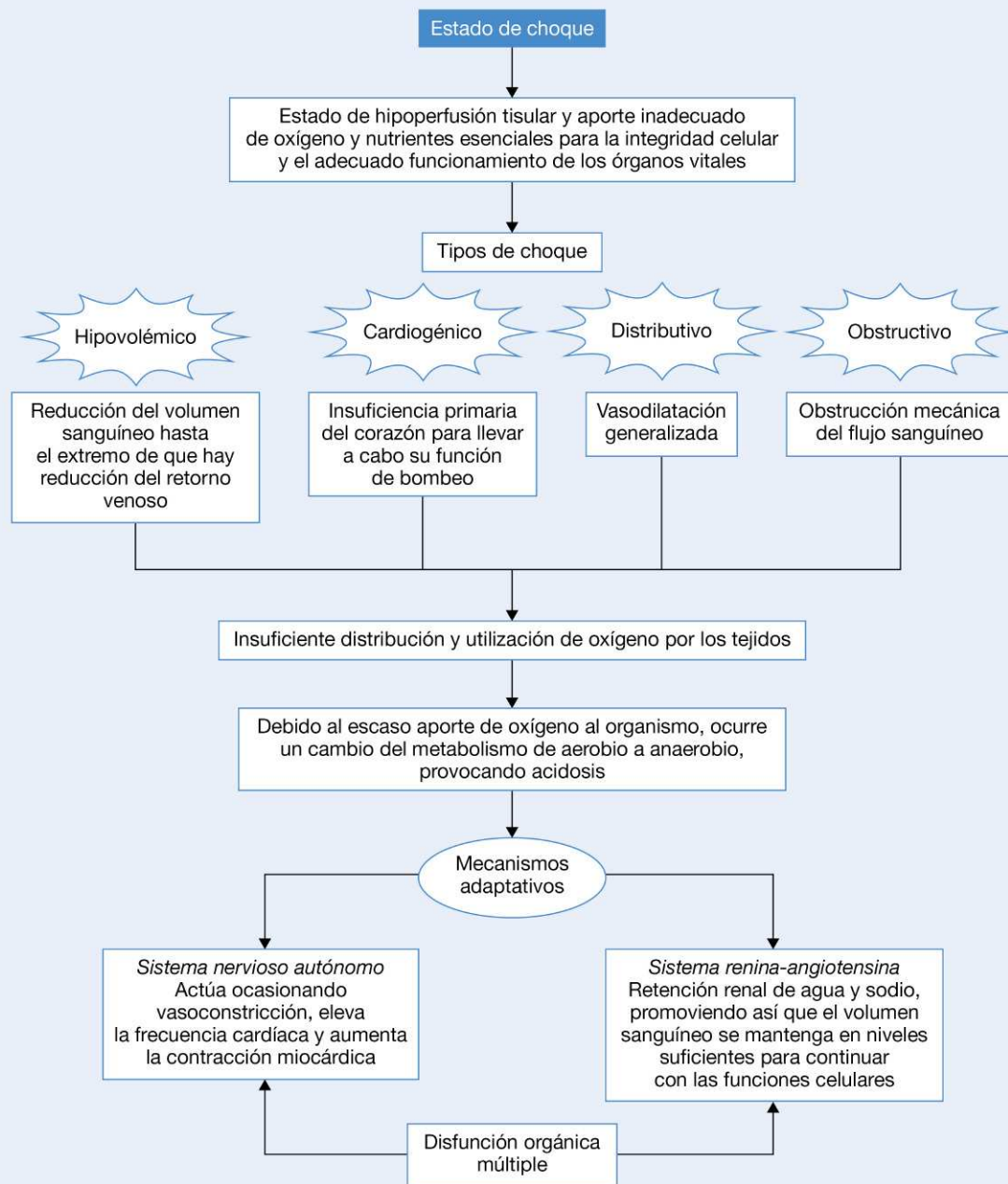
CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino, de 79 años, con antecedentes de haber tenido una ooforectomía unilateral en la juventud y un accidente automovilístico 4 años antes del ingreso en el que se fracturó la pierna y la cadera derechas; se le operó y se le colocó una prótesis de cadera. Desde 1 año antes de ingresar tenía hipertensión arterial y se trataba con nifedipino.

De 3 a 4 días antes del ingreso inició un cuadro de compromiso del estado general y dolor en la cadera derecha, que aumentó progresivamente. Consultó a un médico que le indicó antiinflamatorios y relajantes musculares. El día del ingreso estaba más comprometida, sudorosa, con dificultad respiratoria. Venía con una presión arterial de 170/80 mmHg, pulso de 132 latidos/min, frecuencia respiratoria de 32 respiraciones/min, y temperatura axilar de 36,5 °C y rectal de 39,2 °C. Se encontraba sudorosa, fría, mal perfundida, con lividesces en el tronco y las extremidades. Estaba vigilante, pero no aportaba datos. Tenía ictericia. Se veía enflaquecida, era de contextura mesomorfa. Sin adenopatías. Ojos: pupilas isocóricas; movimientos oculares y reflejos normales. Mucosas secas, con tinte icterico. Desdentada parcial. Carótidas sin soplos. Yugulares no ingurgitadas. Corazón con ritmo en dos tiempos, sin soplos. Pulmones con murmullo pulmonar presente, sin ruidos anormales agregados. Abdomen blando, depresible, con ruidos intestinales disminuidos, sin visceromegalia, y con una leve sensibilidad al presionar en el flanco izquierdo. Cicatrices de operaciones anteriores en la extremidad inferior derecha a raíz del antiguo traumatismo. Pulsos periféricos presentes y simétricos. El muslo derecho se veía con un aumento de volumen y se evidencia signo de Godet, pero sin crepitaciones subcutáneas. En lo neurológico se apreciaba algo comprometida de conciencia, pero no se evidenciaron signos de déficit focal.

Se ingresó con un diagnóstico de choque séptico, cuyo origen podría venir de la cadera derecha o de

algún otro foco. Por el compromiso del muslo derecho se tomó una tomografía axial computarizada que mostró un aumento de la densidad del espacio articular de la cadera y una infiltración de las partes blandas del muslo, especialmente a nivel del tejido graso subcutáneo y el músculo; no se observó presencia de aire en los tejidos. Entre los exámenes efectuados destaca el hemograma, con hematocrito del 40% (valor de referencia [VR]: 36-46); recuento de leucocitos de 29.100/mm³ (VR: 4.500-11.000), con 96% de neutrófilos (VR: 54-62); recuento de plaquetas de 11.000/mm³ (VR: 150.000-400.000). Glucemia, 176 mg/dl (VR: 65-110); nitrógeno ureico en sangre, 68 mg/dl (VR: 10-26); creatinina, 2,5 mg/dl (VR: 0,6-1,2); tiempo de protrombina, 48% (VR: sobre 70); tiempo de tromboplastina, 49 s (VR: 25-35); fibrinógeno, 606 mg/dl (VR: 200-400); creatina fosfocinasa total, 1.024 U/l (VR: 10-55), con fracción MB de 64 U/l (VR: menos del 5% del total); bilirrubina total, 6,4 mg/dl (VR: 0,3-1,3); electrolitos en plasma: sodio 141 mEq/l, (VR: 136-145), potasio, 2,26 mEq/l (VR: 3,5-4,5), cloro, 107 mEq/l (VR: 98-106). Los gases arteriales respirando una FiO₂ de 60% mostraron: PaO₂, 105 mmHg (VR: 80-100); PaCO₂, 20,7 mmHg (VR: 35-45); pH, 7,05 (VR: 7,35-7,45); HCO₃, 5,8 mEq/l (VR: 21-27). Los niveles de ácido láctico en el plasma estaban en 19,7 mmol/l (VR: 0,5-2,2). El examen de orina, mientras la paciente estaba con sonda vesical, mostró una microhematuria, sin signos de infección. En una ecografía abdominal, el hígado se veía de tamaño y estructura normales, vía biliar normal, vesícula contraída; páncreas y bazo normales; riñón derecho de 13 cm y el izquierdo de 11 cm, sin alteraciones en su interior. Electrocardiograma: ritmo sinusal regular, bloqueo completo de rama derecha, hemibloqueo izquierdo anterior. La paciente tuvo mala evolución, y su condición hemodinámica se fue comprometiendo cada vez más. Finalmente se conectó a ventilación mecánica.



MAPA CONCEPTUAL

Fisiopatología de los distintos tipo de choque.

Bibliografía

1. Kumar A, Parrillo J, Choque. Clasificación, fisiopatología y planteamiento terapéutico. En: Parrillo JE, Dellinger RP, eds. Tratado de Medicina Intensiva. Principios diagnósticos y terapéuticos en el adulto. Madrid: Elsevier (Mosby); 2000. p. 371-420.
2. Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit Care* 2005;4:S13-9.
3. Spronk PE, Zandstra DF, Ince C. Bench-to-bedside review: sepsis is a disease of the microcirculation. *Crit Care* 2004;8:462-8.
4. Elbers PW, Ince C. Mechanisms of critical illness –classifying microcirculatory flow abnormalities in distributive choque. *Crit Care* 2006;10:221. 2004.
5. Fink MP. Cytopathic hypoxia. A concept to explain organ dysfunction in sepsis. *Minerva Anestesiol* 2000;66:337-42.
6. Singer M. Cellular dysfunction in sepsis. *Clin Chest Med* 2008;29:655-60.
7. Nin N, Cassina A, Boggia J, et al. Septic diaphragmatic dysfunction is prevented by Mn(III)porphyrin therapy and inducible nitric oxide synthase inhibition. *Intensive Care Med* 2004;30:2271-8.
8. Bradley D, Brand M, Harvgreaves I, et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet* 2002;360:219-23.
9. Gutiérrez G, Reines HD, Wulf-Gutiérrez M. Clinical review: hemorrhagic shock. *Critical Care* 2004;8:373-81.
10. Angele MK, Schneider CP, Chaudry IH. Bench to bedside review: Latest results in hemorrhagic choque. *Crit Care* 2008;12:218.
11. Levy B, Collin S, Sennoun N, et al. Vascular hyporesponsiveness to vasopressors in septic shock: from bench to bedside. *Intensive Care Med* 2010;36:2019-29.
12. Hollenberg SM, Kavinsky CJ, Parrillo JE. Cardiogenic shock. *Ann Intern Med* 1999;131:47-59.
13. Reynolds HR, Hochman JS. Cardiogenic Shock. *Circulation* 2008;117:686-97.
14. Topalian S, Ginsberg E, Parrillo JE. Cardiogenic shock. *Crit Care Med* 2008;36:S66-74.
15. Gowda RM, Fox JT, Khan IA. Cardiogenic shock: basics and clinical considerations. *Int J Cardiol* 2008;123:221-8.
16. Court O, Kumar A, Parrillo JP, Kumar A. Clinical review: myocardial depression in sepsis and septic shock. *Crit Care* 2002;6:500-8.
17. Romero-Bermejo FJ, Ruiz-Bailen M, Gil-Cebrian J, Huertos-Ranchal MJ. Sepsis-induced cardiomyopathy. *Curr Cardiol Rev* 2011;7:163-83.
18. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2013;369:840-51.
19. Ait-Oufella H, Maury E, Lehoux S, Guidet B, Offenstadt G. The endothelium: physiological functions and role in microcirculatory failure during severe sepsis. *Intensive Care Med* 2010;36:1286-98.
20. Reddy PS, Curtiss E, ÓToole JD, et al. Cardiac tamponade: hemodynamic observations in man. *Circulation* 1978;58(2):265-72.
21. Sharma GV, McIntyre KM, Sharma S, et al. Clinical and hemodynamic correlates in pulmonary embolism. *Clin Chest Med* 1984;5:421.
22. Mikulewicz M, Lewczuk J. Importance of cardiac biomarkers in risk stratification in acute pulmonare embolism. *Cardiol J* 2008;15(1):17-20.
23. Spanos A, Jhanji S, Vivian-Smith A, Harris T, Pearse RM. Early microvascular changes in sepsis and severe sepsis. *Shock* 2010;33:387-91.
24. Balestra GM, Legrand M, Ince C. Microcirculation and mitochondria in sepsis: getting out of breath. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009;22:184-90.

Página deliberadamente en blanco

SECCIÓN



Trastornos del aparato digestivo

Página deliberadamente en blanco

Síndrome diarreico

Raul A. Uribe Olivares

INTRODUCCIÓN

Conocer la fisiopatología del síndrome diarreico (SD) es de suma importancia para su tratamiento efectivo. Para su comprensión, es fundamental la descripción de la fisiología intestinal, que incluye la anatomía del intestino y de su superficie de absorción y excreción, así como la estructura funcional de la mucosa intestinal; la fisiología de los líquidos intestinales, y los mecanismos de absorción y excreción del agua y los electrólitos, que son esenciales para comprender las alteraciones funcionales inducidas por las enfermedades diarreicas.¹

CONCEPTO

La diarrea puede considerarse como un síntoma, un signo o un síndrome. En el primer caso, se define como el aumento en la frecuencia, la disminución en la consistencia de las evacuaciones o una combinación de ambas. Como signo, es un aumento en el volumen o en el peso de las evacuaciones (más de 200 g o más de 200 ml en 24 h), con una dieta occidental. A diferencia de la definición, la percepción del paciente sobre la diarrea es variable, por lo que la Asociación Mexicana de Gastroenterología la define como una disminución en la consistencia de las heces fecales, con o sin aumento en la frecuencia de las mismas.^{2,3}

El SD se puede definir como la constelación de signos y síntomas que acompañan a la diarrea, de etiología variada y consecuencias diversas. Es común utilizar indistintamente los términos «SD» y «diarrea» (aunque diarrea solo sea una de las expresiones de las causas del SD).

El SD se clasifica en agudo o crónico, de acuerdo con el tiempo de duración. Aunque no hay consenso para definir su cronicidad, la mayoría de los expertos acepta que si la diarrea dura 4 semanas o más, descartando incontinencia fecal, debe considerarse como crónica. El término «agudo» se utiliza cuando el proceso es de carácter autolimitado, con una duración menor de 2 semanas.¹⁻⁵

BASES ANATOMOFISIOLÓGICAS

El sistema gastrointestinal constituye uno de los sistemas más importantes de nuestro organismo, el cual experimenta una gran cantidad de reacciones y transformaciones en su interior con la finalidad de obtener los nutrientes de los alimentos para mantener la homeostasis del organismo.

La digestión se inicia en la boca al ingerir el alimento, el cual es triturado en fragmentos más pequeños, que son mezclados con la saliva para formar un bolo blando para poder deglutirlo. El paso del bolo está dado por medio de movimientos involuntarios, llamados «movimientos peristálticos», a través del esófago al estómago, donde es mezclado y licuado por medio del ácido clorhídrico y una gran cantidad de enzimas (al resultado de la mezcla dada por la motilidad gástrica la llamaremos «quimo»). Esta motilidad gastrointestinal es «la propiedad de las paredes intestinales para contraerse y relajarse a fin de que el contenido del intestino vaya de un lugar a otro, favoreciendo la absorción adecuada de nutrientes». Las estructuras involucradas para realizar esta función son:⁶

- El sistema nervioso entérico.
- Los plexos nerviosos: submucoso (Meissner) y mientérico (Auerbach).
- Las capas musculares (circular y longitudinal).
- Las células intersticiales de Cajal.^{1,5}

El quimo pasa del antro pilórico del estómago al intestino delgado, donde hay gran absorción de nutrientes por medio de las tres divisiones del intestino delgado: duodeno, que es la porción más proximal; yeyuno, la porción medial, e íleon, la porción más distal. La pared del intestino delgado está compuesta, del exterior al interior, por cinco capas: la serosa, la muscular, la submucosa, la muscular de la mucosa y la mucosa. En la mucosa se ubican los principales mecanismos que controlan la absorción del agua y los electrólitos.¹⁻⁶

Las vellosidades intestinales son proyecciones de la mucosa, y cada una está recubierta por una capa de células epiteliales columnares denominadas «enterocitos»; en

la base de las vellosidades están las criptas de Lieberkühn o glándulas intestinales. Las microvellosidades de los enterocitos forman el «borde en cepillo», estos producen una capa superficial de glucoproteínas, denominada «glucocáliz», la cual contiene los transportadores intestinales y las enzimas digestivas (glucoamilasa, sacarasa, maltasa, isomaltasa, lactasa, trehalasa, enterocinasa y oligopeptidasas) que hidrolizan sus respectivos sustratos. Otro elemento de gran importancia en el intestino lo constituyen las criptas, cuya función principal es la de producir continuamente las células epiteliales (enterocitos) que recubren las vellosidades.^{1,4-6}

Los enterocitos que cubren las extremidades y la parte media de las vellosidades son células epiteliales columnares y tienen como función la absorción, mientras que los enterocitos de las criptas de las vellosidades son células epiteliales cuboideas con función secretora.¹⁻⁶ (Véase el capítulo 18 para más información.)

Los enterocitos tienen una membrana apical hacia la luz intestinal y una membrana basolateral (MBL) hacia el espacio intercelular enterocitario. Los enterocitos están unidos entre sí por los desmosomas y los espacios intercelulares.

El lado correspondiente a la serosa se encuentra cerrado por la MBL, y el que se corresponde con la mucosa, por los espacios intercelulares. En la MBL se encuentran las enzimas del sistema Na^+ , K^+ -ATPasa, que dirigen la bomba de sodio¹⁻⁶ (fig. 28-1).

Fisiología normal de los líquidos intestinales

A lo largo del intestino existe absorción y secreción de agua y electrolitos. Un adulto en pleno estado de salud, con una dieta normal, ingiere alrededor de 2 l de líquido (en forma de alimentos o bebidas) diariamente. A estos hay que añadirles el agua contenida en la saliva y de la secreción gástrica, pancreática y hepática, cuya cantidad es de aproximadamente 7 l, lo que hace un total aproximado de 9-10 l que pasan al intestino delgado cada día. La mayor parte de la absorción de estos líquidos tiene lugar en el yeyuno, donde existe una elevada permeabilidad para el agua y el sodio y donde se absorben alrededor de 4-5 l. Otra parte considerable de la absorción se lleva a cabo en el íleon, que resulta menos permeable que el yeyuno, pero donde se efectúa la absorción activa de agua y de sodio. Al colon llegan alrededor de 1,5 l en condiciones normales; aquí la absorción de agua es más lenta y solo se excretan 100-200 ml en las heces.^{1,6,7}

De esta forma, existe en el intestino un movimiento o flujo bidireccional de agua y de iones a través de la mucosa; por una parte, hay secreción de agua del plasma hacia la luz intestinal y, por otra, absorción desde la luz intestinal hacia el plasma. Esto hace que se mantenga el equilibrio entre la absorción y la secreción intestinal, que son las dos funciones diferentes que presenta la mucosa intestinal. La absorción es normalmente mayor que la secreción, lo que da como resultado un equilibrio positivo en la absorción de líquidos. Con cualquier cambio que

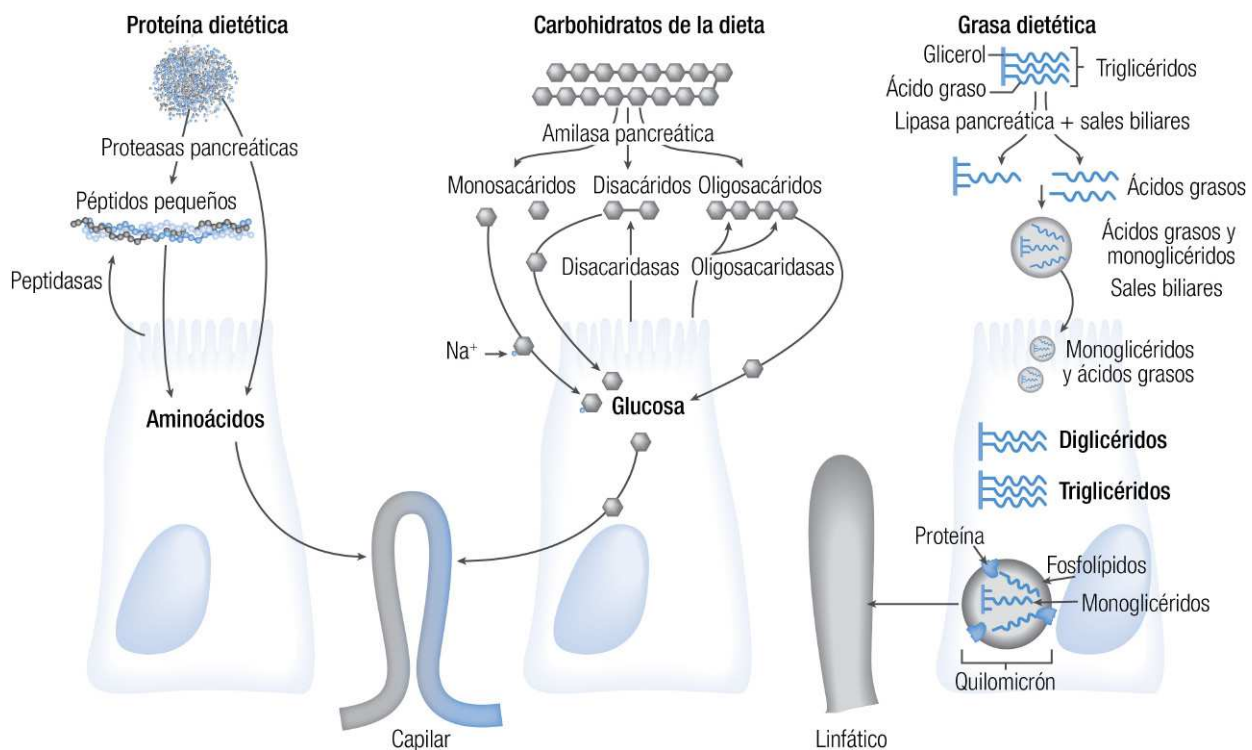


FIGURA 28-1

Esquema de los principales mecanismos de digestión y absorción de nutrientes en el intestino delgado.

ocurra en el flujo bidireccional de agua y electrólitos en el intestino delgado, bien porque se produzca inhibición de los procesos de absorción, o porque se estimule la secreción, o por ambos mecanismos a la vez, el volumen de agua y electrólitos que llega al colon excede su capacidad de absorción y se produce la diarrea.^{1,2,5,6}

La secreción de agua y electrólitos se produce en las criptas del epitelio del intestino delgado, donde el cloruro de sodio es transportado del espacio extracelular (EEC) al enterocito, a través de la MBL. Posteriormente, el sodio es devuelto al EEC por la acción de la bomba de sodio ejercida por la enzima Na^+ , K^+ -ATPasa (fig. 28-2).

Simultáneamente, el estímulo secretor permite que el cloro pase, a través de la membrana luminal de los enterocitos de las criptas, a la luz intestinal. Esto da lugar a la creación de un gradiente osmótico que hace que el agua y otros electrólitos fluyan de manera pasiva del EEC a la luz intestinal a través de los canales intracelulares. En el control intracelular de la secreción, se han descrito hasta el momento tres tipos de mensajeros secundarios:

1. Nucleótidos cíclicos enterocitarios.
2. Monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) y monofosfato de guanosina cíclico (GMPc).
3. Sistema endógeno de producción de prostaglandinas.

Algunos transmisores actúan por incremento de la concentración intracelular del calcio, lo cual puede ocurrir de diversas formas:¹⁻⁶

- **Sustancia P:** al interactuar con un receptor unido a la membrana produce un aumento de la permeabilidad de la membrana al calcio.
- **Acetilcolina, serotonina y prostaglandina E_2 :** estos activan la fosfolipasa C en las membranas basolaterales y provocan la formación de diacilglicerol (DAG) y trifosfato de inositol de los componentes de membrana.
- **Trifosfato de inositol:** libera el calcio de las organelas en el citoplasma y aumenta también la permeabilidad de la membrana al calcio.
- **Calcio:** el calcio también puede liberarse a través del AMPc; un aumento del calcio citosólico modifica las proteínas de transporte y las enzimas relacionadas con la inclusión de la calmodulina y las proteína cinasas.
- **Calmodulina:** desempeña un papel clave en la mediación de la secreción activa de cloruros; sin embargo, estudios más recientes indican que solo tiene una responsabilidad discreta en la producción de la secreción.
- **Proteína cinasa C:** la activación de la proteína cinasa C por el DAG, causante de que la enzima se una a la

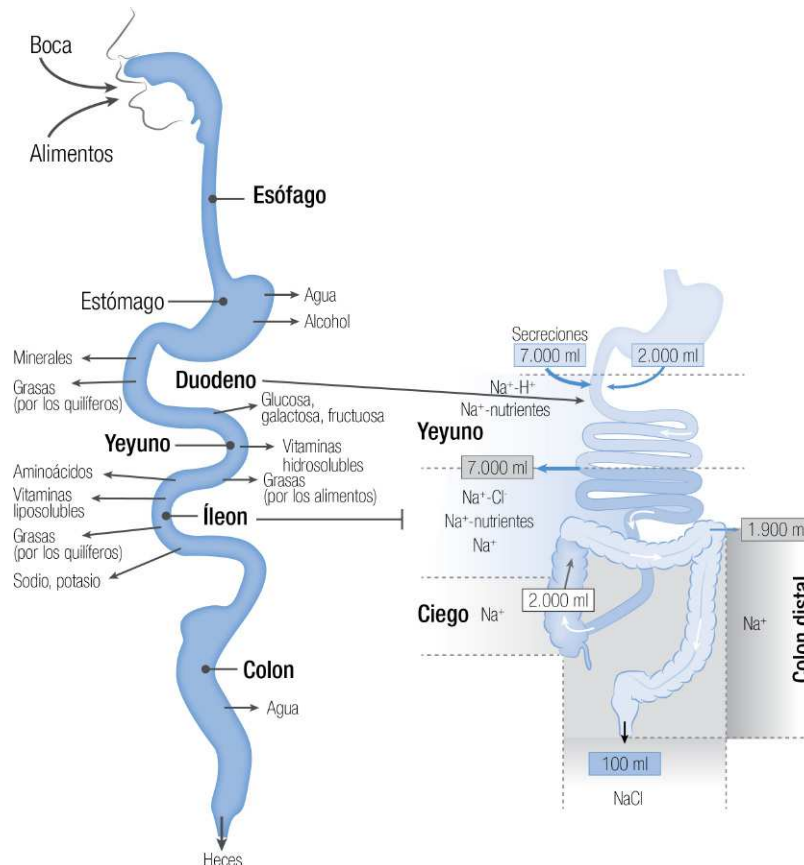


FIGURA 28-2

Anatomía fisiológica del tracto digestivo en la que se observan los sitios de absorción de agua y nutrientes.

membrana, provoca una secreción más prolongada que no depende del aumento de las concentraciones citosólicas de calcio.

- **DAG y aumento del calcio citosólico:** pueden inducir secreción mediante el estímulo de la fosfolipasa A₂ unida a la membrana, liberando ácido araquidónico, el cual es metabolizado por la ciclooxigenasa y la lipooxigenasa para producir prostaglandinas, leucotrienos y tromboxanos.

FISIOPATOLOGÍA

Aproximadamente el 80% de las diarreas agudas (DA) son debidas a infecciones por virus, bacterias, helmintos y protozoos, por lo que también se denomina «gastroenteritis de presunto origen infeccioso» (GEPI). Las restantes son secundarias a la ingestión de medicamentos, azúcares mal absorbidos (polímeros de fructosa o sorbitol), impactación fecal, inflamación pélvica

(p. ej., por apendicitis aguda) o isquemia intestinal^{3,7,8} (cuadro 28-1).

Para la mayoría de los pacientes con cuadros de SD leve o moderado, no se indica ninguna prueba diagnóstica. En cuadros graves o tóxicos, o en el contexto de un cuadro de SD en un paciente inmunodeprimido, es importante realizar cultivos de las materias fecales para identificar patógenos bacterianos invasivos, en especial para *E. coli* 0157:H7. Un solo cultivo es suficiente para identificar la mayoría de patógenos que producen cuadros de enteroinvasividad; en cambio, en casos de diarrea por parásitos o *Clostridium difficile*, se requiere el cultivo de al menos tres muestras de materia fecal. La endoscopia del colon es innecesaria en la mayoría de los casos de DA. En pacientes con cuadros graves en los que no se logre el cultivo del patógeno causal, o en casos que se prolonguen más de 2 semanas, se indica la realización del examen endoscópico⁹⁻¹¹ (cuadro 28-2).

CUADRO 28-1 PRINCIPALES CAUSAS DE DIARREA AGUDA

Infecciones

Entéricas
Extraintestinales

Alergia alimentaria

Proteínas de la leche de vaca
Proteínas de soja

Trastornos de absorción/digestión

Déficit de lactasa
Déficit de sacarasa-isomaltasa

Cuadros quirúrgicos

Apendicitis aguda
Invaginación

Ingesta de fármacos

Laxantes
Antibióticos

Intoxicación por metales pesados

Cobre
Cinc

Otros: síndrome del colon irritable

CUADRO 28-2 PRINCIPALES CAUSAS DE DIARREA INFECCIOSA

Diarrea viral

Rotavirus del grupo A
Adenovirus entérico
Astrovirus
Calicivirus humanos
Norovirus
Sapovirus

Diarrea parasitaria

Giardia lamblia
Cryptosporidium parvum
Amebiasis

Diarrea bacteriana

Salmonella:

- *S. typhi* y *paratyphi*
- *Salmonella* no tifoidea

- *S. enteritidis*
- *S. typhimurium*

Shigella sonnei

Campylobacter jejuni

Yersinia enterocolitica

Escherichia coli:

- *E. coli* enteropatógeno
- *E. coli* enterotoxigénico
- *E. coli* enteroinvasivo
- *E. coli* enterohemorrágico
- *E. coli* enteroadherente
- *E. coli* enteroagregante

Aeromonas

El cuadro clínico de la GEPI incluye vómitos con o sin náuseas, desequilibrio hidroelectrolítico, acidosis o alcalosis (si el vómito es grave), dolor abdominal de tipo cólico (retortijón), debilidad, fiebre e irritación anal.

El vómito es una acción refleja que está regulada por el centro del vómito en el bulbo raquídeo. Los estímulos del vómito también inician la salivación y habitualmente están precedidos por náuseas. Durante las mismas, el contenido intestinal y gástrico asciende al esófago, aunque sin alcanzar la boca, puesto que el esfínter esofágico superior se encuentra cerrado. Se produce peristaltismo inverso desde la mitad del intestino delgado hasta el píloro, que se relaja, permitiendo al contenido intestinal entrar al estómago, el cual se llena y genera potentes contracciones musculares que hacen que su contenido pase hacia el esófago, causando las náuseas. Con estímulos posteriores, se relaja el esfínter esofágico superior, permitiendo la expulsión del contenido por la boca. Puesto que el vómito incluye tanto contenidos gástricos como intestinales, puede producir una importante pérdida de agua, cloruro de hidrógeno, bilis y electrólitos, principalmente K^+ . Si el vómito se prolonga o se hace crónico, puede ocasionar lesión esofágica por el contenido, predominantemente ácido. (Véase el capítulo 16 para más información.)

El dolor se debe, generalmente, al incremento tanto del peristaltismo como del tono de contracción intestinal, en un intento de movilizar más rápido los irritantes y eliminarlos del sistema digestivo, favoreciendo la eliminación de microorganismos.

El dolor muscular y la fiebre son debidos a la liberación de citocinas, principalmente interleucina 1 (IL-1), factor de necrosis tumoral (TNF) y prostaglandinas, como consecuencia de la respuesta inmunitaria ante la invasión de microorganismos.

La irritación anal sucede principalmente cuando el peristaltismo es tan intenso que el contenido fecal es muy ácido o muy alcalino, generando irritación en la piel perianal.

La etiología de la diarrea crónica es variable, y un mismo factor suele causar síntomas mediante diversos mecanismos fisiopatológicos. Las causas de las diarreas crónicas se agrupan en osmóticas, secretoras, inflamatorias y motoras.²

La diarrea osmótica se produce por la presencia, en el intestino distal, de un soluto no absorbido que aumenta la carga osmótica y arrastra líquido a la luz intestinal. Por ejemplo, incluye las deficiencias de disacaridasas y la ingestión de solutos no absorbibles, como sorbitol, lactosa o compuestos que contengan magnesio.^{2,4,9}

Se produce por un incremento de los carbohidratos en la luz intestinal, como consecuencia de lesiones en for-

ma de parches en las vellosidades intestinales y por la invasión de los enterocitos de la vellosidad y la posterior aglutinación de las vellosidades afectadas. La necrosis de la porción superior (ápex) de las vellosidades da lugar a que, en un período de entre 12 y 40 h, los enterocitos de las criptas, que son enterocitos secretores, cubran totalmente la vellosidad y den lugar a áreas donde hay secreción de líquidos y la absorción está disminuida o ausente. En la medida en que las lesiones se hacen más extensas tendrá lugar una menor absorción y aumentará la secreción. Otro mecanismo de producción de diarrea osmótica es el que ocurre por la adhesión de algunos protozoos al borde en cepillo del enterocito que bloquean la entrada de agua, electrólitos y micronutrientes, lo que produce un exceso de carbohidratos en la luz intestinal, que son atacados por las bacterias con producción de ácido láctico, lo cual da lugar a una diarrea ácida que se traduce clínicamente por un marcado eritema perianal.

La diarrea secretora se define como un cuadro diarreico, que es el resultado del movimiento neto de agua y electrólitos desde la mucosa intestinal hasta la luz, y cuyo volumen excede los 10 ml/kg/día y cuya osmolaridad es similar al plasma. Es una diarrea acuosa abundante que produce deshidratación con trastornos del equilibrio hidroelectrolítico y acidobásico.¹ Se produce por una mayor secreción de agua y electrólitos hacia la luz que supera la capacidad de absorción intestinal a través de la activación de AMPc^{2,8,12} (cuadro 28-3).

La diarrea con etiología de tipo motor puede ser debida a hiper- o hipomotilidad. La primera se asocia a un tránsito rápido y disminuye el tiempo para la digestión y la absorción de nutrientes. Algunas causas incluyen trastornos funcionales, hipertiroidismo e hiperparatiroidismo. La hipomotilidad está asociada a enfermedades como escleroderma, diabetes mellitus y pseudoobstrucción intestinal que puede asociarse a sobrepoblación bacteriana. La diarrea inflamatoria se produce por lesiones de la mucosa que dan como consecuencia una disminución de la superficie de absorción, los ejemplos clásicos son la enfermedad inflamatoria intestinal y las diarreas de origen infeccioso^{12,13} (tabla 28-1).

Las diarreas inflamatorias se caracterizan por la lesión y la muerte de los enterocitos, la atrofia vellosa y la hiperplasia de las criptas. Los enterocitos de las vellosidades rudimentarias del intestino delgado son células inmaduras con escasa actividad de disacaridasa y péptido hidrolasa, mecanismo de transporte de azúcares o aminoácidos asociados a Na^+ reducido o ausente, y transportadores de cloruro sódico también reducidos o ausentes. Por su parte, las células de las criptas hiperplásicas mantienen su capacidad de secreción de Cl^- (y tal vez de HCO_3^-). Cuando la inflamación es grave, la lesión o ulceración inmunomediada permite

CUADRO 28-3 PRINCIPALES CAUSAS DE DIARREA CRÓNICA, CON BASE EN EL MECANISMO FISIOPATOLÓGICO PREDOMINANTE

Causas secretoras

Laxantes estimulantes exógenos
Ingestión de etanol durante mucho tiempo
Otros fármacos y toxinas
Laxantes endógenos (ácidos biliares dihidroxilados)
Diarrea secretora idiopática
Algunas infecciones bacterianas
Ablación, enfermedad o fístula intestinal (menor absorción)
Obstrucción parcial del intestino o retención fecal
Tumores hormonogénicos (carcinoide, VIPoma, cáncer de la glándula tiroidea, mastocitosis, gastrinoma, adenoma vellosos colorrectal)
Enfermedad de Addison
Defectos congénitos de la absorción de electrolitos

Causas osmóticas

Laxantes osmóticos (Mg^{2+} , PO_4^{3-} , SO_4^{2-})
Deficiencias de lactasa y otros disacáridos
Carbohidratos no absorbibles (sorbitol, lactulosa, polietilenglicol)

Causas esteatorreicas

Mala digestión intraluminal (insuficiencia exocrina pancreática, proliferación bacteriana, cirugía bariátrica y hepatopatía)
Malabsorción por mucosa (esprúe celíaco, enfermedad de Whipple, infecciones, abetalipoproteinemia, isquemia)

Causas inflamatorias

Enteropatía inflamatoria idiopática (colitis ulcerosa de Crohn crónica)
Colitis linfocitaria y colagenosa
Trastornos inmunitarios de la mucosa (inmunodeficiencias primarias o secundarias, alergia a alimentos, gastroenteritis eosinofílica, rechazo inverso [enfermedad del injerto contra el huésped])
Infecciones (bacterias, virus y parásitos invasores, diarrea de Brainerd)
Lesión por radiación
Cánceres de vías gastrointestinales
Trastornos de la motilidad
Síndrome del colon irritable (SCI) (incluye SCI postinfeccioso)
Neuromiopatías viscerales
Hipertiroidismo
Fármacos (fármacos procinéticos)
Estado postvagotomía

Causas fingidas

Síndrome de Munchausen
Trastornos de la alimentación

Causas iatrogénicas

Colecistectomía
Ablación de íleon
Cirugía bariátrica

TABLA 28-1 Características clínicas de la infección debida a determinados patógenos específicos que producen diarrea⁷

Patógenos	Dolor abdominal	Fiebre	Evidencia de inflamación en heces	Vómitos, náuseas	Hemoglobina en heces	Heces con sangre
<i>Shigella</i>	++	++	++	++	+/-	+
<i>Salmonella</i>	++	++	++	+	+/-	+
<i>Campylobacter</i>	++	++	++	+	+/-	+
<i>Yersinia</i>	++	++	+	+	+	+
<i>Norovirus</i>	++	+/-	-	++	-	-
<i>Vibrio</i>	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
<i>Cyclospora</i>	+/-	+/-	-	+	-	-
<i>Cryptosporidium</i>	+/-	+/-	+	+	-	-
<i>Giardia</i>	++	-	-	+	-	-
<i>Entamoeba histolytica</i>	+	+	+/-	+/-	++	+/-
<i>Clostridium difficile</i>	+	+	++	-	+	+
<i>Escherichia coli</i>	++	0	0	+	++	++

++, común; +, ocurre; +/-, variable; -, no común; 0, atípico/a menudo no está presente.

que las proteínas se filtren desde los capilares y los vasos linfáticos (por exudado), contribuyendo así a la diarrea. La activación de linfocitos, fagocitos y fibroblastos libera varios mediadores inflamatorios que dan lugar a la secreción intestinal del cloruro. También se libera a la sangre IL-1 y TNE, que causan fiebre y malestar general.^{8,13,14}

Los mecanismos patogénicos que ocasionan diarrea son dependientes de los agentes causales que la producen. En la actualidad se describen varios mecanismos:

- **Invasividad:** invasión de la mucosa seguida de multiplicación celular intraepitelial y penetración de la bacteria en la lámina propia.

- **Producción de enterotoxinas:** da lugar a trastornos del equilibrio de agua y sodio y mantiene la morfología celular sin alteraciones.
- **Adherencia a la superficie de la mucosa:** esto da como resultado el aplanamiento de la microvellosidad y la destrucción de la función celular normal.

En la adherencia celular intervienen factores como pelos o vellos, glucoproteínas u otras proteínas que permiten la colonización bacteriana del intestino. La presencia de uno o varios de estos factores que se unen a receptores específicos en la superficie del enterocito tiene gran importancia en la adhesión, que constituye la primera fase de la infección.^{9,13,14}

Los individuos no son igualmente susceptibles a la infección por diferentes microbios; si están infectados, los posibles resultados van desde la colonización asintomática hasta la muerte. Hay muchas razones por las que los individuos difieren en su susceptibilidad a la infección entérica por patógenos, incluyendo su composición genética y su capacidad de desarrollar respuestas inmunitarias potentes en el intestino. La heredabilidad de la resistencia a la infección se demostró en un estudio de niños adoptados nacidos antes de la llegada de los antibióticos. La muerte prematura por infección de los padres biológicos aumenta 5,8 veces el riesgo relativo de muerte por infección de los hijos biológicos, un riesgo relativo mayor que el de los niños adoptados. Paralelamente, la muerte prematura de los padres adoptivos debido a una infección no aumentó el riesgo relativo de muerte por infección en el niño, demostrando que un entorno compartido no era un importante factor de riesgo. Por lo tanto, las enfermedades infecciosas tienen una fuerte contribución genética a la susceptibilidad al igual que las enfermedades vasculares y el cáncer, si no es que más fuerte. La resistencia heredada a la infección ha sido apoyada mediante comparaciones de gemelos monocigóticos y dicigóticos, en las que la susceptibilidad a las enfermedades infecciosas es más similar en los gemelos monocigóticos idénticos.¹⁵⁻¹⁷

La diarrea crónica es un problema de salud que plantea desafíos en lo que respecta tanto al diagnóstico como al tratamiento. El síndrome del intestino irritable afecta del 15 al 20% de los adultos y es una causa común de diarrea. Otras causas incluyen enfermedad inflamatoria intestinal, infecciones, hormonas paraneoplásicas, enfermedad celíaca, síndromes de malabsorción y el sobrecrecimiento bacteriano. Además de causas orgánicas, los factores psicológicos tienen un efecto importante en la función intestinal. La importancia de la señalización GC-C (guanilato ciclase C) y la función del canal CFTR en la enfermedad intestinal infecciosa están bien establecidas. La unión de la enterotoxina estable al calor a GC-C aumenta en gran medida la formación de GMPc intracelular, que activa la proteína cinasa GII, lo que lleva a la fosforilación del canal CFTR. Esto se traduce en flujo de salida de Cl⁻ (o HCO₃⁻ en el duodeno) y agua en la luz intestinal, así como la absorción de sodio reducida a través de la inhibición del intercambiador de sodio-hidrógeno 3.^{7,9-11}

Desde el punto de vista de la práctica clínica, tiene mayor interés distinguir entre pacientes con diarrea crónica con características que sugieren funcionalidad (ausencia de signos de alarma) o que sugieren organicidad.

Este diagnóstico diferencial es muy importante, ya que el enfoque de ambas situaciones varía ostensiblemente^{9,16} (cuadro 28-4).

La ausencia de una serie de síntomas o signos de alarma, la normalidad de la analítica sanguínea y la negatividad de los exámenes en heces para agentes infecciosos sugieren diarrea crónica de causa funcional. No obstante, existen algunas enfermedades de base orgánica que producen un cuadro de diarrea crónica de pacientes sin signos de alarma, los cuales son de fácil diagnóstico y tienen un tratamiento específico.^{9,17-20}

Exámenes iniciales

Se realizarán biometría hemática completa, velocidad de sedimentación globular, pruebas de función hepática, calcio, hierro y vitamina B₁₂, folatos, pruebas de

CUADRO 28-4 DIARREA CRÓNICA: SÍNTOMAS, SIGNOS Y ALTERACIONES ANALÍTICAS INDICATIVAS DE ORGANICIDAD

Presencia de sangre en las heces
Aparición de fiebre
Pérdida reciente de peso (> 5 kg) (en ausencia de otros motivos que la expliquen)
Inicio reciente de los síntomas o cambio en las características previas de estos
Aparición en edades avanzadas (> 40 años)
Historia familiar de cáncer o pólipos colorrectales
Diarrea nocturna

Diarrea que persiste tras el ayuno
Heces muy abundantes o esteatorreicas
Volumen de heces de 24 h > 400 ml
Anomalías en la exploración física (hepatoesplenomegalia, adenopatías, masa abdominal)
Presencia de anemia, macrocitosis, hipoprotrombinemia, hipoalbuminemia
Elevación de reactantes de fase aguda (proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular, fibrinógeno)

función tiroidea, serología para enfermedad celíaca (anticuerpos antiendomisio y anticuerpos antitransglutaminasa).^{10,14-16,20}

PRUEBAS FECALES

Es de utilidad la determinación de la osmolaridad fecal y de la brecha osmótica fecal (BOF), esta última se calcula con la fórmula: $BOF = 290 - 2 \times (\text{concentración fecal de } Na^+ + K^+)$. Así, es posible clasificar a la diarrea en osmótica, secretora o facticia. Una osmolaridad fecal < 290 mOsm/kg es sugestiva de diarrea facticia por dilución (agua, orina, ingesta excesiva de líquidos hipotónicos).^{10,14}

En la diarrea secretora, los electrolitos no absorbidos inducen retención de agua en la luz intestinal, generalmente la BOF es < 50 mOsm/kg. Por el contrario, en la diarrea osmótica son solutos no absorbibles los responsables de la retención de agua en la luz intestinal (laxantes, sales de magnesio, disacáridos, ácidos grasos), así tenemos que la BOF suele ser > 125 mOsm/kg. Otra prueba útil para diferenciar entre diarrea secretora y diarrea osmótica es el ayuno durante 48 h; en términos generales, la diarrea osmótica se resuelve tras el ayuno, mientras que la diarrea secretora persiste.^{10,14,20}

ESTUDIOS ENDOSCÓPICOS Y DE IMAGEN

En los menores de 45 años con diarrea crónica y síntomas atípicos, que no cumplen criterios para trastorno funcional, es recomendable realizar rectosigmoidoscopia flexible más toma de biopsias. Si el paciente es mayor de 45 años, deberá directamente realizarse colonoscopia más ileoscopia por el riesgo de carcinoma colorrectal.^{10,20}

PRUEBAS NO INVASIVAS PARA MALABSORCIÓN

La malabsorción puede deberse a la alteración de la digestión secundaria a una deficiencia de enzimas pancreatobiliares o a la absorción deficiente por enfermedades o alteraciones estructurales que afectan a la mucosa enteral.^{10,20}

MALABSORCIÓN DE GRASAS

Consiste en la determinación de la concentración de grasa fecal en una muestra expresada por gramos de grasa fecal/100 g peso seco de heces. Métodos semicuantitativos son el esteatocrito fecal y la tinción con Sudan III.^{10,20}

PRUEBAS NO INVASIVAS PARA IDENTIFICAR ENTEROPATÍA DE INTESTINO DELGADO

La D-xilosa, un azúcar inerte, se absorbe por difusión pasiva; se deben administrar 25 g por vía oral y posteriormente se mide en el suero o la orina; así, una

concentración sérica de D-xilosa menor de 20 mg/dl 1 h después de su ingestión, o una excreción urinaria menor de 5 g en las 5 h posteriores a su ingestión, se consideran resultados anormales.^{10,20}

PRUEBAS PARA IDENTIFICAR MALA DIGESTIÓN POR INSUFICIENCIA PANCREÁTICA

Para que clínicamente exista esteatorrea, debe haber destrucción mayor del 90% de los ácinos pancreáticos.^{10,20}

En la actualidad, la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica y la colangiopancreatografía por resonancia magnética son altamente sensibles para evaluar anormalidades de los conductos pancreáticos.^{10,20}

NBTP/ÁCIDO P-AMINOBENZOICO

Mide la función exocrina del páncreas, se basa en la hidrólisis intraluminal del ácido N-benzoyl-L-tirosil-p-ácido aminobenzoico (NBTP), que es una sustancia no absorbible, por la quimotripsina para liberar ácido p-aminobenzoico, el cual sí es absorbible y se excreta en la orina, donde es posible medirlo.^{10,20}

RESUMEN

La diarrea puede considerarse como un síntoma, un signo o un síndrome. La Asociación Mexicana de Gastroenterología sugiere definirla como la disminución en la consistencia de las heces fecales, con o sin aumento en la frecuencia de las mismas. Se clasifica en aguda o crónica de acuerdo con su tiempo de duración. Si la diarrea dura 4 semanas o más, descartando incontinencia fecal, debe considerarse como crónica. El término «agudo» viene dado por ser un proceso de carácter autolimitado, con una duración menor de 2 semanas.

A lo largo del intestino existe absorción y secreción de agua y electrolitos. Existe en el intestino un movimiento o flujo bidireccional de agua y de iones a través de la mucosa; por una parte, hay una secreción de agua del plasma hacia la luz intestinal y, por otra, una absorción de la luz intestinal hacia el plasma.

Esto hace que se mantenga el equilibrio entre la absorción y la secreción intestinal. La absorción es normalmente mayor que la secreción, lo que da como resultado un equilibrio positivo en la absorción de líquidos.

Con cualquier cambio que ocurra en el flujo bidireccional de agua y electrolitos en el intestino delgado, bien porque se produzca una inhibición de los procesos de absorción, o porque se estimule la secreción, el volumen de agua y electrolitos que llega al colon excede su capacidad de absorción y se produce la diarrea.

Aproximadamente el 80% de las DA son debidas a infecciones por virus, bacterias, helmintos y protozoos. Las restantes son secundarias a la ingestión de medicamentos, azúcares mal absorbidos (polímeros de fructosa o sorbitol), impactación fecal, inflamación pélvica (p. ej., por apendicitis aguda) o isquemia intestinal.

La etiología de la diarrea crónica es variable, y un mismo factor suele causar síntomas mediante diversos mecanismos fisiopatológicos. Las causas de las diarreas crónicas se agrupan en osmóticas, secretoras, inflamatorias y motoras.

La diarrea osmótica se produce por la presencia, en el intestino distal, de un soluto no absorbido que aumenta la carga osmótica y arrastra líquido a la luz intestinal.

La diarrea secretora es una diarrea acuosa abundante que produce deshidratación con trastornos del equilibrio hidroelectrolítico y acidobásico. Se produce por una mayor secreción de agua y electrolitos hacia la luz que supera la capacidad de absorción intestinal a través de la activación de AMPc.

La diarrea con etiología de tipo motor puede ser debida a hiper- o hipomotilidad.

La diarrea inflamatoria se produce por lesiones de la mucosa que tienen como consecuencia una disminución de la superficie de absorción, los ejemplos clásicos son la enfermedad inflamatoria intestinal y diarreas de origen infeccioso.

CASO CLÍNICO

Hombre de 29 años de edad, casado, de oficio campesino, que vive en una casa de ladrillo que no cuenta con los servicios sanitarios básicos, bebe agua de río sin purificar, y dice comer en mercados con poca higiene; acude a consulta porque padece fiebre persistente, diarrea y dolor estomacal. Había gozado de buena salud hasta 3 semanas antes, cuando empezó a sentir malestar general. Sin embargo, 10 días antes se añadió fatiga, anorexia, tos seca y cefalea moderada; 4 días antes del internamiento la temperatura corporal subió a 40,2 °C, acompañada de escalofríos, sudoración y diarrea acuosa de más de siete evacuaciones al día; 2 días después tuvo también cefalalgia occipital muy intensa, mialgias y vómitos. La noche anterior a su admisión, el enfermo fue llevado al servicio de urgencias, donde se comunicó una temperatura de 40 °C, frecuencia cardíaca de 123 latidos/min, frecuencia respiratoria de 22 respiraciones/min, presión arterial de 100/67 mmHg y saturación del oxígeno arterial del 95% respirando aire ambiente.

En la exploración física se le halló con un IMC bajo, pálido y muy decaído. Se escucha un murmullo sistólico sobre el borde esternal izquierdo. Presenta hepatomegalia y le duele con la palpación; el reborde hepático rebasaba 2 cm en la línea media, 3 cm en la línea mamaria y 2 cm en la línea axilar anterior, por debajo del reborde costal. Presenta distensión abdominal y dolor a la palpación profunda. Ruidos peristálticos hiperactivos. Se aprecia la orina de color oscuro como el del «refresco de cola», no se encuentran más datos de relevancia médica.

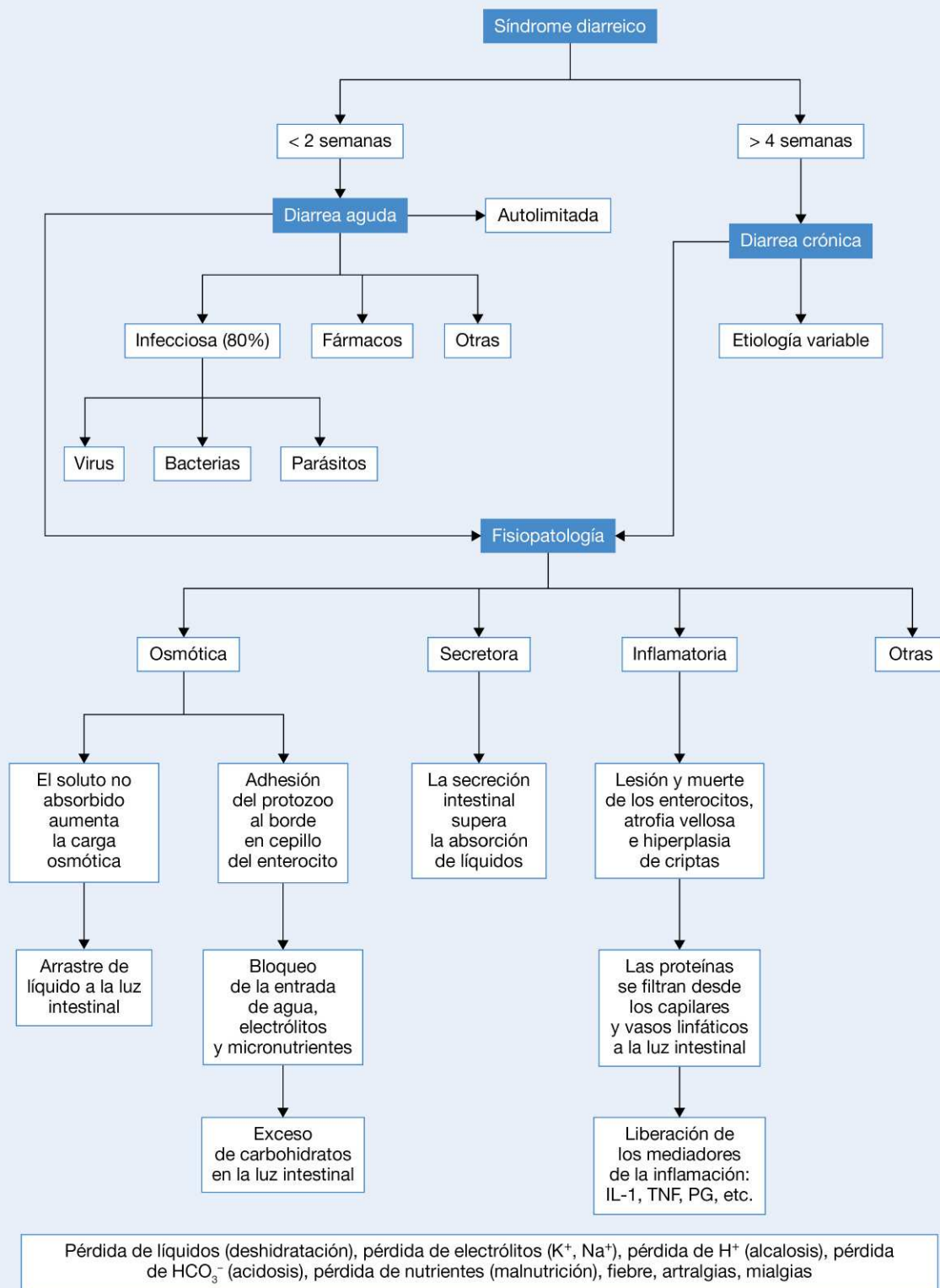
Se le pide un examen general de orina que resulta positivo para cetonas (+++), bilirrubina (++) y proteínas (+); el sedimento urinario contenía de tres a cinco leucocitos por campo.

La biometría hemática y química sanguínea ponen de manifiesto: hemoglobina, 10,8 g/l; hematocrito, 39%; volumen corpuscular medio, 91 mg/dl; leucocitos, 4.700; neutrófilos, 54%; bandas, 15%; linfocitos, 30%;

plaquetas, 150.000; nitrógeno ureico en sangre, 4 mg/dl; creatinina, 1,6 mg/dl; glucosa, 102 mg/dl; sodio, 132 mEq/l; potasio, 3,2 mEq/l; cloro, 100 mEq/l; calcio, 7,9 mg/dl; proteínas, 6,1 mg/dl; albúmina, 3 mg/dl; bilirrubina total, 1,4; bilirrubina directa, 0,7; aspartato transferasa, 790; lactato deshidrogenasa, 1.560; fosfatasa alcalina, 233.

El enfermo se había automedicado irregularmente, de tres a siete cápsulas de 500 mg de ampicilina por día. Se le practicaron tres hemocultivos y un coprocultivo cuyos resultados fueron negativos. Al día de ser internado aparece roséola maculopapular. Las papulillas escasas estaban localizadas en la porción inferior del abdomen y la cara interna de los muslos. En ese momento la biometría fue: hemoglobina, 10,5 g/l; hematocrito, 35%; leucocitos, 4.900; linfocitos, 36; segmentados, 58; bandas, 6. La reacción de Widal (pruebas febriles) fue: antígeno H, 1:160; antígeno O, 1:160, y prueba de fijación de superficie de Ruiz-Castañeda, 75%. Se decidió practicar microbiopsia hepática y biopsia cutánea de la roséola, con cultivo intencionado de ambas biopsias en un medio Oxgall enriquecido.

En el cultivo de las biopsias del hígado y la piel se aisló un bacilo gramnegativo, muy móvil, del género *Salmonella*. El examen de los cultivos en medio agar-McConkey mostró la existencia de bacilos anaeróbicos facultativos no formadores de esporas, que al fermentar la glucosa produjeron ácido; pero no fermentaron la lactosa ni fueron capaces de formar gas; al sembrarlos en tubos con agar-hierro triple azúcar formaron abundante H₂S. La reacción en agar-hierro-lisina resultó alcalina-alcalina. Con el uso de antiseros aglutinantes se comprobó que la bacteria pertenecía al serogrupo D, flagelos d y antígeno de superficie Vi-positivo. La fórmula antigénica completa cepa sensible *in vitro* al cloranfenicol, el ácido nalidíxico y las fluoroquinolonas. Con la microscopía de barrido se observó que la *S. typhi* aislada tenía fimbrias periféricas y 12 flagelos periféricos.



Bibliografía

- Higuera-de la Tijera ME, Alexanderson-Rosas EG, Servín-Caamaño AI. Abordaje del paciente con diarrea crónica. *Med Int Mex* 2010;26(6):583-9.
- Esteve Comas M, Monfort Mique D. Diarrea crónica y malabsorción intestinal. En: Asociación Española de Gastroenterología, ed. Tratamiento de las Enfermedades Gastroenterológicas. 3.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2013. Disponible en: http://www.aegastro.es/sites/default/files/archivos/noticias/manual_de_gastro.pdf [consultado el 3 de agosto de 2013].
- Farthing M, Salam M, Lindberg G, et al., revs. Diarrea aguda en adultos y niños: una perspectiva mundial. Organización Mundial de Gastroenterología 2012. Disponible en: http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/2012_Acute%20Diarrhea_SP.pdf [consultado el 3 de agosto de 2013].
- Román Riechmann E, Barrio Torres J, López Rodríguez JM. Diarrea aguda. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. SEGHP-AEP 2008. Disponible en: http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/diarrea_ag.pdf [consultado el 3 de agosto de 2013].
- Kasper LD, Fauci A, Hauser LS, Longo LD, Jameson J, Loscalzo J. Harrison. Principios de medicina interna. 19.ª ed Madrid: McGraw-Hill; 2016.
- Dvorkin MA, Cardinali DP, Iermoli RH. Best y Taylor. Bases fisiológicas de la práctica médica. 14.ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2010.
- Binder HJ. Causes of Chronic Diarrhea. *N Engl J Med* 2006;355:236-329. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp068124> [consultado el 3 de agosto de 2013].
- Riverón Corteguera RLR. Fisiopatología de la Diarrea Aguda. *Rev Cubana Pediatr* 1999;71(9):86-115. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0034-75311999000200005 [consultado el 3 de agosto de 2013].
- Kuhn M. Molecular physiology of membrana guanylyl cyclase receptors. *Physiol Rev* 2016;96:751-804.
- Remes Troche JM, Gómez Escudero O. Guía de diagnóstico y tratamiento de la diarrea crónica. *Epidemiología, Etiología y clasificación. Rev Gastroenterol Méx* 2010;75(2):223-5.
- Pérez Gutiérrez OZ. Diarrea Crónica: Algoritmo de abordaje diagnóstico. *Rev Invest Med Sur Mex* 2012;19(10):34-7.
- Blanchi J, Goret J, Mégraud F. Clostridium difficile Infection: A Model for Disruption of the Gut Microbiota Equilibrium. *Dig Dis* 2016;34:217-20.
- Goldman L, Schafer A, eds. Cecil y Goldman. Tratado de medicina interna. Vol. 1. 24.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2016.
- Sierra F. Diarrea Aguda. Guía para Manejo de Urgencia. En: Guías para Manejo de Urgencias. Tomo 2. Colombia: Ministerio de la Protección Social; 2001. Disponible en: http://www.aibarra.org/Apuntes/criticos/Guias/gastrointestinales/Diarrea_aguda.pdf [consultado el 3 de agosto de 2013].
- Carrada Bravo T. Fiebre tifoidea: caso clínico, estudio epidemiológico, patogenia, diagnóstico y tratamiento. *Med Int Mex* 2007;23(5):447-57.
- Petri WA Jr, Miller M, Binder HJ, Levine MM, Dillingham R, Guerrant RL. Enteric infections, diarrhea, and their impact on function and development. *J Clin Invest* 2008;118:1277-90.
- Overeem AW, Posovszky C, Rings EHMM, Giepmans BNG, van IJzendoorn SCD. The role of enterocyte defects in the pathogenesis of congenital diarrheal disorders. *Dis Models Mechanism* 2016;9:1-12.
- Posovszky C. Congenital intestinal diarrhoeal diseases: A diagnostic and therapeutic challenge. *Best Prac Res Clin Gastroenterol* 2016;30:187-211.
- Fiskerstrand T, Arshad N, Haukanes BI, et al. Familial Diarrhea Syndrome Caused by an Activating GUCY2C Mutation. *N Engl J Med* 2012;366(17):1586-95.
- DuPont HL. Persistent Diarrhea. A Clinical Review. *JAMA* 2016;315(24):2712-23.

Página deliberadamente en blanco

Síndrome de malabsorción

Raul A. Uribe Olivares

INTRODUCCIÓN

La absorción es un complejo proceso en el que los nutrientes se trasladan a la circulación para que las células corporales puedan utilizarlos. Bajo ciertas circunstancias, existe una alteración en algún punto de este proceso, impidiendo la adecuada absorción de nutrientes y agua en el tracto gastrointestinal (TGI), tanto intrínsecos como extrínsecos, lo que conduce al deterioro de las funciones de aparatos y sistemas, generando enfermedad manifestada por una amplia gama de signos y síntomas. El conocimiento profundo de estos procesos absorptivos permite anticipar los problemas nutricionales que ocurren como consecuencia de la absorción inadecuada, que van desde la desnutrición y la deshidratación hasta el serio deterioro de todo el organismo.^{1,2}

CONCEPTO

Malabsorción se refiere a la dificultad en el paso de nutrientes a través de la mucosa gastrointestinal. Puede darse para un único nutriente, como la lactosa o la vitamina B₁₂, para varios o para todos los nutrientes, y tanto en un segmento del intestino como en toda la extensión de la mucosa intestinal.

El síndrome de malabsorción es un trastorno en el que varios nutrientes se absorben de forma inadecuada. Las grasas y sustancias afines casi siempre están implicadas. Es común la deficiencia de disacaridasas, la deficiencia congénita del transportador de glucosa-galactosa o el crecimiento excesivo de bacterias intestinales que conducen a signos y síntomas característicos de disfunción intestinal, desde el estreñimiento a la diarrea y la malnutrición, acompañados de otros signos que dependerán de la causa específica del síndrome.³

BASES ANATOMOFISIOLÓGICAS

La principal función del TGI es la digestión y la absorción de nutrientes, que se llevan a cabo mediante cuatro actividades principales: 1) motilidad; 2) secreción

de glándulas, dentro de las que destacan las salivales, gástricas, intestinales, pancreáticas y hepáticas; 3) digestión de bolo hasta convertirlo en moléculas absorbibles, y 4) absorción de nutrientes, electrolitos y agua. La pared del tubo digestivo tiene dos superficies, una mucosa y una serosa, que cuentan con características particulares para llevar a cabo dichas actividades, por lo que, si existen anomalías dentro de esta anatomía, se pueden presentar alteraciones de absorción y/o digestión; la mucosa consta de células epiteliales que se especializan en la absorción y la secreción de nutrientes. Es importante recordar que el TGI está controlado por el sistema nervioso autónomo, cuyo componente extrínseco es la innervación simpática y parasimpática por el X par craneal y el intrínseco por el sistema nervioso entérico. Para comprender los mecanismos de la malabsorción, es necesario entender el proceso fisiológico normal de la digestión y la absorción por el tracto intestinal.²

La absorción es el proceso de trasladar los nutrientes y otros productos obtenidos de los alimentos del medio externo a la luz del tubo digestivo. Para llevar a cabo la absorción intestinal, el bolo alimenticio pasa por diversos procesos dentro del tubo digestivo, que incluyen la masticación y la deglución, que se encargan de mezclar, lubricar y reducir el tamaño del alimento, además de mezclar los carbohidratos con la amilasa salival con el fin de facilitar la deglución e iniciar la digestión de carbohidratos; la motilidad esofágica cede el paso del bolo alimenticio hacia el estómago y mediante el esfínter gastroesofágico evita el reflujo del contenido gástrico; la motilidad gástrica se encarga de mezclar los alimentos con las secreciones, de bombear el quimo al duodeno mediante contracciones y ondas peristálticas, y, sobre todo, de mandar señales inhibitorias de retroalimentación negativa al sistema nervioso enterogástrico y de la hormona colecistocinina (CCK), cuando existe gran cantidad de quimo en el intestino delgado, cuando este es demasiado ácido para ser absorbido, o bien cuando contiene excesivas proteínas y grasas no saturadas.²

La motilidad del intestino delgado se refiere a la contracción y la relajación de las paredes y los esfínteres del tubo digestivo, con lo que se fragmenta, prepara y mezcla el quimo con enzimas digestivas y secreciones pancreáticas, se exponen nutrientes a la mucosa para su absorción y se impulsan los residuos al intestino grueso; las contracciones que pueden ser fásicas, es decir, periódicas y seguidas de relajación, o bien ser tónicas, que mantienen un nivel constante de contracción o tono sin relajación.²

La característica distintiva del intestino delgado es su gran superficie, que es de aproximadamente 250 m², además de los rasgos anatómicos que presenta para llevar a cabo sus funciones, como los pliegues circulares que amplían la luz del intestino y las vellosidades, aproximadamente 25.000 proyecciones digitiformes de la mucosa en el intestino; cada vellosidad contiene una arteria, una vena y un vaso linfático, lo cual permite el paso de sangre y nutrientes a la luz intestinal y viceversa. Cada vellosidad está cubierta por enterocitos que contribuyen a las funciones absorbentes y digestivas del intestino delgado, además de la secreción de enzimas, llamadas «enzimas del borde en cepillo», que ayudan a la digestión de carbohidratos y proteínas, de forma secretora selectiva, ya que coloca enzimas en la superficie en que se requiera, para digerir las moléculas y difundirlas por la membrana o transportarse de manera activa a través de la superficie mucosa para entrar en la sangre (v. fig. 28-2).

La función absorbente del intestino grueso se centra principalmente en la absorción de agua, en tanto que varias sustancias requieren de un transportador específico, mientras que el agua se absorbe de forma pasiva en favor de un gradiente osmótico. El proceso de digestión y absorción comprende tres fases fundamentalmente:²⁻⁵

1. **Fase luminal:** durante esta fase las secreciones biliares y pancreáticas hidrolizan las grasas, las proteínas y los carbohidratos. Esto podríamos definirlo como el primer «ataque enzimático», que suele ser incompleto, ya que da lugar a péptidos y oligosacáridos, los cuales posteriormente son degradados por la acción enzimática fijada a la membrana celular epitelial hasta convertirlos en sustancias simples que pueden ser fácilmente absorbidas.
2. **Fase mucosa:** en esta fase participa la digestión por parte de las enzimas del borde en cepillo para completar la hidrólisis de los nutrientes, los cuales son captados por el enterocito y preparados para su transporte posterior. Se basa principalmente en la integridad de la membrana del borde en cepillo de las células epiteliales intestinales para el transporte de productos digeridos desde la luz al interior de las células.
3. **Fase de transporte o postabsorción:** se produce por la incorporación de los nutrientes claves al torrente

te sanguíneo, tales como lípidos y carbohidratos, los cuales son transportados a través de los vasos linfáticos y la circulación portal a partir de células epiteliales a otras partes del cuerpo.

La malabsorción suele aparecer cuando cualquiera de estas fases se altera. Sin embargo, en general el deterioro de la fase luminal produce malabsorción como consecuencia de la maldigestión (v. fig. 28-1).

Absorción intestinal de agua y electrólitos

Se estima que a través del intestino delgado circulan aproximadamente 9.000 cm³ de líquido, por las heces se excretan aproximadamente 200 cm³; el volumen final puede variar según los factores dietéticos. La mayor parte del volumen procede de líquidos generados endógenamente, que son utilizados gracias a los mecanismos regulados de secreción y absorción. El movimiento de los iones, y de los líquidos específicamente, se produce por diversos mecanismos paracelulares y transcelulares, lo que implica diversos transportadores de sodio, cloro, bicarbonato y ácidos grasos de cadena corta; en unos casos, independientes y, en otros, ligados a la absorción de otros nutrientes, por ejemplo, la glucosa o los aminoácidos. Todo el proceso está regulado por péptidos locales y sistémicos; inmunológicamente, por ejemplo, las citocinas pueden modificar el transporte de electrólitos a través de la mucosa, y por la flora intestinal, pues las bacterias intestinales influyen directamente en varios mecanismos de absorción, e indirectamente a través de sus efectos metabólicos o reguladores de la situación inflamatoria de la mucosa.^{2,5}

Absorción intestinal de carbohidratos

Los carbohidratos son la base calórica fundamental en la dieta, se estima que la ingestión diaria se aproxima a los 400 g, que requieren separarse en monosacáridos o azúcares simples para que el intestino delgado pueda absorberlos. Gran parte de estos carbohidratos son azúcares complejos, algunos difícilmente asimilables por el organismo humano, otros dependientes de la flora intestinal, y muchos necesitan de su transformación a disacáridos a través de la amilasa salival y pancreática, para después pasar por acción de las disacaridasas presentes en el borde en cepillo de la mucosa intestinal, ya que solo los monosacáridos son transportados por la célula intestinal para completar el proceso de absorción (v. fig. 28-1).

Se estima que el almidón representa el 50% del total de carbohidratos ingeridos; la digestión de este comienza en la boca por acción de la amilasa, que lo degrada en diversos disacáridos, entre los que se encuentran la maltosa, la isomaltosa y las dextrinas α ; posteriormente,

las enzimas del borde en cepillo degradan los disacáridos hasta convertirlos en monosacáridos absorbibles. La sacarosa se disocia en glucosa y fructosa, la lactosa se transforma en glucosa y galactosa, y la maltosa se convierte en dos moléculas de glucosa. Cuando los disacáridos no se degradan a monosacáridos, es imposible su absorción y permanecen en el intestino como partículas con actividad osmótica y suelen causar diarrea, lo cual es un síntoma característico del síndrome de malabsorción.²

Absorción intestinal de proteínas

Las proteínas representan aproximadamente el 20% de la ingesta calórica, fundamentales por su aporte de 20 aminoácidos, para los cuales existen transportadores específicos en el enterocito. Dado que varios de los aminoácidos son esenciales, pueden llegar a existir sistemas aparentemente redundantes de absorción de péptidos. El proceso digestivo de las proteínas depende de un conjunto de enzimas que van transformando las estructuras complejas en moléculas progresivamente más sencillas; esto comienza en el estómago con la acción de la pepsina, posteriormente el pepsinógeno precursor de la pepsina es secretado en respuesta a la comida y un pH ácido para su conversión en pepsina; sin embargo, la principal degradación de las proteínas se da por la acción de enzimas pancreáticas, las cuales también actúan como moléculas precursoras, entre las que se encuentran la tripsina, la quimotripsina, la carboxipeptidasa y la elastasa.²

Las pepsinas inician el proceso, lo continúan las peptidasas pancreáticas y lo finalizan las peptidasas del borde en cepillo e intracelulares. Los aminoácidos son liberados después en la superficie de la mucosa intestinal por enzimas del borde en cepillo que degradan las proteínas en oligopéptidos de dos o tres aminoácidos. Cabe mencionar el papel importante de la enterocinasa, una enzima presente en el borde en cepillo de la mucosa intestinal, que convierte el tripsinógeno en tripsina y así inicia el funcionamiento del resto de las peptidasas pancreáticas (v. fig. 28-1).

Absorción intestinal de grasas

Los lípidos son sustancias grasas que pueden obtenerse de solventes orgánicos. Dentro de los lípidos dietéticos más importantes se encuentran los triglicéridos, el colesterol, los fosfolípidos y las vitaminas liposolubles. Se estima que el adulto promedio ingiere alrededor de 60-100 g de grasa al día, sobre todo en forma de triglicéridos. En condiciones fisiológicas, la mayor parte de absorción de los lípidos se lleva a cabo en el yeyuno proximal y medio. Primero, para su digestión, se lleva a cabo un proceso llamado «emulsión», el cual consiste en dividir los grandes acúmulos de grasa dietética

en partículas más pequeñas para que así las enzimas digestivas hidrosolubles puedan actuar, esto comienza en el estómago con la agitación de dichos acúmulos y continúa en el duodeno por acción de la bilis.²

En el proceso de absorción de los triglicéridos intervienen el pH local, la lipasa gástrica, la lipasa y la colipasa pancreáticas, y las sales biliares. La lipasa pancreática divide los triglicéridos en ácidos grasos libres y monoglicéridos, de tal manera, se lleva a cabo el proceso de emulsión y formación de micelas por parte de las sales biliares, las cuales transportan estas sustancias a la superficie de las vellosidades intestinales, donde son captadas por las células epiteliales para la formación de nuevos triglicéridos, los cuales serán liberados al sistema linfático en forma de quilomicrones. La grasa que no se absorbe en el intestino es excretada a través de las heces, produciendo esteatorrea.

La absorción de grasas es, por tanto, muy sensible a cualquiera de los procesos patológicos: la gastrectomía impedirá la mezcla adecuada, la pancreatitis crónica reducirá la presencia de lipasa y colipasa y acidificará el medio, un problema de drenaje biliar dificultará la presencia de cantidades adecuadas de sales biliares, el sobrecrecimiento bacteriano puede modificar la concentración de sales biliares. Así, múltiples situaciones patológicas pueden alterar las condiciones necesarias para llevar a cabo la absorción de lípidos, generando, por lo tanto, un proceso de malabsorción intestinal (v. fig. 28-1).

FISIOPATOLOGÍA

Síndrome de malabsorción

«Malabsorción» es un término clínico que abarca los defectos que se producen durante la digestión y la absorción de los nutrientes de los alimentos y por infecciones del TGI. Se considera como la incapacidad para transportar los productos dietéticos, como las grasas, los carbohidratos, las proteínas, las vitaminas y los minerales, de la luz intestinal al espacio extracelular para ser transportados a todo el cuerpo; la digestión o absorción puede presentarse de manera selectiva, es decir, malabsorción de un único nutriente, por ejemplo, en la intolerancia a la lactosa debido a la deficiencia de lactasa, o bien presentarse como un trastorno difuso, tal como la enfermedad celíaca (EC) o la enfermedad de Crohn (ECr), que afectan al intestino y en las que la absorción de casi todos los nutrientes se deteriora (fig. 29-1); esto puede ser causado por la afeción de un segmento determinado del intestino, sin embargo, este tiene la capacidad de que, en caso de fallar un segmento, otro pueda aumentar su función para equilibrarlo. Por ejemplo, el colon, que absorbe principalmente agua, sodio y cloro, puede aumentar su absorción cuando en el intestino delgado

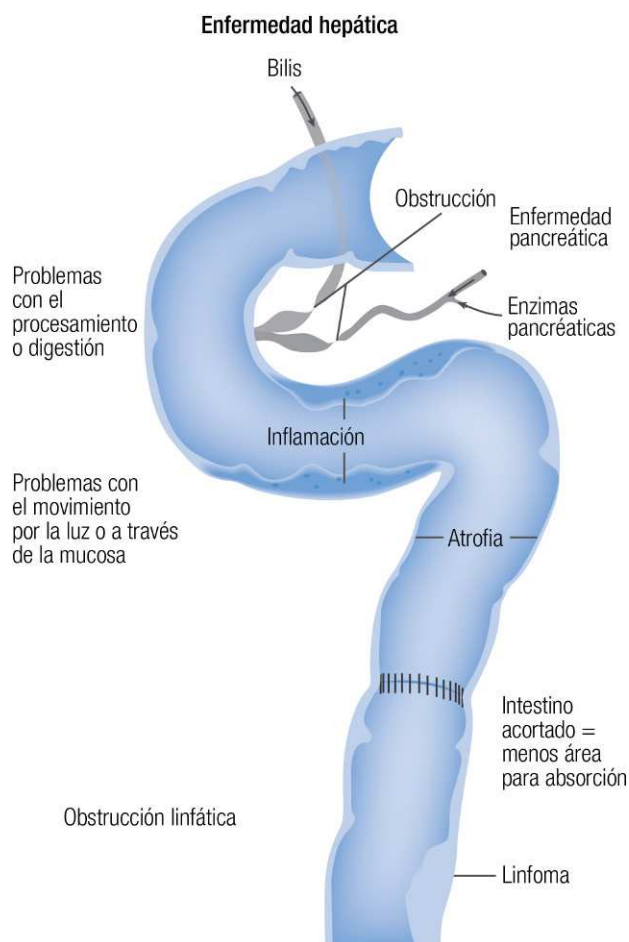


FIGURA 29-1

Causas más comunes de malabsorción y sitios donde sucede.

existen problemas para absorber agua y electrolitos, absorbiendo mayores cantidades de agua. De igual manera el íleon puede equilibrar la malabsorción del intestino proximal mediante la absorción de grasas, carbohidratos y aminoácidos.^{1,3,6,7}

Desde el punto de vista fisiopatológico, podemos encontrar dos tipos de síndromes: la **maldigestión**, cuando la alteración fundamental reside en la digestión intraluminal de los alimentos, por ejemplo, en la pancreatitis crónica, en la que el proceso inflamatorio altera la secreción adecuada de enzimas pancreáticas necesarias para la digestión y la absorción de nutrientes, y la **malabsorción**, cuando el defecto primario reside en la propia mucosa intestinal. Para tener una comprensión más clara, podemos decir que al hablar de maldigestión el problema se encuentra en la fase luminal, es decir, la alteración en las secreciones biliares y pancreáticas que hidrolizan las grasas, las proteínas y los carbohidratos, y al referirnos a malabsorción el problema es en la fase mucosa, es decir, que el fallo reside primordialmente en la captación por el enterocito y el transporte posterior; sin embargo, en un proceso de maldigestión puede tener como consecuencia un proceso de malabsorción debido a que no se lleva a cabo la adecuada degradación de nutrientes, los cuales son inadecuados para dicha absorción. El prototipo de la enfermedad que causaría malabsorción y no maldigestión sería la EC, en la que el daño primario reside en la mucosa intestinal, dejando la fase intraluminal íntegra. Asimismo, podemos dividir los trastornos que afectan a uno o más pasos de la digestión y la absorción de nutrientes en tres amplias categorías: maldigestión intraluminal, trastornos del transporte transepitelial y obstrucción linfática^{1,4,6} (cuadro 29-1).

CUADRO 29-1 CAUSAS FRECUENTES DE MALABSORCIÓN

Enfermedades intestinales (malabsorción)

Enfermedad de Crohn
Enfermedad celíaca
Sobrecrecimiento bacteriano
Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
Síndrome de intestino corto
Tuberculosis intestinal
Enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado
Giardiasis

Enfermedades pancreáticas (maldigestión)

Pancreatitis crónica
Fibrosis quística

Enfermedades gástricas

Gastritis atrófica (maldigestión)

Cirugía gástrica (malabsorción)

Enfermedades hepáticas y biliares (mixta)

Cirrosis hepática
Cirrosis biliar primaria
Obstrucción biliar tumoral

Enfermedades sistémicas (mixta)

Endocrinas:

- Diabetes mellitus
- Hipertiroidismo e hipotiroidismo

Cardíacas:

- Insuficiencia cardíaca congestiva

Inmunitarias:

- Esclerodermia

Adaptado de Gomollón F. Síndrome de malabsorción, fisiología y fisiopatología. En: Montoro Huguet MA, ed. Problemas comunes en la práctica clínica. Gastroenterología y Hepatología. Madrid: Jarpyo; 2006. p. 261-77.

La **maldigestión intraluminal** se debe al defecto en el procesamiento de los nutrientes en la luz del intestino, debido a un defecto en la producción de las enzimas necesarias para llevar a cabo la digestión, por ejemplo, en la insuficiencia pancreática, la enfermedad hepatobiliar y el sobrecrecimiento bacteriano intraluminal; en estas entidades, la alteración principal es la dificultad para la hidrólisis primaria de los nutrientes, ya sea por una alteración enzimática, en el caso de la insuficiencia pancreática y la enfermedad hepatobiliar, o bien por una alteración directa en la digestión de nutrientes, como es el caso del sobrecrecimiento bacteriano. La deficiente digestión hace que la mezcla de los componentes necesarios para la absorción sea deficiente, haya mayor contenido luminal de sustratos para el metabolismo bacteriano y, sobre todo, la destrucción de la mucosa, que repercute en daño a los receptores que tienen que activarse para liberar secretina y CCK; hormonas que intervienen directamente en la secreción biliar y pancreática, necesarias para la digestión.^{1,4,6,7}

Los **trastornos del transporte transepitelial** se deben directamente a lesiones en la mucosa intestinal que afectan a la captación y el transporte de nutrientes intraluminales disponibles a través de la superficie mucosa del intestino; aquí se incluyen trastornos como la EC y la ECr, en los cuales la alteración principal es el daño directo a la mucosa intestinal, debido a la respuesta inflamatoria anormal.^{1,3,6}

Los mecanismos de malabsorción por **obstrucción linfática** interfieren en el transporte principalmente de los productos de la digestión de grasas a la circulación sistémica después de absorberse; esta entidad se presenta principalmente por alteraciones congénitas, neoplasias, traumas o infecciones, las cuales alteran la circulación y provocan malabsorción. A pesar de que es común que la malabsorción de las grasas esté dada por este mecanismo, es necesario recordar que los ácidos grasos de cadena larga, una vez absorbidos, son modificados dentro de la célula formando quilomicrones, y así pasan a la linfa, y los de cadena corta pasan al hígado, por lo que alteraciones en el sistema porta también podrían ser consideradas como un mecanismo de malabsorción de ácidos grasos por obstrucción.

Los síntomas que comúnmente suelen aparecer en el síndrome de malabsorción incluyen: diarrea, esteatorrea, pérdida de peso, distensión y dolor abdominal. A pesar de que suelen ser muy variables e inespecíficos, son directamente proporcionales a la causa desencadenante. La diarrea se presenta cuando se altera el proceso de absorción y secreción de líquido, es decir, el equilibrio entre la cantidad que entra en el intestino y su distribución dentro del tubo digestivo. La cantidad de agua que entra en el intestino por día es de aproximadamente 9-10 l; en el intestino delgado se absorben aproximadamente 8-10 l/día, los 1-2 l restantes llegan al colon, donde se absorben aproximadamente

1.500-1.800 ml, y los restantes son excretados. Durante este proceso, se encuentra en juego la integridad de la mucosa intestinal y el intercambio de iones para la absorción adecuada. La diarrea se presenta cuando este mecanismo está alterado, ya sea por una inadecuada absorción debida a una enfermedad subyacente o por una alteración en la mucosa intestinal. Es común encontrar pacientes con presencia de esteatorrea, debido a la absorción inadecuada de grasas, principalmente en el duodeno. En esta entidad podemos sospechar de alteraciones durante la fase luminal, si se trata de maldigestión, que es donde se lleva a cabo la emulsificación de grasas, o bien en la fase mucosa, si se trata de malabsorción, que es donde se lleva a cabo la absorción de estas, comúnmente por una alteración en la combinación de las sales biliares y la secreción pancreática. Puede haber deficiencia de sales biliares en ictericia colestásica y obstructiva, cáncer de colédoco, cirrosis avanzada y cáncer de cabeza de páncreas. La pérdida de peso es fácilmente explicada por la falta de absorción de nutrientes necesarios para llevar a cabo el metabolismo anabólico adecuado.⁷

Se ha observado la existencia de síndrome de malabsorción en pacientes en los que se ha practicado alguna gastrectomía subtotal o total, derivaciones Billroth I, duodenostomía y Billroth II; es común que estos pacientes presenten principalmente esteatorrea, por la alteración intraluminal de la digestión de grasas debido a que en la derivación Billroth II el alimento evita el duodeno y reduce la entrada a este, disminuyendo por lo tanto el estímulo de la secreción de CCK, reduciendo con ello la secreción de enzimas pancreáticas (entre ellas la lipasa) y reduciendo la digestión y absorción lipídica^{3,6-8} (v. fig. 29-1).

Enfermedad celíaca

También conocida como «esprúe celíaco» y «enteropatía sensible al gluten». Es una enfermedad caracterizada por malabsorción, estructura anormal del intestino delgado e intolerancia al gluten, una proteína que se encuentra especialmente en cereales como el trigo, la cebada y el centeno. Es considerada una de las enfermedades genéticas más comunes.

Esta enfermedad se debe a la reacción inmunitaria inadecuada mediada por células T contra la fracción gliadina del gluten dietético, la mayoría de las personas con la enfermedad comparten el alelo de complejo principal de histocompatibilidad de clase II HLA-DQ2 o HLA-DQ8. La respuesta inmunitaria resultante produce una reacción inflamatoria intensa que conduce a la pérdida de vellosidades absorbentes del intestino delgado, la lesión más evidente se encuentra en la parte proximal, ya que es la más expuesta al gluten de la dieta; esto genera, como consecuencia, malabsorción por lesión anatómica. La lesión característica en el intestino delgado de los pacientes que presentan EC es una mucosa alisada y aplana, la expansión de la lámina propia y una exuberante

infiltración de linfocitos, junto con anormalidades de la superficie epitelial. La lesión es producida, a través de mecanismos aún no específicos, por las proteínas constitutivas de algunos granos de cereales; cuando estas lesiones son extensas, pueden afectar tanto a la absorción de micronutrientes como de macronutrientes, es decir, afectar a la absorción de proteínas, carbohidratos y grasas, se presenta así el síndrome de malabsorción. Las manifestaciones clínicas varían según el grupo de edad en el que se presente; dentro de las más características se encuentran, en niños y lactantes, diarrea, distensión abdominal y desnutrición grave ocasional. Los niños mayores presentan anemia, estatura baja, defectos en el esmalte dental y, periódicamente, estreñimiento, generalmente por la falta de nutrientes correspondientes a la edad, y la dificultad para la absorción de hierro y calcio, necesarios para el desarrollo íntegro del paciente. El cuadro clínico en el adulto es la diarrea, la cual puede ir acompañada de dolor o molestia abdominal. El diagnóstico se basa principalmente en las manifestaciones clínicas, la serología y la biopsia intestinal⁸⁻¹⁹ (v. fig. 29-1).

Enfermedad de Crohn

Es una variante inflamatoria y granulomatosa recurrente, que puede afectar a cualquier área del TGI. El íleon terminal o el ciego son las estructuras donde se desarrolla con mayor frecuencia. Se trata de una enfermedad de evolución lenta, progresiva y con frecuencia incapacitante. Suele afectar a las personas en la tercera o cuarta década de la vida y las mujeres la padecen con mayor frecuencia. Una característica de la ECr corresponde a las lesiones granulomatosas bien delimitadas y circunscritas por tejido mucoso de aspecto normal. Cuando las lesiones son múltiples, suelen denominarse «lesiones intercaladas», dado que se encuentran distribuidas entre lo que parecen segmentos normales de intestino. Aunque se afectan todas las capas del intestino, la submucosa es la más común; por lo regular, la superficie del intestino inflamado presenta aspecto de «empedrado» por las fisuras y grietas que se forman, circundadas por áreas con edema submucoso. Suele existir un respeto relativo a las capas de músculo liso, con cambios inflamatorios y fibróticos marcados en la submucosa. Después de algún tiempo, la pared intestinal suele engrosarse y volverse inflexible; su aspecto se ha comparado con el de una tubería de plomo o una manguera de hule. El mesenterio adyacente puede desarrollar inflamación; los ganglios linfáticos regionales y los vasos linfáticos pueden aumentar su tamaño²⁰ (v. fig. 29-1).

Colitis ulcerosa

Es un trastorno inflamatorio inespecífico del colon. Es más frecuente en EE. UU. y Occidente. Puede manifestarse en cualquier edad, con una mayor incidencia

entre los 15-25 años; a diferencia de la ECr, que afecta a distintas regiones del TGI, la colitis ulcerosa (CU) se limita al colon y el recto. Suele iniciarse en el recto y extenderse en sentido proximal, para afectar de manera primordial a la capa mucosa, aunque puede extenderse hasta la submucosa, cuya extensión varía. Puede afectar solo al recto (proctitis ulcerosa), al recto y al colon sigmoide (proctosigmoiditis), o a todo el colon (pancolitis). La inflamación tiende a confluir y mostrar continuidad, en vez de dejar áreas respetadas como en la ECr.

Características de la enfermedad son las lesiones que se forman en las criptas de Lieberkühn en la base de la capa mucosa. El proceso inflamatorio tiende a la formación de hemorragias mucosas puntiformes, que con el tiempo presentan supuración y se convierten en abscesos cripticos. Estas lesiones pueden desarrollar necrosis y ulcerarse. Si bien las ulceraciones suelen ser superficiales, a menudo se extienden y generan grandes áreas denucladas. Como consecuencia del proceso inflamatorio, la capa mucosa con frecuencia desarrolla proyecciones similares a lengüetas que semejan a pólipos, y, por ende, se denominan «pseudopólipos». La pared intestinal se engrosa en respuesta a episodios repetidos de colitis^{1,3,7,13} (v. fig. 29-1).

Neoplasias

Los tumores de células epiteliales intestinales son una causa importante de síndrome de malabsorción. El colon es el sitio más frecuente de neoplasias primarias. Si bien el intestino delgado representa el 75% de la longitud gastrointestinal, es un sitio poco común de tumores. Con diferencia, los tipos más frecuentes son los pólipos adenomatosos; un pólipo del TGI puede describirse como una masa que protruye hacia la luz intestinal. Se subdividen con base en la forma de su unión con la pared del intestino (sésiles [nódulos mucosos elevados] o pedunculados [unidos por medio de un tallo]), su aspecto histopatológico (hiperplásicos o adenomatosos) y su potencial neoplásico (benignos o malignos). Los pólipos adenomatosos (adenomas) son neoplasias benignas que derivan del epitelio mucoso intestinal. Están compuestos por células neoplásicas que proliferaron en exceso, en comparación con las que se requieren para restituir a las células que de manera normal se eliminan a partir de la superficie mucosa. La patogénesis del adenoma implica alteración en la mitosis de las células epiteliales de las criptas; puede observarse una disminución de la apoptosis, la persistencia de la mitosis y la incapacidad para la maduración y la diferenciación de las células que migran hacia la superficie de las criptas. En condiciones normales, la síntesis de ADN cesa al tiempo que las células alcanzan los dos tercios superiores de las criptas, después de lo cual maduran, migran hacia

la superficie y se vuelven senescentes, luego desarrollan apoptosis y se exfolian a partir de la superficie. Los adenomas surgen de una anomalía en esta secuencia, de tal manera que las células epiteliales retienen su capacidad de proliferación en toda la extensión de la cripta. Las alteraciones en la diferenciación celular pueden conducir hacia la displasia y evolucionar hasta el desarrollo de un carcinoma invasor. Más de la mitad de todos los pólipos adenomatosos se ubican en el recto y colon sigmoide. El resto presentan distribución uniforme en el resto del colon. Los adenomas varían en tamaño, desde un nódulo apenas visible hasta una masa sésil grande. Se clasifican en adenomas tubulares, vellosos o tubulovellosos.^{1,3,4,6}

La mayoría de los casos de cáncer colorrectal empiezan como un pólipo adenomatoso benigno, cuya causa se desconoce en gran medida, pero hay mayor frecuencia en personas con historia familiar de ECr, CU, poliposis y en mayores de 50 años de edad. La poliposis adenomatosa familiar se hereda como rasgo autosómico dominante de mutación del brazo largo del cromosoma 5. También se sospecha que la dieta desempeña algún papel, como el consumo de grasa, azúcar refinado, fibra y la ingestión adecuada de vitaminas A, C y E. Se ha propuesto que

la elevada ingesta o concentración de grasas en la dieta aumenta la síntesis y secreción de ácidos biliares, los cuales pueden convertirse en carcinógenos potenciales por la acción de las bacterias colónicas. Los pacientes con cáncer suelen ser asintomáticos por mucho tiempo, y después presentar diarrea, estreñimiento, hemorragia, pujo, tenesmo y, por supuesto, síndrome de malabsorción^{7,21-26} (v. fig. 29-1).

RESUMEN

El síndrome de malabsorción es un trastorno caracterizado por maldigestión y/o malabsorción de nutrientes, cuyas repercusiones van desde discretas molestias digestivas hasta desnutrición y/o deshidratación grave, pasando por diarrea, esteatorrea, estreñimiento, flatulencia, tenesmo y pujo. Sus causas son muy variadas; las patologías más representativas son la EC, la ECr, la CU y los adenomas de colon distal. Dependiendo de si el problema primario afecta a la fase luminal, a la fase mucosa o a la de transporte, se manifestarán datos de maldigestión, malabsorción o ambas. En ocasiones, existen deficiencias específicas de enzimas particulares, como de las disacaridasas, que pueden provocar diarrea osmótica y síndrome de malabsorción.

CASO CLÍNICO

Hombre de 33 años, soltero, que ingresa en el servicio de urgencias. Tiempo de evolución de la enfermedad: 30 años; episodio actual de 20 días, caracterizado por malestar general, fatiga, debilidad, flatulencia, hiporexia y deposiciones semisólidas, con moco, sin sangre, una o dos al día, las cuales 12 h antes de su ingreso se tornan líquidas, se incrementan en volumen y frecuencia y se acompañan de dolor abdominal tipo cólico; llega al hospital sin presión arterial.

Como antecedentes personales refiere que, desde los 3 años de edad, presenta diarrea crónica, por la que ha sido hospitalizado en varias ocasiones, sin un diagnóstico definitivo al alta; recibe tratamiento específico por una probable tuberculosis intestinal y tratamiento con múltiples antibióticos orales en dos ocasiones, con cierta mejoría al inicio para luego recaer. Refiere pica durante su niñez y disminución ponderal de 4-5 kg en los últimos 2 meses. En el examen hallamos un paciente pálido, adelgazado y con deshidratación moderada.

Las pruebas analíticas revelaron hematocrito, 24%; leucocitos, 6.700 células/mm³; eritrocitos con hipocromía marcada; microcitosis; leucocitos maduros con neutrófilos, y plaquetas normales. Médula ósea: ferropenia grave con cambios megaloblásticos intermedios. Ácido fólico, 1,3 ng/ml (valor normal [VN], 3-25 ng/ml). Vitamina B₁₂, 517 pg/ml (VN, 200-1.000 pg/ml). Anticuerpos anti-VIH negativos. Estudio parasitológico negativo. Estudio coprológico funcional: grasas neutras (1+). Prueba de la

D-xilosa = 18,5% (VN, 20-50%). Anticuerpos anti gliadina (IgA + IgG), 11,3 U (VN, 0-5 U [negativo]). Biopsia de mucosa yeyunal: el examen anatomopatológico reveló atrofia vellositaria, inflamación aguda y crónica, enteritis inespecífica.

En este paciente predominaron las manifestaciones digestivas, que es lo que se describe en la literatura médica, y, de las extradigestivas, la anemia y la pérdida de peso fueron las principales. El enfoque clínico se hizo sobre la base de dos problemas evidentes en el momento de su ingreso: diarrea crónica y anemia ferropénica y megaloblástica. El largo tiempo de evolución y el curso de la enfermedad alejaron etiologías frecuentes en nuestro medio como la parasitosis intestinal, la tuberculosis intestinal y la infección por el VIH. No se halló asociación con patología autoinmunitaria alguna.

En la endoscopia alta se observa una disminución del número de pliegues yeyunales y un aumento de pliegues ileales, fenómeno denominado «inversión del patrón de pliegues yeyunoileales», que puede ser parcial o total y puede no objetivarse. Los exámenes de sangre tampoco dan datos específicos, pero sí reafirman el síndrome de malabsorción intestinal, demuestran la anemia, la deficiencia de hierro, de ácido fólico, de proteínas, de carotenos, de fósforo, de magnesio, de calcio, de potasio, de colesterol total y de HDL, del factor de crecimiento semejante a la insulina, así como un aumento de fosfatasa alcalina y de triglicéridos. Con menor frecuencia, se

evidencian leucopenia, trombocitopenia o trombocitosis, hipoprotrombinemia, acidosis metabólica, déficit de otras vitaminas y minerales. Entre las pruebas de malabsorción intestinal está la prueba de la D-xilosa, la prueba del hidrógeno espirado (que traduce malabsorción de carbohidratos, que por déficit de enzimas no son degradados, pasando hacia el colon, donde son fermentados por las bacterias de la flora intestinal), la determinación cualitativa y cuantitativa de la grasa fecal (que se relaciona con la extensión del daño y permite una valoración objetiva de la respuesta clínica al tratamiento), todos ellos buenos y fiables indicadores del estado de la mucosa intestinal. La serología nos permite identificar los anticuerpos anti gliadina, anti endomisio, anti reticulina y anti yeyuno de tipo IgA e IgG, respecto a los cuales se han realizado numerosos trabajos de investigación en relación con su utilidad en el diagnóstico y el seguimiento de la EC; se obtienen valores de sensibilidad, especificidad, y valor predictivo positivo y negativo del 97-100%, especialmente si la determinación se realiza mediante el método de ELISA y utiliza como sustrato el cordón umbilical humano.

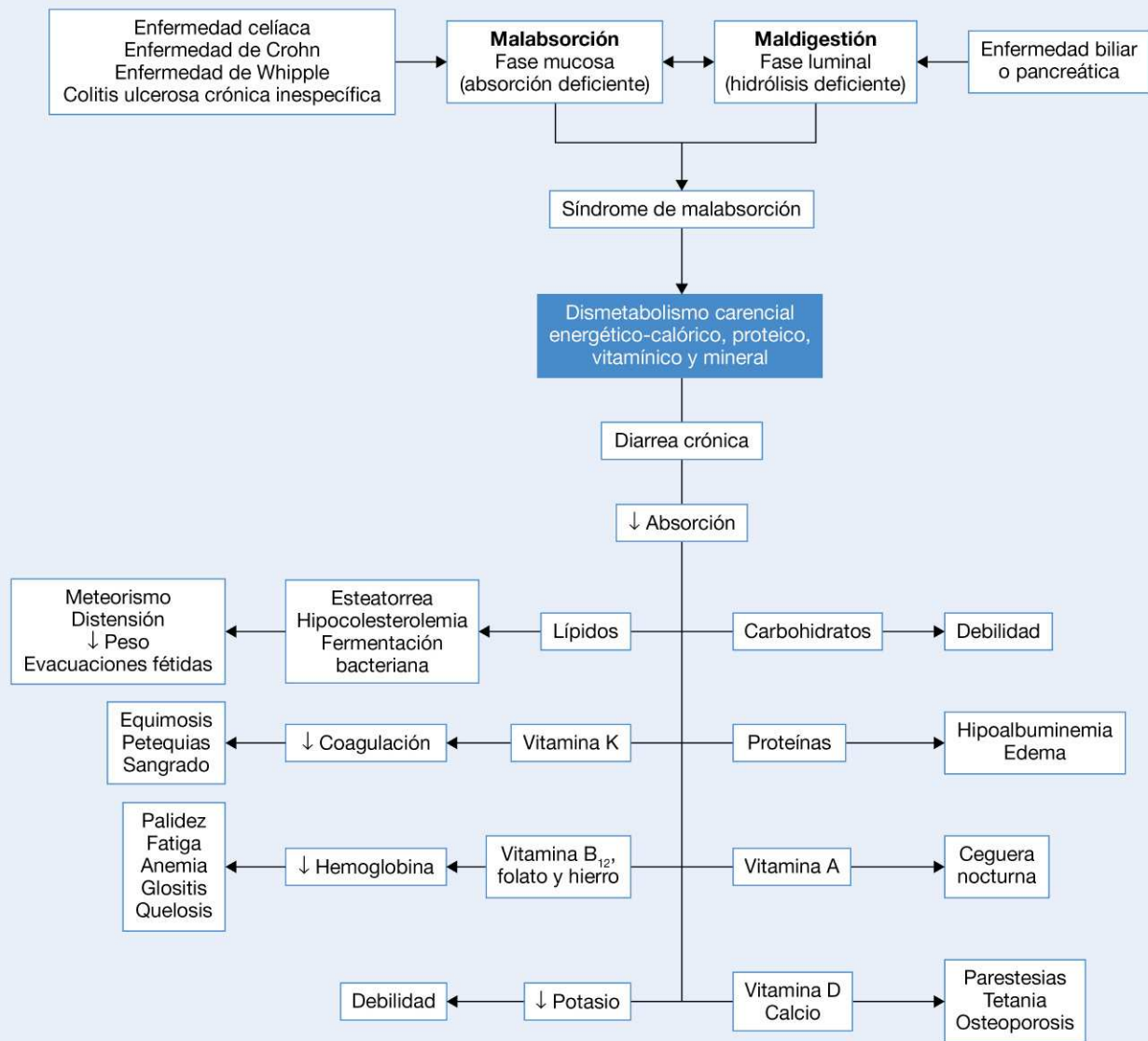
Los signos que presenta el paciente están estrictamente relacionados con la dieta y guardan una alta correspondencia con el resultado histopatológico de las biopsias. Se ha observado que sus niveles de inmunoglobulinas disminuyen y se normalizan, y que las biopsias se negativizan con la dieta libre de gluten; por el contrario, los anticuerpos aumentan al hacer una prueba diagnóstica con gluten, lo cual confirma su utilidad para la vigilancia de los efectos y el cumplimiento de la dieta da la posibilidad de evitar una o más biopsias, de identificar estadios latentes asintomáticos en grupos de riesgo (parientes de primer grado) y de seleccionar pacientes sospechosos para una primera biopsia.

La biopsia de la mucosa del intestino delgado con su estudio anatomopatológico es esencial para el diagnóstico y la evaluación del tratamiento. A pesar de los altos valores mencionados anteriormente, los estudios afirman que ningún tipo de prueba serológica sería bastante fiable como para sustituirla, constituyendo en todo caso alternativas ante una biopsia no factible o parámetros de ayuda para decidir su realización en la etapa de seguimiento. A nivel histopatológico, se observa una mucosa muy lisa con acortamiento o ausencia de

vellosidades, células cuboides y sus núcleos distribuidos de forma desordenada, hiperplasia compensatoria de las criptas y un aumento de los linfocitos intraepiteliales e infiltrado inflamatorio crónico en la lámina propia (linfocitos, plasmocitos, eosinófilos, histiocitos y mastocitos). Estas alteraciones, no patognomónicas del esprúe celiaco, revierten tras someter al paciente a una dieta sin gluten, se recupera la estructura intestinal normal. En algunos pacientes se puede observar infiltración linfocitaria de la lámina propia de la mucosa gástrica y colónica. Hay trabajos en los que se demuestra la expresión de la inmunidad celular en la mucosa intestinal, tanto en casos de enteropatía mínima como en la atrofia total típica. Con inmunohistoquímica se evidencia un aumento del recuento de linfocitos intraepiteliales, de linfocitos tipo γ y δ , y sobreexpresión de la respuesta de IgM en la mucosa, con lo que se concluye que una o más de estas características pueden ser la única manifestación de EC en estadio latente.

En nuestro caso, la prueba de excreción de D-xilosa resultó positiva, el examen coprológico funcional evidenció presencia de grasas neutras, indicativos de malabsorción intestinal, como se halla en las revisiones hechas. Se constató la anemia ferropénica y megaloblástica por deficiencia de ácido fólico mediante un estudio de lámina periférica, mielograma y determinación sérica, sin evidencia de pérdida por el tracto gastrointestinal (parasitoscópico negativo), con niveles de vitamina B₁₂ dentro de lo normal, lo cual sugiere compromiso de duodeno y yeyuno, segmentos en los que se absorben el hierro y el ácido fólico, no así de íleon, en el cual se absorbe la vitamina B₁₂ y cuya función está conservada. Por otra parte, los anticuerpos anti gliadina totales (IgA + IgG) fueron positivos y el estudio anatomopatológico de la mucosa yeyunal reveló zonas de atrofia vellositaria, lo que corrobora el compromiso reflejado por los nutrientes en déficit. Adicionalmente se estudió la mucosa ileal y la mucosa colónica, lo que reveló inflamación moderada y colitis aguda y crónica, respectivamente, cambios que se describen en la literatura médica.

El diagnóstico diferencial se realiza con el esprúe tropical, el linfoma intestinal difuso, la enteritis eosinofílica, el sobrecrecimiento bacteriano intestinal, la infestación crónica por *Giardia lamblia*, el síndrome de Zollinger-Ellison y el esprúe colágeno.

**MAPA CONCEPTUAL**

Etiología y fisiopatología del síndrome de malabsorción.

Bibliografía

1. Farell JJ. Digestion and absorption of nutrients and vitamins. En: Feldman M, Riedman LS, Brandt LJ, eds. *Gastrointestinal and Liver Diseases*. 9.ª ed. Filadelfia: WB Saunders; 2010. p. 1695-733.
2. Hall EJ, editor. Guyton y Hall. *Tratado de Fisiología Médica*. 13.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2016.
3. Gomollón F. Síndrome de malabsorción, fisiología y fisiopatología. En: Montoro Huguet MA, ed. *Problemas comunes en la práctica clínica. Gastroenterología y Hepatología*. Madrid: Jarpoy; 2006. p. 261-77.
4. WGO Practice Guideline: Malabsorption; 2010. Disponible en: <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines> [consultado el 17 de julio de 2017].
5. Porth CM. *Fundamentos de fisiopatología*. 3.ª ed. Filadelfia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2010. p. 28-9.
6. Klapproth MA. Syndrome of Malabsorption. En: McKean S, Ross J, Dressler D, Brotman D, Ginsburg J, eds. *Principles and Practice of Hospital Medicine*. Nueva York: McGraw-Hill; 2012. p. 1352-64.
7. Högenhauer C, Hammer HF. Maldigestion and malabsorption. En: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. *Gastrointestinal and Liver Diseases*. 9.ª ed. Filadelfia: WB Saunders; 2010. p. 1735-67.
8. Boettcher E, Crowe SE. Dietary proteins and functional gastrointestinal disorder. *Am J Gastroenterol* 2013;108(5):728-36.
9. Emmrich J, Jaster R. Autoimmune disease in gastroenterology. *Curr Pharm Des* 2012;18(29):4542-5.
10. Kupfer SS, Jabri B. Pathophysiology of celiac disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2012;22(4):639-60.
11. Trier JS. Coeliac Sprue. *N Engl J Med* 1991;325:1709-19.
12. Moscoso JF, Quera PR. Enfermedad celíaca. Revisión. *Rev Med Chile* 2016;144:211-21.
13. Kappus M, Diamond S, Hurt RT, Martindale R. Intestinal Failure: New Definition and Clinical Implications. *Curr Gastroenterol Rep* 2016;18:48.
14. RubioTapia A, Hill ID, Clarán R, et al. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108:656-76.
15. Nikaki K, Gupta G. Assessment of Intestinal malabsorption. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016;30(2):225-35.
16. Parra-Medina R, Molano-Gonzalez N, Rojas-Villarraga A, et al. Prevalence of Celiac Disease in Latin America: A Systematic Review and Meta-Regression. *PLoS One*. 2015;10(5):e0124040.
17. Freeman HJ. Iron deficiency anemia in celiac disease. *World J Gastroenterol* 2015;21(3):9233-8.
18. Ren W, Wang K, Yin J, et al. Glutamine-Induced Secretion of Intestinal Secretory Immunoglobulin A: A Mechanistic Perspective. *Front Immunol* 2016;7:503.
19. Rashid M, Lee J. Serologic testing in celiac disease. Practical guide for clinicians. *Can Fam Physician* 2016;62(1):38-43.
20. Kopylov U, Seidman EG. Diagnostic modalities for evaluation of small bowel disorders. *Curr Opin Gastroenterol* 2016;31:111-7.
21. Dickey W, Mc Connell JB. How many hospital visits does it take before coeliac sprue is diagnosed? *J Clin Gastroenterol* 1996;23:21-3.
22. Nielsen OH, Ainsworth M, Coskun M, Weiss G. Management of Iron-deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(23):e963.
23. Freeman HJ. Survey of gastroenterologists on the diagnosis and treatment of adult patients with coeliac disease in British Columbia. *Can J Gastroenterol* 1998;12:149-52.
24. Stein J, Connor S, Virgin G, Eng Hui Ong D, Pereyra L. Anemia and iron deficiency in gastrointestinal and liver conditions. *World J Gastroenterol* 2016;22(35):7908-25.
25. Vives-Pi M, Takasawa S, Pujol-Autonell, et al. Biomarkers for Diagnosis and Monitoring of Celiac Disease. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:308-13.
26. Trigos V, Echegaray G. Esprúe Celíaco: A propósito de un caso en el Hospital Nacional Daniel A. Carrión. *Anales Fac Med* 1998; 59(4):299-306.

Síndrome doloroso abdominal

Sergio Enrique Cifuentes Gordillo

INTRODUCCIÓN

La palabra «dolor», que deriva del latín *dolor*, significa «sensación molesta y aflictiva de una parte del cuerpo por causa interior o exterior», según el diccionario de la Real Academia Española. Es la experiencia sensorial que permite a los seres humanos identificar la enfermedad.¹

La International Association for the Study of Pain define el dolor como «una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con daño tisular real o potencial o descrita en términos de dicho daño».²

El dolor abdominal representa uno de los motivos de consulta más frecuentes y un verdadero desafío diagnóstico en medicina. Su etiología es muy variada y abarca desde formas autolimitadas, como en la gastroenteritis, o con inminencia de amenaza de la vida, como en la úlcera péptica perforada o el cáncer de colon, con un impacto físico y psicosocial que puede ser devastador.

La epidemiología del dolor abdominal en México no se encuentra bien establecida hasta el momento, sin embargo, algunas series en EE. UU. comunican una prevalencia de hasta el 75% en encuestas a estudiantes, y de hasta el 50% de los adultos.³

En la práctica clínica, es frecuente utilizar los términos «síndrome doloroso abdominal» y «abdomen agudo» como sinónimos; no obstante, no hay que olvidar el paciente con dolor abdominal crónico, en el que identificar circunstancias o patrones clínicos específicos nos permite obtener pistas diagnósticas.

CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN

Podemos identificar el síndrome doloroso abdominal en aquel paciente con signos y síntomas referidos al abdomen, de los cuales el dolor es el predominante y siempre debe estar presente.

Las clasificaciones son variadas. Así, desde un punto de vista temporal, y aunque varían mucho los criterios

de acuerdo con cada autor, el dolor abdominal puede ser agudo (de algunas horas a menos de 7 días; la mayoría de los autores consideran el síndrome de abdomen agudo como una entidad clínica de inicio súbito, con dolor referido al abdomen con menos de 48 h de evolución), o bien crónico, continuo, recurrente (persiste por semanas o meses; por lo general, más de 6 meses). Otras formas de clasificación están basadas en la etiología del padecimiento, y dentro de este grupo se incluyen las causas intra- y extraperitoneales, las causas traumáticas y no traumáticas, los padecimientos médicos y quirúrgicos (no se debe olvidar que cerca de dos tercios de los pacientes con dolor abdominal agudo no requieren de intervención quirúrgica), entre otras formas que se han utilizado para simplificar el abordaje de este síndrome, que es simple solo en apariencia, pero un verdadero reto intelectual tanto para el estudiante como para el clínico más experimentado.

BASES ANATOMOFISIOLÓGICAS

Realizar la revisión y la comprensión de la anatomía, la fisiología y la fisiopatología (v. más adelante) de la región abdominal es parte vital cuando se formulan los posibles diagnósticos.

Debemos conocer cómo se genera y es percibido el dolor abdominal por el paciente. Las vísceras abdominales se encuentran inervadas por fibras nerviosas aferentes nociceptivas dentro del mesenterio, en superficies cubiertas por peritoneo, y dentro de la mucosa y la muscular propia en órganos huecos. Estas fibras aferentes responden a estímulos mecánicos y químicos, dando lugar al dolor sordo, insidioso, etc.

El peritoneo es una capa continua parietal y visceral. El abastecimiento nervioso para cada capa es separado; aunque ambas capas se desarrollan a partir del mesodermo embrionario, su desarrollo es de forma separada.¹ El peritoneo visceral se encuentra inervado por nervios autónomos (simpático, parasimpático), y el peritoneo parietal tiene inervación somática (nervios

medulares).⁴ El principal mecanismo de estimulación de estas fibras es el estiramiento, no obstante, estímulos químicos como los generados por la sustancia P, la bradicinina, la serotonina, la histamina, los iones potasio (en destrucción celular o en estados de acidosis), la serotonina, las prostaglandinas, así como iones de H⁺ (hidrogeniones, protones), sensibilizan y son percibidos como dañinos (noxas) por quimiorreceptores de los órganos.^{5,6}

La sustancia que parece generar más dolor que las demás es la bradicinina. Además, la intensidad con que se percibe el dolor guarda correlación con el aumento local en la concentración de los iones potasio.⁶

Al hablar de dolor abdominal, debemos tener en cuenta que existen tres amplios patrones en los que se puede presentar, que se encuentran relacionados con el sitio donde se genera el estímulo nociceptivo, o bien el tipo de fibra del sistema nervioso periférico involucrada, así como el mecanismo de producción; de esta manera, el dolor abdominal puede ser parietal (somático), visceral y referido. El dolor visceral típicamente involucra el estiramiento, la distensión, la torsión y la contracción como mecanismos de producción. Este tipo de dolor es transmitido por fibras C de conducción lenta (amielínicas). La ubicación topográfica del dolor visceral suele ser difusa, y tiene relación con el desarrollo embrionario, debido al crecimiento longitudinal y por diverticulación a partir de estructuras de la línea media, esto provoca que las sensaciones sean referidas en lugares alejados del lugar de la lesión primaria. Las fibras aferentes somáticas que se encuentran innervando el peritoneo parietal son fibras A-δ con una rápida velocidad de conducción, específicamente abarcan los segmentos medulares D7-L1, estos se encargan de generar una sensación dolorosa aguda similar al dolor cutáneo y muscular. Debido a que la innervación parietal es unilateral, se produce una lateralización del dolor. El dolor referido, que es aquel que se produce en un área distante del sitio de lesión, se produce cuando los aferentes viscerales que transmiten estímulos de un órgano enfermo entran en la médula espinal al mismo nivel que los aferentes somáticos de una localización anatómica más distante.⁵ Comienza en un órgano visceral y es referido a una región de la superficie corporal de origen embriológico similar (llamada «dermatoma» o «metámera») a la víscera afectada, que bien puede no coincidir con el área cutánea donde se localiza la víscera causante del dolor.

FISIOPATOLOGÍA

En los cuadros 30-1 y 30-2 se muestran las causas intra- y extraperitoneales de dolor abdominal.

En cuanto a la **expresión clínica**, un único órgano lesionado puede dar lugar a los tres patrones antes men-

cionados; por ejemplo, en un paciente con colecistitis (inflamación de la pared de la vesícula biliar), suele manifestarse inicialmente como un dolor visceral en la región epigástrica. Al final, la inflamación se extiende hacia el peritoneo parietal y el paciente tendrá dolor parietal que se lateraliza al cuadrante superior derecho. El dolor en la vesícula biliar también puede estar referido al hombro derecho, y este suele estar bien localizado.

Según la localización topográfica del dolor y mediante el conocimiento de la anatomía y la innervación de las vísceras abdominales, se puede formular un diagnóstico diferencial (tabla 30-1).

Con frecuencia, los pacientes describen el dolor de origen visceral como un dolor sordo (que no es agudo, pero molesta sin interrupción). El dolor visceral suele localizarse en la línea media porque la innervación visceral de los órganos abdominales suele ser bilateral. La localización del dolor se corresponde con los dermatomas que son iguales a la innervación del órgano lesionado. En general, el dolor visceral de órganos proximales al ligamento de Treitz (intestino anterior embrionario), como la vía hepatobiliar y el bazo, se hace presente en el epigastrio. El dolor visceral de los órganos abdominales situados entre el ligamento de Treitz y el ángulo hepático del colon (intestino medio embrionario) se presenta en la región periumbilical (mesogastrio). El dolor visceral generado en órganos distales al ángulo hepático (intestino posterior embrionario) se percibe en la línea media del abdomen inferior.

El dolor parietal suele ser agudo y bien localizado, por irritación directa del revestimiento peritoneal parietal. Debido a que la innervación parietal es unilateral, se produce lateralización del dolor; generalmente el paciente puede señalar el sitio del dolor con un dedo. Se describe a menudo como agudo, punzante, lancinante, quemante, etc. Este tipo de dolor se acompaña de contractura de la musculatura abdominal involuntaria (fig. 30-1) a causa de la estimulación de la motoneurona del asta anterior por las fibras provenientes del peritoneo parietal.⁶ Es frecuente que disminuya de intensidad conforme evoluciona el cuadro. También se encuentra asociado a síntomas vegetativos simpáticos (náuseas, vómitos, diaforesis, etc.). La perforación de úlcera péptica puede producir cuadros clínicos totalmente distintos dependiendo únicamente de la rapidez con la que entra el jugo gástrico en la cavidad abdominal.⁷

En el dolor referido (v. anteriormente), el mecanismo íntimo de producción se debe a la existencia de convergencia de fibras dolorosas aferentes viscerales y cutáneas sobre las mismas neuronas de segundo orden del asta posterior de la médula espinal.¹ Así, cuando se estimulan las fibras del dolor visceral, el estímulo noci-

CUADRO 30-1 CAUSAS INTRAPERITONEALES DE DOLOR ABDOMINAL**Mecanismo inflamatorio**

Peritoneo:

- Peritonitis química:
 - Úlcera péptica perforada
 - Tracto biliar
 - Pancreatitis
 - *Mittelschmerz* (dolor en la fase ovulatoria de la menstruación)
 - Ruptura de quiste ovárico
- Peritonitis bacteriana:
 - Primaria: neumocócica, estreptococos, tuberculosis; peritonitis bacteriana espontánea
 - Perforación de víscera hueca (secundaria)

Víscera hueca:

- Apendicitis
- Colecistitis
- Úlcera péptica
- Gastroenteritis
- Duodenitis
- Colitis (bacteriana, amebiana)
- Síndrome del intestino irritable
- Diverticulitis, diverticulitis de Meckel

Víscera sólida:

- Pancreatitis
- Absceso hepático
- Absceso pancreático
- Absceso esplénico

Mesenterio:

- Linfadenitis
- Apendicitis epiploica

Órganos pélvicos:

- Enfermedad pélvica inflamatoria, salpingitis
- Absceso tuboovárico
- Endometritis

Otras:

- Endometriosis

Isquemia

Trombosis mesentérica
 Infarto hepático (toxemia, púrpura, preeclampsia grave)
 Infarto esplénico
 Isquemia omental
 Hernia estrangulada

Causas mecánicas (obstrucción, distensión aguda)

Víscera hueca:

- Obstrucción intestinal:
 - Adherencias, hernias, neoplasias, vólvulo, intususcepción, íleo biliar (por cálculos), cuerpos extraños, bezoares, parásitos
- Obstrucción biliar:
 - Cálculos, neoplasias, quistes del colédoco, hemobilia
- Víscera sólida:
 - Esplenomegalia aguda
 - Hepatomegalia aguda (insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome de Budd-Chiari)
- Mesenterio:
 - Torsión omental
- Pelvis:
 - Quiste ovárico
 - Embarazo ectópico
 - Torsión de procesos fibrosos

Hemoperitoneo

Ruptura de neoplasia hepática
 Ruptura esplénica espontánea
 Ruptura mesentérica
 Ruptura uterina
 Folículo de Graaf roto
 Embarazo ectópico roto
 Aneurisma aórtico o visceral roto

Neoplasia

Primaria o metástasis intraperitoneal

Trauma

Contuso o cerrado
 Penetrante
 Iatrogénico
 Violencia doméstica

Modificado de McFadden DW, Zinner MJ. Manifestations of gastrointestinal disease. En: Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, eds. Principles of surgery. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 1994. p. 1015-42. Reproducido con permiso del Dr. McFadden.

ceptivo es conducido a nivel central (médula espinal) por neuronas de segundo orden que a su vez reciben y transmiten sensaciones desde la piel de una región anatómica, por lo cual se manifiesta como dolor producido en la piel de una región más distante a la del órgano afectado, por ejemplo, el diafragma comienza a desarrollarse a nivel del cuarto segmento cervical y descendiendo arrastrando al nervio frénico que contiene fibras nociceptivas; la distensión o inflamación en las vías biliares se presenta como dolor en el hombro derecho y a nivel del ángulo inferior de la escápula (fig. 30-2).

Existe una superposición significativa entre las presentaciones del dolor abdominal. Además, las patologías de órganos externos a la cavidad abdominal pueden manifestarse con dolor abdominal. Por esto, para estrechar la gran lista de diagnóstico diferencial, el abordaje del paciente debe ser sistemático, lógico y deliberado.

En la anamnesis del paciente deben determinarse las claves importantes de la causa del dolor, preguntando por la naturaleza del dolor, que incluye su calidad, localización, rapidez del inicio, cronicidad, irradiación,

CUADRO 30-2 CAUSAS EXTRAPERITONEALES DE DOLOR ABDOMINAL

Tracto genitourinario

Pielonefritis
Absceso perinefrítico
Infarto renal
Nefrolitiasis
Obstrucción ureteral (litiasis, tumores)
Cistitis
Prostatitis
Vesiculitis seminal
Epididimitis
Orquitis
Torsión testicular
Dismenorrea
Amenaza de aborto

Causas metabólicas

Porfiria aguda intermitente
Fiebre mediterránea familiar
Hipolipoproteinemia
Hemocromatosis
Edema angioneurótico hereditario

Toxinas

Bacterianas (tétanos, *Staphylococcus*)
Veneno de insectos (araña viuda negra)
Veneno de animales
Metales pesados (plomo, arsénico, mercurio)
Hongos venenosos
Abstinencia de narcóticos
Drogas ilegales

Causas hematológicas

Crisis drepanocítica
Leucemia aguda
Estados hemolíticos agudos
Coagulopatías
Anemia perniciosa
Otras discrasias

Causas retroperitoneales

Hemorragia retroperitoneal (hemorragia suprarrenal aguda)
Absceso del psoas

Causas respiratorias

Neumonía
Empiema
Embolia pulmonar
Infarto pulmonar
Neumotórax

Causas cardiovasculares

Isquemia miocárdica
Infarto de miocardio
Fiebre reumática
Pericarditis
Vasculitis
Periarteritis

Causas endocrinas

Cetoacidosis diabética
Hiperparatiroidismo (hipercalcemia)
Insuficiencia suprarrenal aguda (crisis addisoniana)
Hiper- e hipotiroidismo

Causas musculoesqueléticas

Hematoma de la vaina del músculo recto
Artritis o disquitis dorsolumbar

Causas psicógenas

Hipocondrías
Trastornos de somatización

Causas facticias

Síndrome de Munchausen
Simulación

Causas neurogénicas

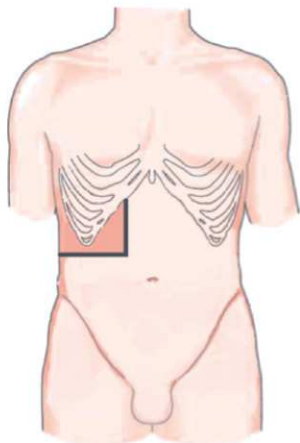
Herpes zóster
Tabes dorsal
Compresión de raíz nerviosa
Tumores del cordón espinal
Osteomielitis espinal
Epilepsia abdominal
Migraña abdominal
Esclerosis múltiple

Modificado de Nagle A. ACS Surgery: Principles and Practice. Acute abdominal pain. Chicago: BC Decker Inc.; 2009. Con permiso de Decker Intellectual Properties.

intensidad, factores agravantes, factores de alivio y síntomas asociados.

Siempre es preciso revisar las constantes vitales. Cualquier alteración de las mismas debería instar al médico a considerar la presencia de un grave trastorno abdominal. La auscultación del abdomen determina si el peristaltismo intestinal es adecuado y si existe algún ruido abdominal. Después, debe palparse el abdomen para distinguir el dolor, que es una sensación subjetiva, del dolorimiento por la palpación, que es un hallazgo objetivo. Al realizar la palpación, debe utilizarse

la localización del dolor a la palpación para limitar el diagnóstico diferencial. Además, la presencia de defensa o dolor de rebote (signo de Blumberg; v. más adelante) implica con frecuencia una irritación peritoneal. La palpación puede determinar la presencia de distensión visceral, masas o líquido. Es importante que durante la búsqueda de los signos de las diferentes patologías sospechadas (v. más adelante) la palpación sea gentil, suave, y no deberá lastimar al paciente. Se debe tener en cuenta que el ombligo es la parte más superficial de la pared abdominal, donde el peritoneo casi toca la piel. De esta manera, la palpación en esta región aporta datos

TABLA 30-1 Diagnóstico diferencial topográfico del dolor abdominal**Hipocondrio derecho****Enfermedad biliar:**

- Cólico biliar
- Colecistitis
- Coledocolitiasis
- Colangitis

Úlcera gastroduodenal**Enfermedad hepática:**

- Hepatitis
- Neoplasia
- Absceso
- Hepatopatía congestiva

Enfermedad pulmonar:

- Neumonía
- Absceso subfrénico
- Embolia pulmonar
- Neumotórax

Pared abdominal:

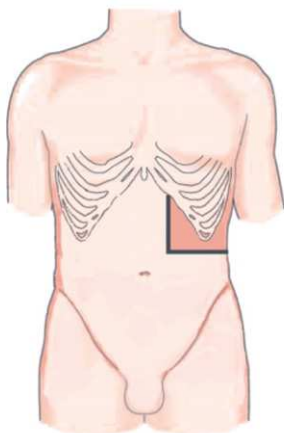
- Herpes zóster
- Sobrecarga muscular

Enfermedad renal:

- Pielonefritis
- Absceso perinefrítico
- Nefrolitiasis

Enfermedad del colon:

- Colitis
- Diverticulitis derecha

Hipocondrio izquierdo**Úlcera gastroduodenal****Enfermedad esplénica:**

- Rotura esplénica
- Infarto esplénico

Enfermedad pancreática:

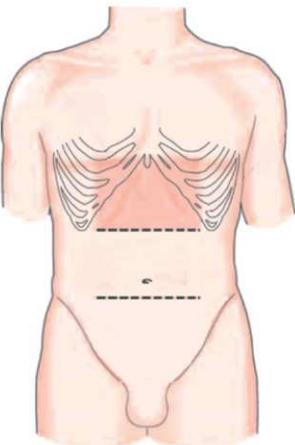
- Pancreatitis
- Neoplasia pancreática

Enfermedad pulmonar:

- Neumonía
- Absceso subfrénico
- Embolia pulmonar
- Neumotórax

Enfermedad renal:

- Pielonefritis
- Absceso perinefrítico
- Nefrolitiasis

Epigastrio**Úlcera gastroduodenal****Enfermedad pancreática:**

- Pancreatitis
- Neoplasia pancreática

Enfermedad biliar:

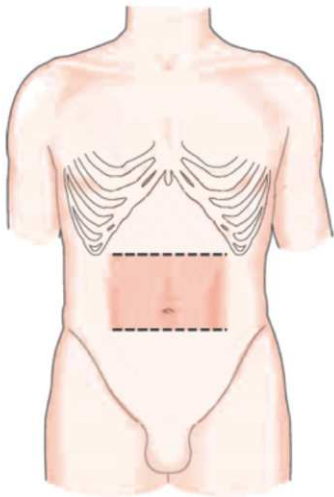
- Cólico biliar
- Colecistitis
- Coledocolitiasis
- Colangitis

Enfermedad esofágica:

- Esofagitis por reflujo
- Esofagitis infecciosa

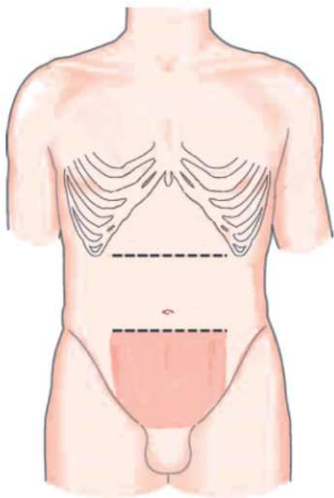
TABLA 30-1 Diagnóstico diferencial topográfico del dolor abdominal (cont.)

Mesogastrio (periumbilical)



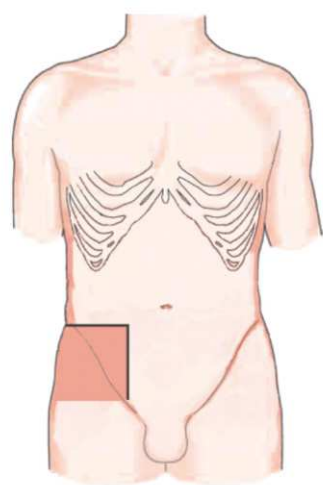
Apendicitis (estadio precoz)
Obstrucción de intestino delgado
Gastroenteritis
Isquemia mesentérica
Rotura de AAA
Diseción de AAA

Hipogastrio

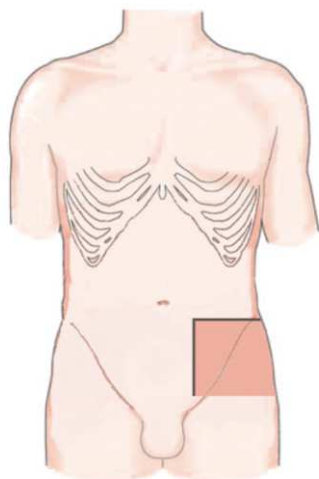


EII* (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa)
Causas ginecológicas:
• Tumor de ovario
• Torsión de ovario
• Embarazo ectópico
• EPI
• Absceso tuboovárico
Dismenorrea
Enfermedad del colon:
• Proctocolitis
• Diverticulitis
Enfermedad de las vías urinarias:
• Cistitis
• Nefrolitiasis
• Prostatitis

Fosa ilíaca derecha



Apendicitis
EII*
Causas ginecológicas:
• Tumor de ovario
• Torsión de ovario
• Embarazo ectópico
• EPI
• Absceso tuboovárico
Enfermedad renal:
• Pielonefritis
• Absceso perinefrítico
• Nefrolitiasis
Enfermedad intestinal:
• Diverticulitis derecha
• Ileocolitis
• Gastroenteritis
• Hernia

TABLA 30-1 Diagnóstico diferencial topográfico del dolor abdominal (cont.)**Fosa ilíaca izquierda****EII*****Causas ginecológicas:**

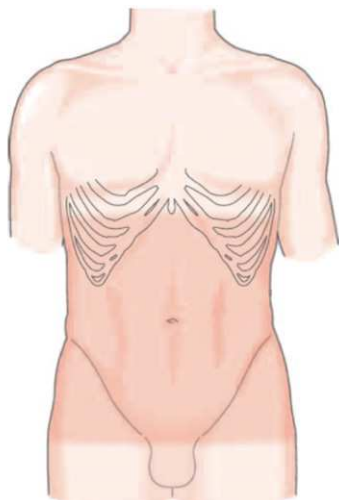
- Tumor de ovario
- Torsión de ovario
- Embarazo ectópico
- EPI
- Absceso tuboovárico

Enfermedad renal:

- Pielonefritis
- Absceso perinefrítico
- Nefrolitiasis

Enfermedad intestinal:

- Diverticulitis del colon sigmoide
- Ileocolitis
- Gastroenteritis
- Hernia

Dolor difuso**Gastroenteritis****Obstrucción intestinal****Peritonitis****Isquemia mesentérica****EII*****Cetoacidosis diabética****Porfiria****Uremia****Hipercalcemia****Crisis drepanocítica****Vasculitis****Intoxicación por metales pesados****Abstinencia de opioides****Fiebre mediterránea familiar****Angioedema hereditario**

*En este concepto se incluyen los diagnósticos clínico-patológicos de enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa crónica.

AAA, aneurisma aórtico abdominal; EII, enfermedad inflamatoria intestinal; EPI, enfermedad pélvica inflamatoria.

Modificado de Nagle A. ACS Surgery: Principles and Practice. Acute abdominal pain. Chicago: BC Decker Inc.; 2009. Con permiso de Decker Intellectual Properties.

valiosos. Sin embargo, la ausencia de ellos no determina que se trate de patología poco significativa. La ausencia de signos de Blumberg no significa nada, por lo que se debe pedir al paciente que tosa o percutir el abdomen suavemente.⁸

Signos clínicos de dolor abdominal

- **Signo de Blumberg**, o signo del rebote: dolor que se despierta con la descompresión abdominal; es un dato esencial en el diagnóstico de irritación peritoneal. Puede estar ausente en el paciente anciano.
- **Contractura muscular involuntaria** (signo de defensa muscular): fidedigno de peritonitis. Suele ser una

contractura parcial y cercana a la zona afecta. En la peritonitis generalizada, el dolor es difuso y el abdomen puede estar rígido con una gran contractura muscular, lo que se denomina «abdomen o vientre en tabla». Este dato puede estar ausente en pacientes ancianos o en pacientes a quienes se les administró algún fármaco analgésico. Los órganos situados en el retroperitoneo no producen irritación peritoneal (riñón, páncreas y la mayor parte del duodeno), de ahí la dificultad para diagnosticar procesos retroperitoneales. Es preciso diferenciar la contractura muscular involuntaria de la voluntaria, que se produce cuando el paciente está muy ansioso durante la exploración o en aquellos con musculatura muy desarrollada.

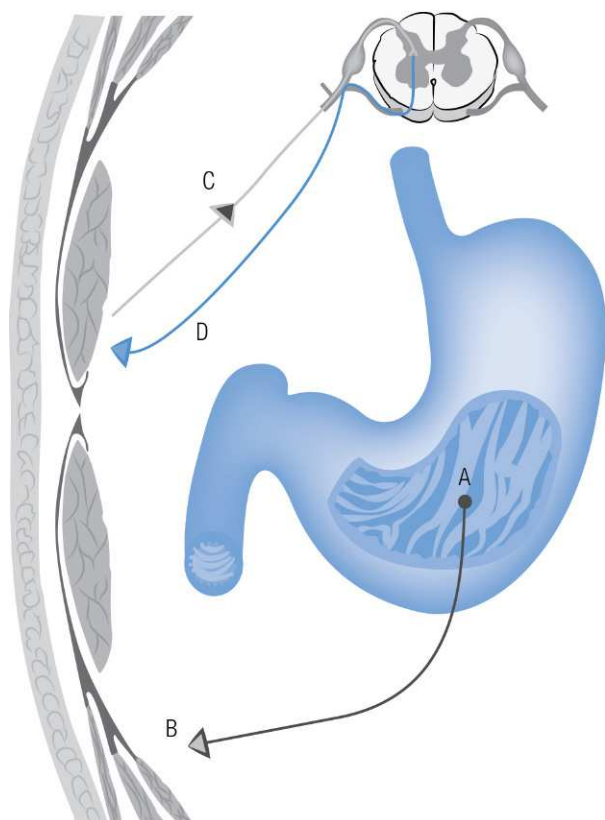


FIGURA 30-1

322 Contractura de la musculatura abdominal. De forma esquemática se puede observar cómo a partir de una úlcera péptica perforada (A), que transgrede la superficie peritoneal (B), se generan impulsos aferentes nociceptivos (C), que provocan un estímulo motor eferente (D) que genera la contractura de los músculos de la pared abdominal. Clínicamente, se evidencia por la rigidez en tabla o la defensa muscular que presentan los pacientes.

- **Signo de Murphy:** dolor a la palpación profunda debajo del reborde costal derecho a nivel de la línea media clavicular, que produce interrupción de la inspiración profunda del paciente; característico de colecistitis aguda.
- **Signo de McBurney:** dolor que se produce con la compresión en el punto de McBurney (trazando una línea desde el ombligo a la espina ilíaca anterosuperior derecha, en la unión del tercio lateral con los dos tercios más mediales). Muy sugestivo de apendicitis aguda.
- **Signo de Rovsing:** dolor al comprimir en un punto simétrico al de McBurney pero en el lado izquierdo (produciéndose el dolor en el lado derecho), sugestivo de una apendicitis aguda.
- **Signo de Courvoisier-Terrier:** vesícula biliar palpable (normalmente no palpable; colecistitis aguda, neoplasia de vías biliares, neoplasia de páncreas).
- **Signo de Klein:** dolor que cambia al colocar al paciente en decúbito lateral izquierdo (apendicitis aguda, adenitis mesentérica).
- **Signo del psoas:** dolor que se produce o exagera cuando se le pide al paciente que levante extendida la extremidad inferior del lado en que se sospecha patología. La aparición de dolor confirma la existencia de un proceso inflamatorio en contacto con el músculo psoas, por ejemplo, una apendicitis aguda.

Mecanismos de producción del dolor abdominal

INFLAMACIÓN DEL PERITONEO PARIETAL

La intensidad del dolor depende de la naturaleza y la cantidad de sustancias extrañas que entran en contacto con la superficie peritoneal. Por ejemplo, la presencia

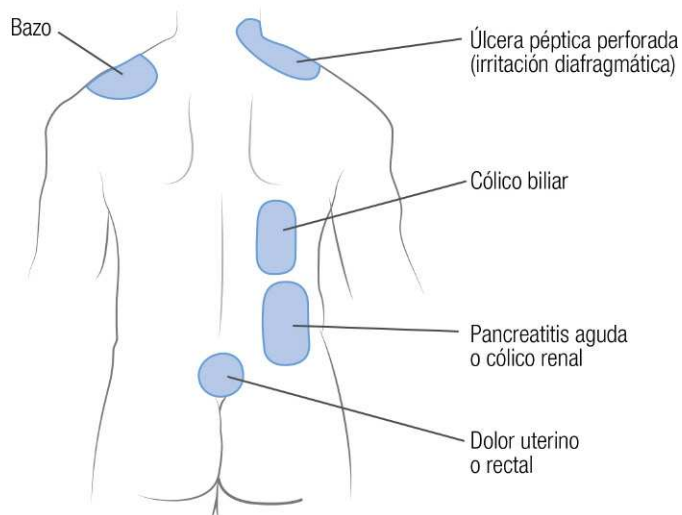
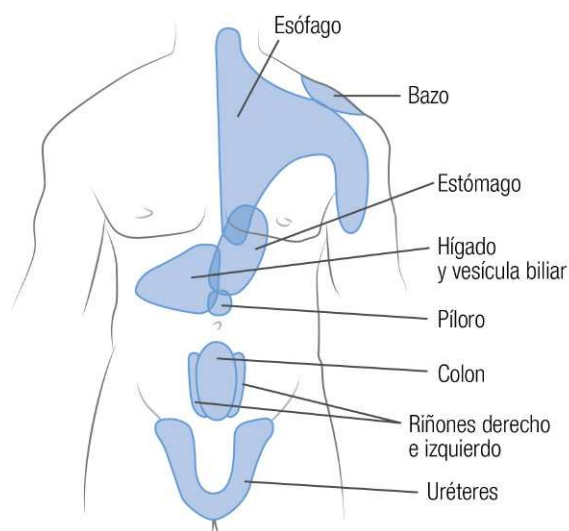


FIGURA 30-2

Dolor referido. (Modificado de Nagle A. ACS Surgery: Principles and Practice. Acute abdominal pain. Chicago: BC Decker Inc.; 2009. Con permiso de Decker Intellectual Properties.)

CUADRO 30-3 CLASIFICACIÓN Y FISIOPATOLOGÍA DE LA PERITONITIS**Peritonitis primaria**

Peritonitis difusa en ausencia de perforación de vísceras huecas intraabdominales
 Peritonitis espontánea en niños y adultos
 Peritonitis en pacientes con diálisis peritoneal ambulatoria
 Tuberculosis y otras peritonitis granulomatosas

Peritonitis secundaria

Absceso localizado o peritonitis difusa originada de un defecto de víscera abdominal
 Peritonitis por perforación aguda (perforación gastrointestinal, isquemia intestinal, peritonitis pélvica, otras)

Peritonitis postoperatoria (fuga anastomótica, perforación accidental y desvascularización)
 Peritonitis postraumática (trauma abdominal cerrado y penetrante)

Peritonitis terciaria

Síndrome de peritonitis, el cual ocurre debido a alteraciones en la respuesta inmunitaria o a respuesta deficiente
 Peritonitis sin evidencia de patógenos
 Peritonitis fúngica
 Peritonitis asociada a bacterias con bajo índice patogénico (infecciones oportunistas)

Modificado de González-Ojeda A, Velázquez Ramírez GA. Peritonitis secundaria. *Revista de Investigación Clínica* 2005;57(5):706-15.

de heces neutras contaminadas produce un dolor más intenso que la presencia de jugo gástrico estéril. La sangre y la orina producen un dolor perceptible si están en cantidades masivas o el derrame se produjo de forma repentina, pero suelen ser poco irritantes y pueden pasar inadvertidas. En contaminaciones bacterianas, el dolor suele ser grave cuando la multiplicación bacteriana da lugar a sustancias irritantes. Lo anterior son ejemplos clásicos de un cuadro de peritonitis secundaria (cuadro 30-3).

La presencia de bacterias y sus toxinas, así como el atrapamiento de bacterias por fibrina, despierta los mecanismos de defensa generales de la cavidad peritoneal, así como también como resultado de endotoxinas que se encuentran en la pared celular de la bacteria invasora provocan la producción de citocinas y la activación del complemento con la consiguiente migración de granulocitos del espacio intravascular hacia la cavidad peritoneal.⁹ A nivel molecular, esta serie de acontecimientos se traduce en la activación de moléculas específicas dependiendo del tipo de sustancia agresora. Así, por ejemplo, pacientes con úlcera gástrica o duodenal perforadas tienden a presentarse con dolor abdominal súbito debido a una peritonitis química (secundaria), comúnmente seguida de la instalación de una respuesta inflamatoria sistémica, la cual está mediada por la activación fundamental de dos vías; una de ellas es activada por la liberación de contenidos endógenos celulares en los tejidos lesionados o desde las células que están muriendo, y se conocen como «patrones moleculares asociados a daño». La otra vía es activada por la exposición a microorganismos y sus toxinas, lo que se conoce como «patrones moleculares asociados a patógenos».¹⁰ Ambas clases moleculares son reconocidas por receptores de reconocimiento de patrones en las superficies celulares del sistema inmunitario innato, incluyendo leucocitos polimorfonucleares y macrófagos.

Lo anterior da lugar a todo un complejo de signos y síntomas, con el establecimiento del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS; *systemic inflammatory response syndrome*), que obliga al clínico a descifrar el complejo listado de diagnósticos posibles y a establecer un abordaje terapéutico inmediato. El SIRS se presenta como un espectro de acontecimientos que se generan ante la presencia de un proceso patológico secundario a una invasión por microorganismos, mediante la liberación de citocinas proinflamatorias, procoagulantes y moléculas de adhesión de las células inmunitarias y/o del endotelio dañado; de esta manera, puede ser autolimitado o progresar a sepsis, sepsis grave y choque séptico.

DOLOR POR CAUSAS VASCULARES

Se tiene la creencia errónea de que siempre es de carácter súbito y repentino, quizá por la amplia experiencia que existe en nuestro medio. Pero más que un patrón que siempre sigue al colapso vascular de un aneurisma aórtico abdominal roto o una trombosis mesentérica, por citar algunos ejemplos de catastróficas escenas, el dolor producido por estas patologías es de carácter leve, continuo, difuso, de 2 a 3 días antes de la aparición del colapso vascular o los signos de irritación peritoneal.⁷

Una de las causas importantes del dolor que aparece durante algún proceso isquémico es la acumulación de ácido láctico de forma abundante, generado como consecuencia del establecimiento de un metabolismo anaeróbico durante la isquemia, aunque su participación es baja, en comparación con la bradicinina, en la producción del dolor.

OBSTRUCCIÓN DE VÍSCERA HUECA

Se describe como dolor intermitente o de tipo cólico, pero puede aparecer como de forma constante acom-

pañado de exacerbaciones. Cuando el intestino se distiende lo suficiente para perder el tono muscular, el carácter cólico comienza a desaparecer. Es frecuente que el dolor de la obstrucción del colon se irradie a la región lumbar.

Durante un proceso de obstrucción intestinal, en primera instancia el intestino incrementa el peristaltismo como mecanismo de defensa, con movimientos de propulsión para restablecer el tránsito intestinal, aunque con cierta desventaja, ya que, al no cumplir el cometido, las reservas de trifosfato de adenosina (ATP) comienzan a deplecionarse provocando un estado de reposo del músculo incapaz de generar los movimientos peristálticos (abdomen silencioso), se produce así un íleo intestinal, lo cual termina por agravar más la distensión, se produce un atrapamiento de líquido rico en electrolitos (formación de tercer espacio), con deshidratación, que puede tener un desenlace fatal si no existe una corrección inmediata de todos estos trastornos. La depleción de ATP puede conllevar el fallo de la bomba Na^+ , K^+ -ATPasa, con el consiguiente edema celular, esfacelación del epitelio con la posible migración bacteriana a través de la pared intestinal vía linfática o directamente a la cavidad peritoneal, lo que da lugar a un cuadro de peritonitis bacteriana «espontánea», ya que no hay evidencia de ruptura de víscera.

324 CRISIS ABDOMINALES DE ORIGEN METABÓLICO

Un trastorno del metabolismo lipídico o de los carbohidratos suele simular una afección intraabdominal; sin embargo, en ocasiones, como en el caso de la hipertrigliceridemia, efectivamente existe una posible afección intraabdominal, una pancreatitis aguda.

Se puede pensar en un origen metabólico cuando la causa del dolor abdominal no sea clara.⁷ Algunas veces la acidosis diabética puede estar causada por una apendicitis; al corregir el trastorno metabólico, debería ceder el dolor, si no es así, lo más probable es que se trate de una causa subyacente de origen orgánico.

DOLOR ABDOMINAL INESPECÍFICO

Muchos pacientes son incluidos en esta categoría tras someterse a un examen clínico y estudio limitados, para ser dados de alta después. No es una categoría bien definida, pero se trata de un dolor lo suficientemente intenso como para buscar atención médica, es autolimitado y no recurrente.

En los servicios de urgencias, más de la mitad de los pacientes con dolor agudo abdominal estarían representando este tipo de dolor, la apendicitis y la colecistitis son las causas específicas más frecuentes. Debe hacerse énfasis en realizar al paciente investigaciones diagnósticas posteriores.⁸

Expresión paraclínica

Las pruebas analíticas (y complementarias) son útiles para confirmar, reforzar o descartar la presunción diagnóstica, así como para ayudar a la evaluación preoperatoria en caso de que el tratamiento de elección en un paciente sea quirúrgico. La batería de exámenes complementarios que son considerados obligatorios (biometría hemática, química sanguínea, amilasa sérica, electrolitos séricos, examen general de orina) por lo general ayudan en gran parte del proceso diagnóstico. El hematocrito puede estar elevado en casos de hipovolemia, bien por pérdida de volumen, o por formación de un tercer espacio que es el secuestro de líquido en el espacio extracelular (como en la pancreatitis, la ruptura de aneurisma o el íleo con pérdida de líquidos y electrolitos hacia la luz intestinal durante algún proceso obstructivo). Si está descendido, puede significar algún proceso crónico (neoplasia, úlcera péptica). La leucocitosis puede estar presente en casos de inflamación, infección o isquemia intestinal. Pero en el anciano puede estar ausente durante una apendicitis aguda, así como no es inusual que los leucocitos sean normales en casos de perforación de víscera abdominal.¹¹

El examen de orina permite conocer el estado de hidratación del paciente, descartar enfermedad renal grave, diabetes o infección urinaria. Una amilasa sérica elevada no excluye la necesidad de tratamiento quirúrgico, ya que puede estar elevada en una colecistitis aguda, perforación de úlcera péptica y obstrucción intestinal, además de la pancreatitis aguda.⁷ Se prefiere la medición de la amilasa sérica para definir el diagnóstico.

Las radiografías simples en bipedestación y laterales son útiles en casos de obstrucción intestinal o úlcera péptica perforada, pero carecen actualmente de utilidad en casos de apendicitis aguda, embarazo ectópico o colecistitis aguda; tienen mayor significado diagnóstico las imágenes por ecografía. Los estudios con radioisótopos pueden ser útiles para distinguir entre colecistitis y pancreatitis.

El papel de la tomografía computarizada (TC) es cada vez mayor en el complemento y fundamento del proceso diagnóstico. La TC es una herramienta ampliamente disponible, muy sensible en muchas causas de dolor abdominal. Con los métodos helicoidales rápidos más nuevos, los avances en los medios de contraste oral e intravenoso, la configuración tridimensional y otras funciones avanzadas del *software*, la TC es la técnica de imagen de elección para evaluar la mayoría de presentaciones de dolor abdominal agudo. Por ejemplo, la TC puede diagnosticar una apendicitis aguda con una sensibilidad y una especificidad del 98 y el 97%, respectivamente.^{5,12}

No se debe utilizar, por ningún motivo, medio de contraste baritado en obstrucción intestinal o colónica, si

se sospecha de obstrucción, en su lugar se usa medio de contraste hidrosoluble.⁸

A pesar de disponer de todos los medios y la pericia clínica, la mayoría de las veces resulta imposible realizar un diagnóstico definitivo en la primera exploración. Se debe tener en cuenta que el clínico más experimentado no es quien es capaz de advertir en primera instancia y de forma definitiva el diagnóstico, sino el que, cuando la cuestión es dudosa, sabe que lo que debe hacer es repetir el examen físico y la anamnesis, y redirige su conducta sobre la base de lo nuevo encontrado.

RESUMEN

El dolor abdominal representa uno de los motivos de consulta más frecuentes en nuestro medio, por lo que es de suma importancia tener en cuenta las principales causas de este complicado reto diagnóstico.

El conocimiento de la anatomía fisiología, así como el desarrollo a partir de estructuras embrionarias de los órganos abdominales y su inervación, nos permitirá conocer de manera más clara los diferentes mecanismos de producción del dolor abdominal.

Clínicamente, el dolor abdominal se puede incluir en tres patrones diferentes: el dolor somático, de carácter agudo, sordo, bien localizado, frecuentemente

acompañado de síntomas vegetativos, como náuseas, vómitos, taquicardia, diaforesis, etc.; el dolor visceral, de carácter mal localizado, con predominio en la línea media, continuo, sordo, quemante; y el dolor referido, aquel que se percibe en una parte del cuerpo que está bastante alejada del sitio donde se genera el dolor debido a la existencia de un estímulo lesivo.

La etiología de cada tipo de patrón clínico es muy vasta, por lo que en la práctica clínica se prefiere un abordaje topográfico del abdomen en sus nueve regiones bien descritas.

El dolor es producido por una gran cantidad de sustancias, que, bien pueden estar presentes de forma externa y entrar en contacto con los quimiorreceptores, como el caso de los ácidos y enzimas, o pueden liberarse durante un proceso de activación de mecanismos de defensa, en respuesta al daño o agresión tisular, como la bradicinina, sustancia cuya participación es clave en la producción del dolor. El dolor abdominal también se puede generar por estímulos mecánicos, pero la estimulación de los quimiorreceptores es la principal vía de generación de estímulos nociceptivos.

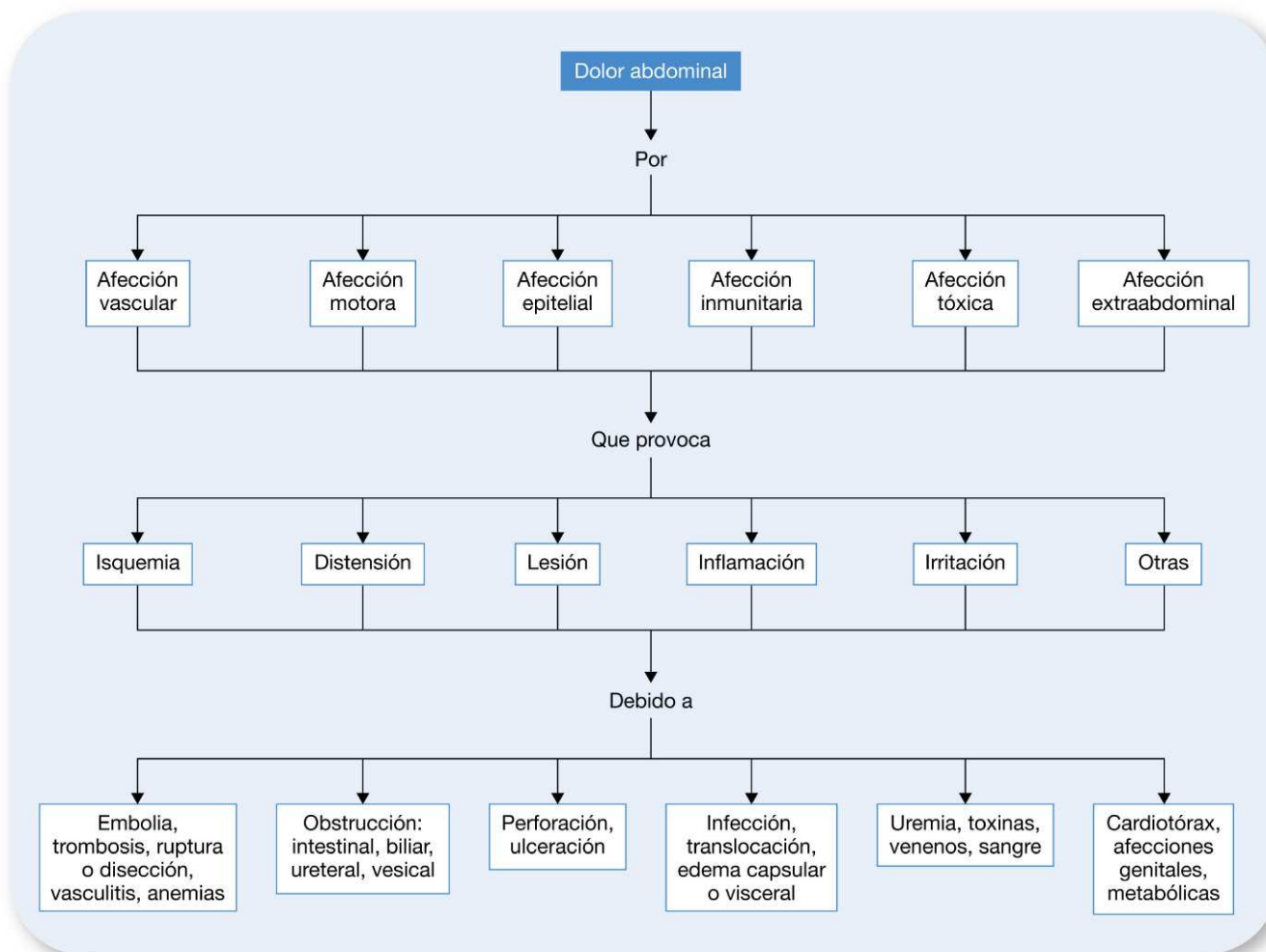
La importancia del examen físico y la anamnesis del paciente siguen estando vigentes, y parece que estos procedimientos no podrán ser sustituidos por los exámenes complementarios, que solo se utilizan para eso: complementar el proceso diagnóstico.

CASO CLÍNICO¹³

Hombre de 60 años de edad que es visto en la sala de urgencias por dolor abdominal. Estaba sano hasta 2 semanas antes de su ingreso, cuando comunica que se siente febril; 1 semana después, desarrolla dolor abdominal en la línea media y en el hemiabdomen inferior. En el examen comunica un dolor abdominal de 10 en una escala del 0 al 10, refiere que es profundo en la línea media y constante, de carácter sordo y que abarca la totalidad del abdomen inferior y la pelvis. No comunica náuseas ni vómitos. Temperatura de 37,5°C, y presión arterial de 139/80 mmHg en el brazo derecho y 148/90 mmHg en el brazo izquierdo; el resto de la exploración fue normal. No toma medicamentos, no tiene alergias conocidas. Fuma en pipa, bebe alcohol con moderación y no consume drogas. La angiografía por TC reveló dilatación distal de la aorta abdominal con ganglios periaórticos agrandados, dilatación de la aorta torácica distal con un trombo mural, colección líquida periaórtica y una úlcera pequeña penetrante en la pared de la aorta. Debido al deterioro de su trastorno, se decide el tratamiento quirúrgico, con resección del aneurisma aórtico y desbridación del contenido periaórtico. El estudio posterior de inmunoglobulinas reveló una concentración aumentada de IgG4. La pared de la aorta en ambas localizaciones se muestra con cierta hiperdensidad aumentada.

Es importante recordar que las principales causas de un dolor difuso son gastroenteritis, peritonitis generalizada, aneurisma aórtico roto, cetoacidosis diabética, crisis drepanocíticas, crisis por procesos vasculares, etc. Para reducir esta lista nos apoyamos en la edad, la presencia o no de comorbilidad (¿es diabético?), los antecedentes familiares, así como en exámenes complementarios. En este caso, se detectan dilataciones (aneurismas) en dos puntos de la aorta. Se ha encontrado una asociación entre la elevación de IgG4 y la aparición de aortitis, con la consiguiente formación de aneurismas abdominales y torácicos. Estos pacientes también pueden tener compromiso de glándulas salivales, lacrimales, páncreas y fibrosis retroperitoneal.

Se trata de un patrón visceral de dolor abdominal. Las manifestaciones del dolor son de carácter poco definido y con predominio en la línea media. Se trata de un proceso inflamatorio local con infiltración de células del sistema inmunitario en la pared de la aorta y activación de cascada de moléculas proinflamatorias (bradicinina, prostaglandinas, citocinas, etc.), que provocan una activación de plexos periaórticos del sistema autónomo con la consiguiente generación de estímulos nociceptivos.



MAPA CONCEPTUAL

Principales características etiológicas y fisiopatológicas del dolor abdominal.

Bibliografía

1. Zinner JM, Stanley WS, editors. Maingot. Operaciones abdominales. 11.ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2008.
2. Macintyre P, Schug S. Acute pain management: scientific evidence. 3.ª ed. Melbourne: Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine; 2010.
3. Penner RM, Majumdar SR. Diagnostic approach to abdominal pain in adults. UpToDate; 2013. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-the-adult-with-abdominal-pain> [consultado el 17 de julio de 2017].
4. LeBlond FR, Brown D, De Gowin RL, eds. DeGowin's Diagnostic Examination. 9.ª ed. Nueva York: McGraw-Hill; 2009.
5. Flasar H, Goldberg ME. Acute Abdominal Pain. Med Clin N Am 2006;90:481-503.
6. Azzato F, Waisman JH. Abdomen agudo. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2008.
7. Kasper LD, Fauci A, Hauser LS, Longo LD, Jameson J, Loscalzo J. Harrison. Principios de medicina interna. 19.ª ed. Madrid: McGraw-Hill; 2016.
8. Schein M. Cirugía Abdominal de Urgencia. Santiago de Chile: Mediterráneo; 2001.
9. González-Ojeda A, Velázquez Ramírez GA. Peritonitis secundaria. Revista de Investigación Clínica 2005;57(5):706-15.
10. Klempner SM, Talbot EA, Lee SI, Zaki S, Ferraro MJ. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 25-2010. A 24-Year-Old Woman with Abdominal Pain and Shock. N Engl J Med 2010;363(8):766-77.
11. Argente AH, Álvarez EM. Semiología médica. Fisiopatología Semiólogía y Propedéutica. Enseñanza basada en el paciente. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2005.
12. Nagle A, Surgery: ACS. Principles and Practice. Acute abdominal pain. Chicago: BC Decker Inc; 2009.
13. Stone HJ, Patel IV, Oliveira RG, Stone RJ. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 38-2012. A 60-Year-Old Man with Abdominal Pain and Aortic Aneurysms. N Engl J Med 2012;367(24):2335-46.

Síndrome icterico

Raul A. Uribe Olivares y Yadira Guadalupe Sánchez Toscano

INTRODUCCIÓN

El hígado se encuentra en la cavidad abdominal y recibe sangre portal procedente del estómago, los intestinos delgado y grueso, el páncreas y el bazo. Entre sus funciones están el procesamiento de sustancias absorbidas, la síntesis y secreción de ácidos biliares, la participación en el metabolismo de carbohidratos, proteínas y lípidos, la detoxificación y excreción de productos de desecho y exógenos, así como la producción y excreción de bilirrubina. La mayor parte de la irrigación hepática es sangre venosa procedente del tracto gastrointestinal a través de la vena porta; por lo tanto, el hígado tiene una localización ideal para recibir nutrientes absorbidos y para detoxificar las sustancias absorbidas que pudieran ser nocivas, como fármacos y toxinas.¹

Los trastornos en el metabolismo de las bilirrubinas libre y conjugada que conducen a su aumento en el plasma producen el llamado «síndrome icterico», caracterizado principalmente por el color amarillo que adquieren la piel y los tegumentos, los cambios en la coloración de las heces y la orina, además de otros signos.²⁻³

CONCEPTO

La ictericia es la pigmentación amarilla de la piel como resultado de la acumulación de bilirrubina en los tejidos. La bilirrubina es un pigmento producto del metabolismo de la hemoglobina (Hb). El síndrome icterico se caracteriza por la presencia de ictericia en la piel, escleras, membranas mucosas y plasma, y cambios en el color de la orina y las heces. La hiperbilirrubinemia puede deberse a anomalías en la formación, el transporte, el metabolismo o la excreción de la bilirrubina.

Los parámetros normales de bilirrubina total (BrT) en el suero son de 0,5 a 1,2 mg/dl, con predominio de la bilirrubina indirecta o no conjugada (BrI/NC). La ictericia puede ser clínicamente detectable cuando la BrT es mayor de 3 mg/dl. La ictericia se detecta mejor con luz natural y es visible en un inicio en la esclera debido a la alta concentración de elastina, la cual tiene alta afinidad con la bilirrubina directa o conjugada (BrD/C). El segundo sitio más frecuente de identificación de la ictericia es debajo de la lengua.

BASES ANATOMOFISIOLÓGICAS

La bilirrubina es un tetrapirrol que resulta de la degradación de la Hb y de los citocromos. La bilis es una secreción acuosa compleja que se origina en los hepatocitos y se modifica por los sistemas de transporte absortivos y secretores en zonas más distales del epitelio del conducto biliar (cuadro 31-1).

La bilis es una solución acuosa que contiene menos del 5% de materia sólida en la mayor parte de las especies. Es isoosmótica en relación con el plasma, y las concentraciones de la mayoría de los electrolitos son parecidas en la sangre y la bilis. La concentración de HCO_3^- puede ser mayor en la bilis, sobre todo en el período posprandial, ya que las hormonas estimulan su secreción por el epitelio del conducto biliar. Los principales solutos orgánicos que contiene la bilis son las sales biliares. El transporte de estas sustancias desde el hígado a la bilis supone la principal fuerza para el flujo de bilis, y sus propiedades detergentes facilitan la absorción intestinal de lípidos. Posee otros aniones orgánicos importantes, como el glutatión (GSH) y el glutatión oxidado (GSSG). Estas sustancias con actividad osmótica pueden contribuir de manera significativa en la mayoría de las especies a la aparición del flujo biliar independiente de las sales biliares.¹⁻³

La bilis es la vía principal de eliminación del diglucurónico de bilirrubina y también es un sistema habitual para la eliminación de fármacos. Las alteraciones en el transporte de cobre hacia la bilis es el defecto fundamental de la enfermedad de Wilson.

La glicina, la cisteína y el ácido glutámico aparecen en la bilis como producto de la hidrólisis del tripéptido GSH y son parcialmente recuperados de la bilis por los sistemas de transporte de aminoácidos que revisten la membrana luminal del epitelio ductal biliar. Los leucotrienos, sus metabolitos y otras citocinas proinflamatorias (como el factor de necrosis tumoral α [TNF- α]) aparecen en la bilis. La albúmina, la haptoglobina y la apotransferrina son proteínas destacadas en la bilis que llegan a ella mediante exocitosis en la membrana canalicular. La IgA es secretada por el epitelio ductal biliar para contribuir a la vigilancia inmunitaria dentro del sistema biliar. La

CUADRO 31-1 COMPONENTES DE LA BILIS

Sales biliares
Bilirrubina
Colesterol

Lecitina (fosfatidilcolina)
Agua
Electrólitos

bilis es un conducto para repartir los metabolitos de la vitamina D que se forma en los hepatocitos hacia el intestino.¹

Secreción biliar

La bilis tiene como funciones principales eliminar las sustancias liposolubles que no se filtran a nivel renal (1.000 Da), solubiliza los alimentos liposolubles en el intestino, es la principal vía de eliminación del colesterol, algunos fármacos, metales pesados y otros compuestos tóxicos, también protege al organismo de las infecciones entéricas mediante la excreción de IgA y otras citocinas inflamatorias y, además, es un componente crítico de la circulación colehepática y enterohepática. Por otra parte, las hormonas y feromonas de la bilis contribuyen en muchas especies al crecimiento y desarrollo del intestino y también aportan atrayentes para el destete de los vertebrados no humanos.

El hepatocito es la principal fuente de bilis, es una célula muy polarizada cuyo dominio excretor representa alrededor del 15% de la superficie total celular. El canalículo biliar se forma entre dos hepatocitos adyacentes, cuyas membranas apicales opuestas se sellan para formar una luz canalicular mediante uniones estrechas (zónula *occludens* [ZO]). Estas estructuras son la única barrera anatómica entre la sangre y la luz canalicular. La unión estrecha define el espacio hacia el cual se elabora la secreción primaria de bilis y determina la permeabilidad de la barrera que separa la bilis de la sangre. Por otra parte, existen unas proteínas globulares denominadas «occludinas» y «claudinas» que se encuentran en la barrera que separa la bilis de la sangre. Estas proteínas dependen del calcio para mantener la adhesión.

Las claudinas y occludinas se contraponen en la superficie citoplásmica de la membrana por las proteínas ZO-1 y ZO-2, y contribuyen a la permeabilidad típica de la unión estrecha. Esta barrera con carga negativa permite en condiciones normales el paso de Na, pero es impermeable a moléculas del tamaño de las proteínas.¹

En las hepatopatías colestásicas, las uniones estrechas se suelen romper y el contenido biliar es regurgitado hacia los espacios intercelulares y la sangre.

El canalículo biliar rodea cada hepatocito a modo de cinturón, y los canalículos de las células adyacentes se conectan en una red tridimensional.

Los elementos del citoesqueleto son especialmente prominentes en el polo submembranoso pericanalicular del hepatocito; así, los elementos del citoesqueleto se

anclan a los elementos de las uniones estrechas, la zónula *adherens* de la membrana celular lateral y las microvellosidades canaliculares. Existe un centro organizador de microtúbulos a nivel apical y se extienden una serie de microtúbulos desde las regiones submembranosas de los dominios basolateral y apical hacia él. El citoesqueleto compone la maquinaria molecular que dirige determinadas proteínas de la membrana apical hasta la membrana basolateral, la cual es su destino final. La dineína es la encargada de movilizar las vesículas hacia el extremo negativo de los microtúbulos en el polo apical, mientras que la kinesina las desplaza hacia el extremo positivo próximo al dominio basolateral.^{1,3}

Los hepatocitos se encuentran en una unidad funcional lobulillar. La bilis se forma por un mecanismo contracorrente en relación con la dirección del flujo. Los hepatocitos de las regiones periportales están principalmente implicados en la formación de bilis dependiente de las sales biliares, mientras que las células más distales participan en la secreción de bilis independientemente de las mismas. La luz canalicular es de menor tamaño en el extremo terminal del lobulillo cerca de la vena central, y su diámetro va en aumento al acercarse al espacio porta, lugar en el que los canalículos se reúnen para formar el conducto de Hering, la primera de las ramas del árbol biliar (fig. 31-1).

Los conductos biliares se revisten de células epiteliales polarizadas (colangiocitos) cuya estructura y función es heterogénea. Al principio, los colangiocitos son células cúbicas, pero su relación núcleo/citoplasma va aumentando conforme se van ramificando desde los conductos

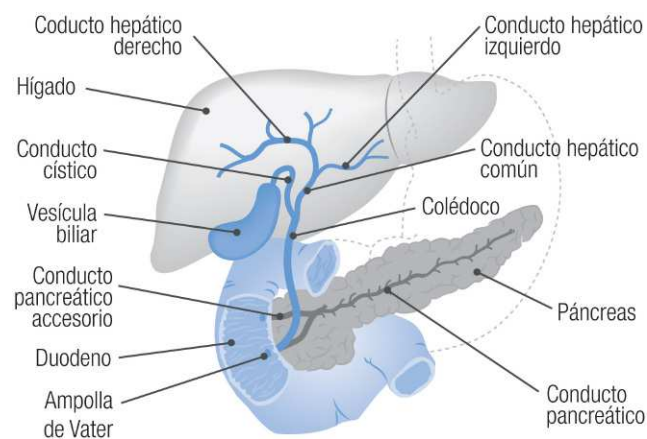


FIGURA 31-1

Esquema de las relaciones anatómicas de la vía biliar. Obsérvese la estrecha relación entre la cabeza del páncreas y el colédoco.

interlobulillares, los conductos segmentarios, los conductos septales y, finalmente, los conductos principales derecho e izquierdo, que se unen posteriormente para formar el colédoco, que desemboca en el intestino delgado.²

La subunidad microcirculatoria hepática es una estructura en forma de cono en la que existen menos sinusoides y células parenquimatosas en las zonas pericentrales distales del lobulillo en relación con las periportales. Esta distribución impacta en la restricción de la distribución de sustancias que llegan a la región pericentral del lobulillo, de tal forma que entran en la circulación sistémica.

La secreción final se concentra en la vesícula biliar o se vierte directamente a la luz intestinal.

Metabolismo de la bilirrubina

Los componentes hemo y globina que constituyen la Hb se sintetizan por separado en el eritroblasto. El anillo porfirínico se produce en la mitocondria. El hierro es llevado por una proteína transportadora llamada «transferrina», se inserta en el anillo porfirínico para formar la molécula hemo. Las cadenas de globina son sintetizadas en grupos de ribosomas (polirribosomas) en el citoplasma y se unen al hemo para formar una subunidad de Hb. Finalmente, se fusionan cuatro subunidades para formar el tetrámero completo de la Hb. El eritrocito en desarrollo acumula grandes cantidades de Hb conforme madura. Cuando ha sintetizado casi el 80% de la Hb total, pierde su núcleo, la célula abandona la médula ósea hacia la circulación, donde completa su maduración y la síntesis de Hb en las siguientes 24 h. Un eritrocito de formación reciente que carece de núcleo, pero que aún conserva sus mitocondrias y otros organelos por un período breve, se denomina «reticulocito».¹⁻³

El eritrocito obtiene su energía de la glucosa, posee un sistema enzimático que permite que realice diversas funciones metabólicas, pero, como carece de núcleo, no es capaz de sintetizar nuevas enzimas para sustituir a las que se han agotado gradualmente. Conforme la célula envejece, se agota gradualmente su sistema enzimático y, después de casi 4 meses, deja de funcionar.

Los eritrocitos envejecidos se retiran de la circulación por el sistema fagocítico mononuclear (SFM), antes conocido como «sistema reticuloendotelial» (SRE), principalmente en el bazo y el hígado, liberando la Hb, la cual se degrada. Las cadenas de globina son desdobladas y los aminoácidos que las componen son reutilizados para la elaboración de nuevas proteínas. El hierro es recuperado y transportado por una proteína, la transferrina, hacia la médula ósea para la elaboración de nueva Hb, o hacia el hígado para ser almacenado como ferritina. Sin embargo, el anillo porfirínico no puede ser recuperado y es degradado a bilirrubina. La primera sustancia que se forma es la biliverdina, aunque en seguida es reducida a BrI/NC, que va liberándose poco a poco de los macrófagos hacia el plasma, donde se une en forma inmediata e

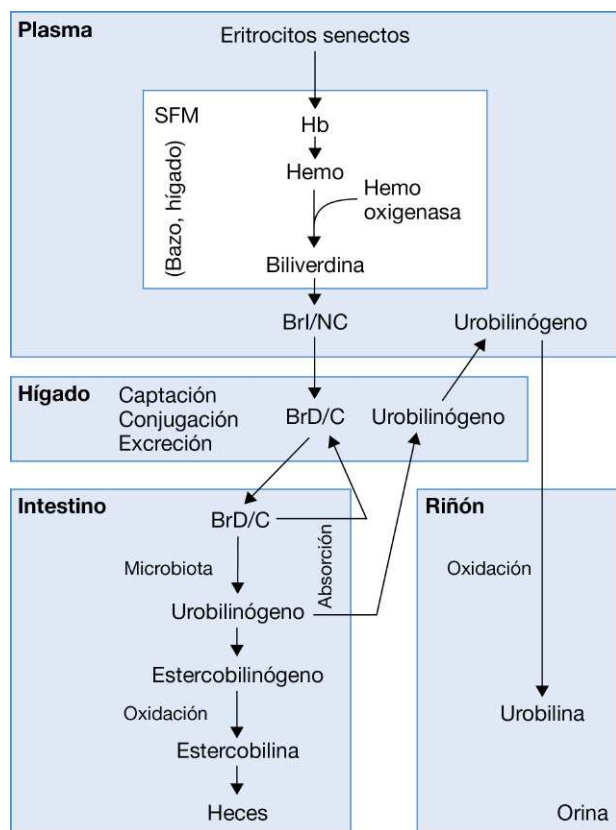
intensa a la albúmina (pues es insoluble en agua), que la transporta por la sangre y los líquidos intersticiales.³

En muy pocas horas, la BrI/NC es absorbida por la membrana del hepatocito mediante receptores específicos que la separan de la albúmina. Ya dentro del hepatocito se conjuga con ácido glucurónico (derivado del metabolismo de carbohidratos), en un 80%, para formar el glucuronato de bilirrubina en una proporción de 1 mol de bilirrubina + 2 moles de ácido glucurónico, o diglucurónido de bilirrubina; en un 10% con el ácido sulfúrico para formar sulfato de bilirrubina, y en el 10% restante con muchas otras sustancias. De esta manera, la BrD/C sale del hepatocito mediante mecanismos de transporte activo y se excreta a los canalículos biliares y, desde aquí, al intestino. Casi la mitad de la BrD/C se desconjuga en el intestino y, por efecto bacteriano, en urobilinógeno (UBG), muy soluble. Parte de este se reabsorbe por la mucosa intestinal a la sangre portal, pero la mayoría vuelve a eliminarse hacia el intestino; cerca de un 5% se elimina por vía renal con la orina, que, al exponerse al aire, oxida el UBG hacia urobilina (UBL). El UBG restante que continúa en el intestino es degradado a estercobilina (ECB), un pigmento de color café que le da el color a las heces y es expulsado con ellas.^{1,3}

La bilirrubina en concentraciones fisiológicas es un útil antioxidante. Su formación refleja la degradación del hemo, que se deriva de las hemoproteínas esenciales (Hb, mioglobina y citocromos) (fig. 31-2).

La bilirrubina está constituida por cuatro anillos pirrólicos unidos por enlaces de carbono (un meteno central y dos grupos metileno externos) para formar un tetrapirrol lineal. La molécula se genera a partir del tetrapirrol cíclico hemo (protoporfirina IX-hierro). El sistema hemo oxigenasa microsómico (retículo endoplásmico), que incluye una dinucleótido fosfato de nicotinamida y adenina reducido (NADPH), citocromo *c* reductasa y la hemo oxigenasa, rompe y descarbonila el anillo tetrapirrólico de la unión α -metileno (la existente entre los anillos pirrólicos que llevan grupos vinilo) para dar origen a biliverdina IXa, monóxido de carbono y hierro. El hierro liberado queda disponible para la reutilización en hemoproteínas, y el monóxido de carbono se transfiere con la Hb (como carboxihemoglobina) a los pulmones para su excreción (como carboxihemoglobina). La biliverdina IXa es verde y se reduce rápidamente en su enlace metileno central a bilirrubina IXa por acción de la enzima citosólica biliverdina reductasa.³

Existen cantidades muy pequeñas de hemo que se pueden escindir en los enlaces de carbono, dando origen a isómeros β , γ y δ de la bilirrubina IX, que aparecen en cantidades traza en la bilis. A diferencia de la bilirrubina IXa, los pigmentos isoméricos no pueden formar enlaces de hidrógeno intramoleculares y, como consecuencia de su polaridad aumentada, se excreta en la bilis principalmente como pigmentos no conjugados.



330

FIGURA 31-2

Metabolismo de la hemoglobina, formación de bilirrubina, circulación enterohepática, y excreción fecal y renal.

La bilirrubina IXa, la cual representa la mayor parte del pigmento biliar excretado en los mamíferos, posee una estructura plegada donde sus grupos carboxilo, cetó y amino hidrofílicos están unidos por puentes hidrógeno intramoleculares muy fuertes, tanto en estado sólido como en disolventes no polares. Cuando la bilirrubina absorbe la luz puede sufrir una isomerización estructural irreversible en la que el grupo vinilo del anillo pirrólico forma un nuevo enlace con el anillo adyacente para formar una nueva estructura en anillo de siete miembros que se denomina «lumirrubina» o «fotobilirrubina II». Así, la bilirrubina puede sufrir fotooxidación, que determina la formación de una serie de productos incoloros hidrosolubles.¹

La producción de bilirrubina en adultos oscila entre 250-350 mg/día. La bilirrubina deriva principalmente de los eritrocitos viejos, que son capturados por el SFM del bazo, la médula ósea y el hígado. La molécula hemo de la Hb es la principal fuente química de la bilirrubina, y en el hombre representa un 70% del pigmento. El hígado puede captar la Hb libre y las hemoproteínas ligadas a la haptoglobina. Cuando la capacidad de unión de la haptoglobina se supera, la Hb libre se podrá filtrar por los glomérulos renales y ser captada parcialmente por las células del túbulo contorneado proximal, donde se convierte en bilirrubina.^{1,3}

La mayor parte del pigmento biliar marcado se excreta en las heces a los 90-150 días, lo cual corresponde con el tiempo de vida de los eritrocitos. Alrededor del 20% del pigmento marcado con isótopos aparece en los primeros días siguientes a la administración. La contribución hepática a la producción de bilirrubina en personas sanas oscila entre el 23 y el 37%, más un 9% consecuente de la eritropoyesis ineficaz.

Se asume que la mayor parte de la bilirrubina no hemoglobínica se forma por la destrucción de las enzimas del citocromo *P450* y *b5* microsómicas, por las catalasas, la triptófano pirrolasa y la reductasa citocromo *b* mitocondrial. El citocromo *P450*, que se encarga de la biotransformación oxidativa de una serie de compuestos lipofílicos, es la principal contribución.⁴

FISIOPATOLOGÍA

La hiperbilirrubinemia es la elevación de las cifras de BrT en el plasma > 1,2 mg/dl; se puede producir como consecuencia del incremento de la producción de bilirrubina, de problemas en la excreción o de un trastorno en su manejo hepático, y se asocia a ictericia (decoloración amarillenta de piel, mucosas y esclera) cuando los niveles de BrI/NC sérica superan los 2 mg/dl o los de BrD/C superan los 3 mg/dl. Esto, debido a que la BrI/NC tiene alta afinidad por los tejidos con alto contenido de elastina y es más tóxica, es liposoluble y puede atravesar la barrera hematoencefálica y provocar toxicidad en el sistema nervioso central, situación conocida como «quer-níctero»; en cambio, la BrD/C es más soluble y menos tóxica, por lo que requiere cifras un poco mayores para manifestarse como ictericia.

La hiperbilirrubinemia tiene un notable interés clínico, ya que es la manifestación de diversas enfermedades.

La bilirrubina plasmática se encuentra en forma no conjugada y los niveles oscilan entre 0,3 y 1 mg/dl, esto en pacientes normales. Esta concentración plasmática varía considerablemente dependiendo directamente de la generación y su eliminación a nivel hepático. Por lo tanto, la BrNC se acumula en el plasma cuando aumenta la velocidad de formación o cuando falla algún mecanismo de la eliminación hepática del pigmento no conjugado (captación hepática, unión intracelular, conjugación, etc.). Las alteraciones en la eliminación de BrC, como la disminución de la excreción o el flujo biliar a nivel canalicular o del conductillo, condicionan el flujo de la bilirrubina hacia el plasma.

Basándose en un sentido didáctico sencillo, se suele establecer la clasificación de ictericias, con relación referencial al hígado, en prehepáticas (principalmente hemolíticas), hepáticas (por daño hepatocelular) y post-hepáticas (obstructivas), cuyas principales causas se resumen en la [tabla 31-1](#).

Dentro de las causas de ictericia que poseen mayor importancia clínica y cursan con alteraciones tanto de

TABLA 31-1 Tipos y causas de hiperbilirrubinemia

Tipo	Causa	Enfermedad
Prehepática	Aumento en la producción: • Anemia hemolítica • Eritropoyesis ineficaz • Fármacos • Venenos	• Esferocitosis, talasemia • Déficit de vitamina B₁₂ • Rifampicina, contrastes iodados • <i>Amanita phalloides</i>
Hepática	Captación: • Receptor Conjugación: • Glucuroniltransferasa • Superóxido dismutasa Excreción	• Síndrome de Gilbert • Síndrome de Crigler-Najjar • Síndrome de Dubin-Johnson
Posthepática	Colestasis Obstrucción intrahepática: • Colestasis • Parásitos Obstrucción extrahepática	Síndrome de Rotor Hepatitis, cirrosis • Cirrosis biliar primaria • Ascariasis Tumores (páncreas, vía biliar)

la conjugación hepática como de la excreción biliar (hepatitis o cirrosis), se produce un aumento de las concentraciones plasmáticas de BrC y BrNC, pero con predominio de la BrC.

Hiperbilirrubinemia prehepática

HEMÓLISIS

Se asocia a la elevación modesta de los niveles plasmáticos de BrD/C (1-4 mg/dl), pero en las crisis hemolíticas agudas, como en las observadas en la anemia drepanocítica o la hemoglobinuria paroxística nocturna, la producción de BrI/NC puede estar muy aumentada y los niveles de bilirrubina plasmática superan estos niveles. Aunque el nivel de bilirrubina plasmática se incrementa de forma lineal en relación con la producción de la misma, la concentración plasmática puede ser casi normal en pacientes con reducción del 50% en la supervivencia de los hematíes, siempre que la capacidad de eliminación hepática sea normal.⁴

En la ictericia hemolítica suele predominar la BrI/NC, aunque puede hacerlo la BrD/C en pacientes que padecan además una disfunción hepática, como sucede en la enfermedad de Wilson⁵ o tras la administración de fármacos,⁶ en las infecciones agudas^{7,8} o cuando la cantidad de bilirrubina generada y conjugada aumenta, como sucede en las crisis hemolíticas agudas o tras múltiples transfusiones en poco tiempo.⁹

La hemólisis secundaria a trastornos hereditarios de los eritrocitos (esferocitosis hereditaria, deficiencia de piruvato cinasa o drepanocitosis) suele causar una ictericia ligera, que puede aparecer a los pocos días del nacimiento o cursar con episodios repetidos en etapas posteriores de la vida, asociadas a enfermedades febriles.

En algunos pacientes que cursan con enfermedad hemolítica, las concentraciones de bilirrubina plasmática son mayores de las esperadas, debido a que se produce una disminución de la eliminación hepática de BrNC.

La principal complicación de la producción excesiva mantenida de bilirrubina es la formación de cálculos pigmentarios, que reflejan la precipitación de bilirrubina cálcica. La BrNC también puede estar implicada en la aparición de cálculos de colesterol, porque algunos de estos pacientes también pueden tener un defecto en la capacidad de glucuronidación hepática.

ERITROPOYESIS INEFICAZ

Los pacientes con trastornos que se caracterizan por alteración de la síntesis del hemo en el normoblasto (anemia ferropénica, anemia perniciosa, talasemia, porfiria eritropoyética e intoxicación por plomo) no tienen una mayor destrucción de los hematíes, pero sí un aumento importante en el recambio del pigmento biliar total.

En el período neonatal es frecuente el aumento transitorio de la bilirrubina plasmática, lo que se conoce como «hiperbilirrubinemia neonatal». El 97% de los recién nacidos a término sanos tienen hiperbilirrubinemia bioquímica (> 1 mg/dl), y un 65% presentan ictericia franca (> 5 mg/dl). Esta ictericia se denomina «fisiológica» y obedece a la degradación acelerada de los hematíes, a la conjugación de bilirrubina por un hígado inmaduro, a la unión intracelular y excreción en la bilis, y a un aumento de la circulación enterohepática de bilirrubina.¹¹

En el 50% de los lactantes con bilirrubina plasmática patológica (> 12 mg/dl) se puede encontrar una causa concreta. La causa identificable es la insuficiencia hepatocelular.¹⁰

En el período neonatal, la ictericia que se produce en los lactantes alimentados en el seno materno pueden asociarse a niveles de BrNC en el plasma cercanos a los 10-30 mg/dl a las 2 semanas de nacido y persisten elevados durante 4-10 días para después reducirse de forma gradual hasta normalizarse a las 12 semanas de vida aproximadamente.¹²

FÁRMACOS

Existen algunos fármacos capaces de desencadenar hiperbilirrubinemia, como es el caso de la rifampicina o la probenecida, que disminuyen la captación hepática de bilirrubina y también posiblemente compiten con la bilirrubina para unirse a la ligandina o proteína Z. Los niveles de bilirrubina plasmática vuelen a la normalidad al suspender dichos medicamentos.⁶

Trastornos hereditarios

SÍNDROME DE CRIGLER-NAJJAR DE TIPO I

Este síndrome se caracteriza por una ictericia de tipo no hemolítica congénita con deficiencia de glucuronosiltransferasa. Es una variante congénita de ictericia no hemolítica familiar con querníctero. El tipo I es extremadamente raro y se caracteriza por ictericia grave con alteraciones neurológicas. El tipo II tiene concentraciones plasmáticas de bilirrubina más bajas, y los pacientes sobreviven hasta la edad adulta sin lesiones neurológicas.¹³

Hiperbilirrubinemia hepática

Los niveles plasmáticos de bilirrubina por encima de 1,2 mg/dl indican disfunción hepática o incapacidad del hígado para excretar una carga de bilirrubina excesiva hacia la bilis. Se debe a trastornos que afectan de manera directa a la capacidad del hígado para retirar la bilirrubina de la sangre o conjugarla. Las personas afectadas suelen ser asintomáticas, excepto por elevación de la BrI/NC e ictericia leve. La conjugación de bilirrubina se encuentra afectada siempre que hay daño hepatocelular, cuando el transporte de bilirrubina hacia el interior del hepatocito es deficiente o cuando se carece de las enzimas necesarias para su conjugación. Las hepatopatías, como hepatitis y cirrosis, son las causas más frecuentes de ictericia intrahepática (v. capítulo 32). La hiperbilirrubinemia extrema (33-75 mg/dl) se asocia a factores adicionales, como alteraciones de la función renal, hemólisis excesiva por anemia drepanocítica o deficiencia de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.¹¹

SÍNDROME DE DUBIN-JOHNSON

Es una ictericia idiopática crónica que aparece en el momento del parto y pocas veces en la pubertad. La mayoría de los casos son asintomáticos, pero los que se manifiestan presentan ictericia crónica o recidivante de intensidad variable. Su característica a nivel macroscópico es que el hígado se observa verde, azul acero, gris oscuro o incluso negro debido a un pigmento que se deposita sobre todo en la región pericanalicular. Estos pigmentos se deben a un aumento de la actividad de las hidrolasas lisosómicas y una deficiencia selectiva de la superóxido dismutasa mitocondrial. Debido a que se conserva la integridad estructural de los organelos, parece que dicha acumulación de pigmento es benigna. Se ha observado que la acumulación del pigmento

disminuye cuando se presenta una hepatitis viral aguda, lo que hace pensar que la acumulación de dicho pigmento es consecuencia del defecto hepático, no la causa de la enfermedad.¹⁴

SÍNDROME DE ROTOR

Se trata de un trastorno benigno que consiste en ictericia familiar no hemolítica con aumento de la BrD/C en una familia filipina. Estos pacientes presentan hiperbilirrubinemia de predominio conjugado < 10 mg/dl que se manifiesta antes de los 20 años de edad. Los pacientes con esta patología presentan cambios hepáticos a nivel microscópico inespecíficos, como múltiples pigmentos fagolisosómicos, mitocondrias de tamaño y densidad variables de la matriz, peroxisomas patológicos y alteraciones focales en el canalículo biliar.^{13,15}

Hiperbilirrubinemia posthepática

También denominada «obstruktiva» o «colestásica», tiene lugar cuando existe obstrucción al flujo biliar entre el hígado y el duodeno; la obstrucción puede ubicarse en cualquier punto entre la unión de los conductos hepáticos izquierdo y derecho y la ampolla de Vater. Entre sus causas se encuentran la estenosis del conducto biliar, las piedras vesiculares y los tumores del conducto biliar o del páncreas. La BrD/C es la que se eleva predominantemente; las heces carecen de su color característico (acolia) debido a la carencia de bilirrubina; la orina es oscura (coluria) debido a la mayor excreción renal de BrD/C más soluble; la concentración sérica de fosfatasa alcalina está marcadamente aumentada y los niveles de aminotransferasa aumentan discretamente. Las concentraciones sanguíneas de ácidos biliares suelen ser altas y ocasionan prurito. La obstrucción puede ser en los canalículos biliares, lo que se denomina «colestasis intrahepática».⁸

En algunas raras ocasiones, la infestación con áscaris lumbricoides puede ocasionar obstrucción de la vía biliar por estos parásitos y producir ictericia obstructiva.¹⁶

Algunas enfermedades autoinmunitarias también pueden cursar con ictericia obstructiva, como la cirrosis biliar primaria o la pancreatitis autoinmunitaria.¹⁷⁻¹⁹

En la ictericia obstructiva, la concentración de BrD/C plasmática aumenta de forma gradual hasta que se obstruye totalmente y se alcanzan niveles de hasta 30 mg/dl de bilirrubina en el plasma. Estas cifras plasmáticas nos hablan más frecuentemente de lesiones hepatocelulares que de obstrucción biliar. Es común la presencia de evacuaciones diarreicas por aumento de la permeabilidad intestinal, así como alteraciones en la hemostasia.²⁰⁻²¹

Pruebas de función hepatobiliar

Estas pruebas incluyen las concentraciones séricas de enzimas hepáticas. Los valores altos en las enzimas

suelen indicar la existencia de lesión hepática antes que otros indicadores; la alanina aminotransferasa (ALT) y la aspartato aminotransferasa (AST), se encuentran en los hepatocitos. La ALT es específica del hígado, en tanto que la AST puede producirse en otros órganos diferentes al hígado. En la mayoría de los casos se elevan de forma paralela tanto la AST como la ALT. El aumento de estas enzimas es muy importante en caso de lesión hepatocelular aguda, como en el caso de hepatitis viral, lesión hipóxica o isquémica, lesión tóxica aguda y síndrome de Reye. La γ -glutamyltransferasa (GGT), cuya cuantificación es útil para identificar la lesión hepática por consumo de alcohol, y la fosfatasa alcalina miden la función excretora del hígado y se liberan en casos de lesión de la vía biliar. La capacidad de síntesis del hígado se refleja por las concentraciones de albúmina y el tiempo de protrombina (síntesis de factores de coagulación).

RESUMEN

La bilirrubina resulta del catabolismo de la Hb (aproximadamente 230 mg/día). Es captada por los hepatocitos para formar BrD/NC en forma de monoglucuronido y diglucuronido de bilirrubina, mucho más soluble para ser excretada con las heces (85%); el 15% restante es desglucuronizado y reabsorbido en el intestino (circulación enterohepática). Los niveles de bilirrubina sérica no suelen ser mayores de 1 mg/dl; cifras mayores se denominan «hiperbilirrubinemia». Cuando la hiperbilirrubinemia es > 2 mg/dl, las escleras adquieren un color amarillento (sobre todo si es a expensas de BrI/NC), y si sobrepasa los 3 mg/dl también se pigmentarán la piel y las mucosas. Se distinguen los siguientes tipos de síndrome icterico:

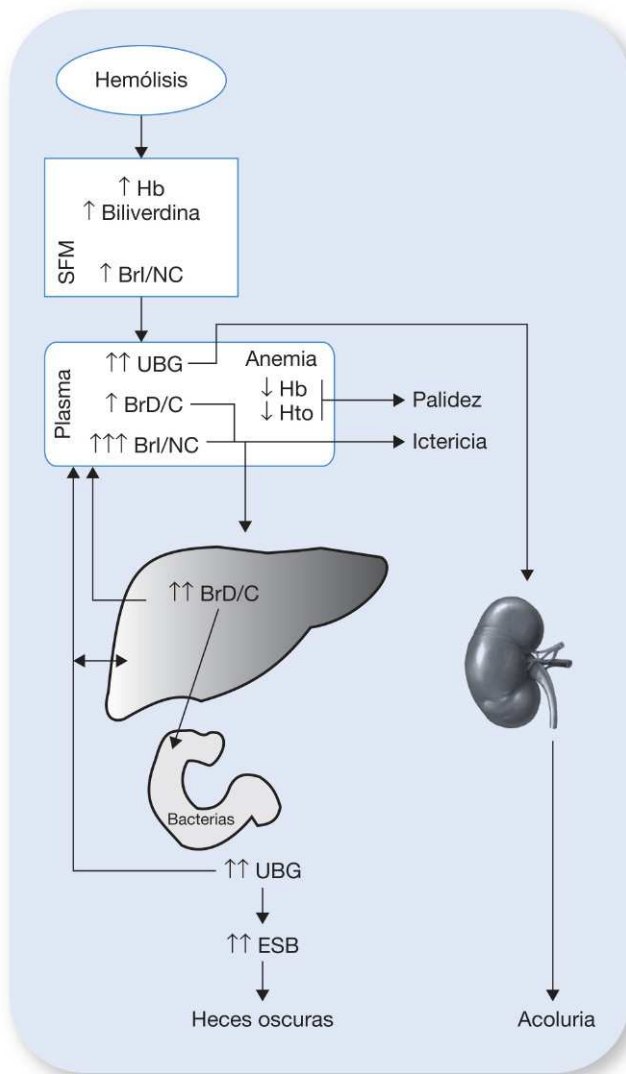
- **Prehepático o hemolítico:** se debe al incremento en la producción de bilirrubina, generalmente secundaria a enfermedades hemolíticas, con ictericia importante de predominio BrI/NC, que cuando es muy intensa suele pasar la barrera hematoencefálica causando querníctero. No hay cambios de coloración en las heces, ya que el hígado sigue conjugando bilirrubina, pero sí puede causar coluria.
- **Hepático:** se debe al fallo específico en:
 - Captación de bilirrubina por los hepatocitos (síndrome de Gilbert).
 - Conjugación de la bilirrubina (síndrome de Crigler-Najjar, ictericia del recién nacido, síndrome de Gilbert).
 - Excreción de la bilirrubina dentro de los canalículos biliares (síndrome de Rotor).
 - En los dos casos anteriores aumenta la concentración sérica de BrI/NC, mientras que en el tipo III se incrementa la BrD/C.
 - Es posible que todas las funciones se vean afectadas en caso de enfermedad hepática, como hepatitis viral, alcoholismo, uso de algunos medicamen-

tos (isoniacida, fenitoína, halotano, etc.), sepsis (endotoxinas) o envenenamiento.

- **Posthepático:** debido a la obstrucción de la vía biliar intra- o extrahepática debido a la presencia de cálculos, tumores (páncreas), colangitis o pancreatitis. En estos casos se registran altos niveles de BrD/C sérica.
- **Colestasis** (detención del flujo biliar): se origina a partir de trastornos intrahepáticos, como fibrosis quística, cirrosis, granulomatosis y efectos secundarios de ciertos fármacos (alopurinol, sulfonamidas, etc.), altas concentraciones de estrógenos (embarazo, píldora anticonceptiva, etc.), enfermedad del injerto contra el huésped o enfermedad autoinmunitaria.

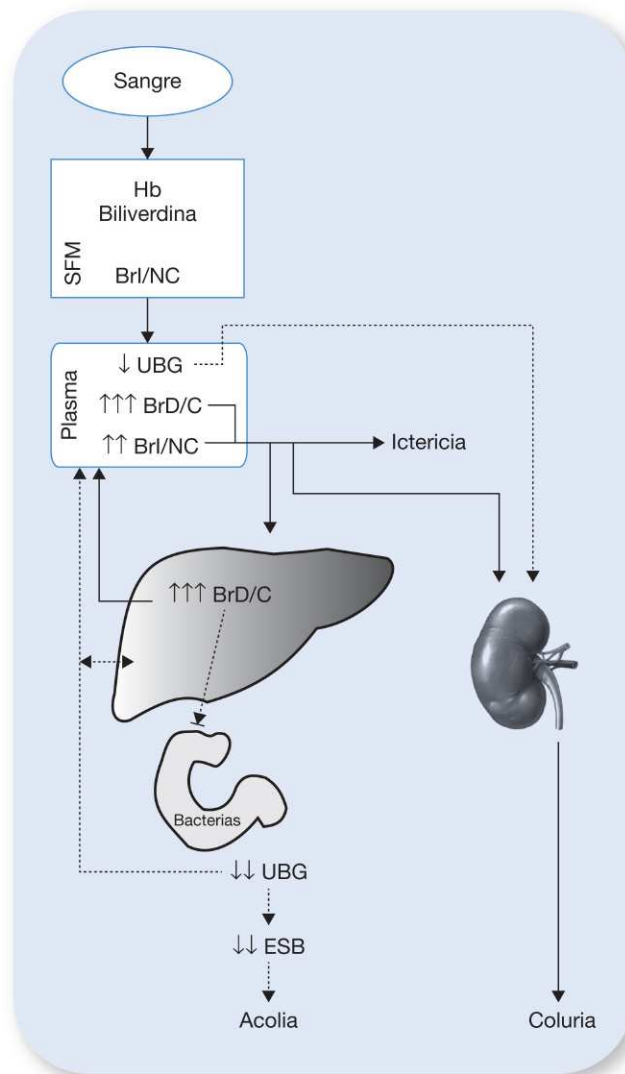
CASO CLÍNICO

Mujer de 19 años, estudiante, a quien en los 2 días anteriores sus padres le han notado una coloración amarillenta en la piel y los ojos. Por la noche se despierta apurada por ir a la escuela, sus padres tratan de convencerla de que es de noche y no hay clases. Al día siguiente en el desayuno sus padres la observan temblorosa y que no coordina sus movimientos. La temperatura es normal y está mucho más amarilla. La llevan al facultativo para su atención. Su madre es hipotiroidea, su hermana tiene vitiligo y una tía murió de enfermedad hepática no especificada y no relacionada con la ingesta de alcohol. Los exámenes reportan hematocrito, 32%; Hb, 11,7 mg/dl; leucocitos, 9.000, con diferencial normal; glucemia, 58 mg/dl; urea y creatinina normales; tiempo de protrombina, 27%, con cociente normalizado internacional (INR), 5; AST, 2.350 U/l; ALT, 480 U/l; fosfatasa alcalina, 250 U/l; GGT, 1.200 U/l; albúmina, 3,7 mg/dl; BrT, 25 mg/dl, y BrD/C, 23 mg/dl. La ecografía describe hígado de forma y tamaño conservado, vía biliar normal, bazo aumentado de tamaño y escaso líquido libre perihepático. En la exploración tiene una puntuación de 10 en la escala del coma Glasgow y presencia de aleteo de manos y pies. La serología es negativa para hepatitis A y B. La ferritina está aumentada y tiene autoanticuerpos positivos. Se realiza el diagnóstico de insuficiencia hepática fulminante de tipo autoinmunitario. La coloración de la piel y las escleras se deben a la hiperbilirrubinemia, la alteración en el tiempo de protrombina refleja la gravedad de la enfermedad, con insuficiencia hepática aguda. La hipoglucemia es otro dato de insuficiencia hepática. La alteración de la conciencia se debe a que el hígado ha perdido la capacidad de metabolizar sustancias tóxicas, como el amonio, el cual aumenta y provoca edema cerebral, que se manifiesta inicialmente por bradipsiquia y confusión, y después por el aleteo de manos y pies y somnolencia. Lo único que se puede hacer para salvarle la vida a esta paciente es un trasplante de hígado.



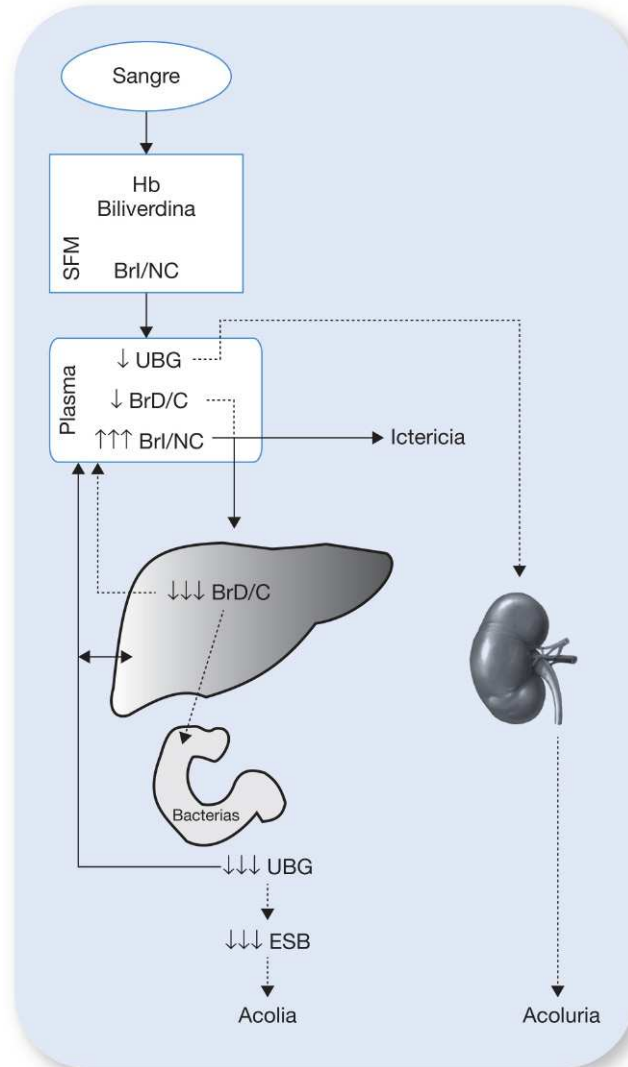
MAPA CONCEPTUAL

Hiperbilirrubinemia prehepática.



MAPA CONCEPTUAL

Hiperbilirrubinemia posthepática.



MAPA CONCEPTUAL
Hiperbilirrubinemia hepática.

Bibliografía

1. Villalobos Pérez JJ, Valdovinos DMA, Olivera MMA, Torres Villalobos GM. Principios de gastroenterología. 4.ª ed. México, D. F.: Méndez editores; 2015.
2. Longo DL, Fauci AS, editors. Harrison's Gastroenterology and Hepatology. 2.ª ed. Nueva York: McGraw-Hill; 2013.
3. Hall EJ, ed. Guyton y Hall. Tratado de Fisiología Médica. 13.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2016.
4. Powell LW, Billing BH, William HS. The assesment of red cell survival in idiopathic unconjugated hyperbilirubinemia (Gilbert's syndrome) by the use of radioactive diisopropylfluorophosphate and chromium 429. *Australas Ann Med* 1967;16(3):221-5.
5. Wu F, Wang J, Pu C, Quiao L, Jiang C. Wilson's Disease: A comprehensive Review of the Molecular Mechanisms. *Int J Mol Sci* 2015; 16(3):6419-31.
6. Weng Z, Wang K, Li H, Shi Q. A comprehensive study of the association between drug hepatotoxicity and daily dose, liver metabolism, and lipophilicity using 975 oral medications. *Oncotarget* 2015;6(19):17031-8.
7. Geier A, Wagner M, Dietrich CG, Trauner M. Principles of hepatic organic anion transporter regulation during cholestasis, inflammation and liver regeneration. *Biochim Biophys Acta*. 2007;1773(3):283-308.
8. Bassari R, Koea JB. Jaundice associated pruritis: A review of pathophysiology and treatment. *World J Gastroenterol* 2015; 21(5):1404-13.
9. Müller A, Zimmermann R, Krause SW. Hemolytic anemias in adults. *Dtsch Med Wochenschr* 2011;136(45):2308-12.
10. Maisels MJ. Neonatal Jaundice. *Semin Liver Dis* 1988;2. 2988.
11. Petersen JP, Henriksen TB, Hollegaard MV, et al. Extreme neonatal hyperbilirubinemia and a specific genotype: a population-based case-control study. *Pediatrics* 2014;134(3):510-5.
12. Bertini G, Dani C, Tronchin M, Rubaltelli FF. Is breastfeeding really favoring early neonatal jaundice? *Pediatrics* 2001;107:e41.
13. Strassburg CP, Gilbert-Meulengracht. Crigler-Najjar, Dubin-Johnson, and Rotor syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24(5):555-71.
14. Zimniak P. Dubin-Johnson and Rotor syndromes: molecular basis and pathogenesis. *Sem Liver Dis* 1993;13(3):248-60.
15. van de Steeg E, Stránecký V, Hartmannová H, et al. Complete OATP1B1 and OATP1B3 deficiency causes human Rotor syndrome by interrupting conjugated bilirubin reuptake into the liver. *J Clin Invest* 2012;122(2):519-28.
16. Das AK. Hepatic and Biliary Ascariasis. *J Glob Infect Dis* 2014; 6(2):65-72.
17. Khan MR, Tariq J, Raza R, Effendi MS. Portal hypertensive biliopathy: review of pathophysiology and management. *Tropical Gastroenterology* 2012;33(3):173-8.
18. Kamisawa T, Okamoto A. Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. *J Gastroenterol* 2006;41:613-25.
19. Purohit T, Cappell MS. Primary biliary cirrhosis: Pathophysiology, clinical presentation and therapy. *World J Hepatol* 2015;7(7): 926-41.
20. Assimakopoulos SF, Scopa CD, Vagianos CE. Pathophysiology of increased intestinal permeability in obstructive jaundice. *World J Gastroenterol* 2007;13(48):6458-64.
21. Papadopoulos V, Filippou D, Manolis E, Mimidis K. Haemostasis Impairment in Patients with Obstructive Jaundice. *J Gastroenterol Liver Dis* 2007;16(2):177-86.

Cirrosis hepática e insuficiencia hepática

Yadira Guadalupe Sánchez Toscano

INTRODUCCIÓN

La cirrosis es la etapa final de todas las hepatopatías crónicas. En su diagnóstico existe una historia de daño hepático crónico previo, muchas veces inadvertida, que progresa a cirrosis y que seguirá su curso hasta la muerte del paciente.¹ En México se estima que para el año 2020 habrá aproximadamente 1,5 millones de personas con cirrosis, y para el año 2050, la cifra será de 1,9 millones.^{1,2}

Tradicionalmente, la cirrosis se ha dividido en dos fases: la fase compensada y la fase descompensada. La enfermedad compensada se mantiene como tal por un tiempo promedio de 10 años, seguida de la fase descompensada, rápidamente progresiva y caracterizada por el desarrollo de complicaciones como hipertensión portal y/o disfunción hepática que llevan a la muerte o a la necesidad de trasplante hepático. Se considera que, a partir de la primera manifestación de ascitis, ictericia, encefalopatía o sangrado varicoso, se marca la transición a la fase descompensada. Al aparecer dichas complicaciones, la progresión de la enfermedad es más rápida y se presenta mayor mortalidad a corto plazo.^{1,3} La fase compensada comprende el estadio 1 (ausencia de varices esofágicas) y el estadio 2 (presencia de varices esofágicas sin sangrado previo), y la fase descompensada engloba el estadio 3 (sangrado de varices esofágicas), el estadio 4 (ascitis) y el estadio 5 (sangrado de varices y ascitis).^{1,3}

CONCEPTO

Se define como el proceso difuso caracterizado por fibrosis y conversión de la arquitectura normal del hígado en nódulos estructuralmente anormales, en el cual los cambios histológicos condicionan la alteración vascular intrahepática y la reducción de la masa funcional hepática y, como consecuencia, el desarrollo de hipertensión portal e insuficiencia hepática.^{1,3,4} La cirrosis hepática corresponde a la etapa terminal de toda hepatopatía crónica, la cual, una vez desarrollada, es irreversible y se asocia con incremento en la morbilidad, desarrollo de complicaciones

potencialmente mortales y disminución en la calidad de vida.^{1,3} Por esto, la insuficiencia hepática se define como la incapacidad del hígado para llevar a cabo su función sintética y metabólica, como parte de su fisiología normal.⁴

BASES ANATOMOFISIOLÓGICAS

El hígado es una glándula anexa al sistema digestivo. Es el órgano más voluminoso del organismo, y está situado debajo del diafragma, por encima del duodeno y por delante del estómago. La sangre le llega por dos vías: la de la arteria hepática y la de la vena porta hepática. Esta sangre sale del hígado por las venas hepáticas, voluminosos afluentes de la vena cava inferior⁵ (fig. 32-1).

El hígado del adulto representa la mitad superior de un cuerpo ovoide; es un órgano homogéneo, liso, de color rojo oscuro. Su peso en el adulto es de aproximadamente 1,5 kg; el hígado del recién nacido y del niño es proporcionalmente más grande que el del adulto, y ocupa casi la mitad de la cavidad abdominal. El hígado presenta dos caras y un borde: la cara diafragmática, la cara visceral y el borde inferior.⁵

El hígado está rodeado por el peritoneo y por una membrana propia, la cápsula. Está constituido por un parénquima hepático semejante en todas las partes del hígado, del cual salen los conductos excretores de la bilis. La cápsula fibrosa del hígado (de Glisson) lo rodea por completo. A nivel de la porta, la cápsula se refleja en el interior de la glándula, formando una vaina a los vasos y a los conductos. El parénquima hepático está constituido por lobulillos hexagonales, separados por los espacios interlobulillares (de Kiernan), e interpuestos entre las circulaciones de aporte y de salida del hígado. Las células hepáticas se hallan adaptadas a la doble función exocrina y endocrina de la glándula. El hígado recibe sangre arterial (nutricia para el parénquima), que viene de la aorta a través de la arteria hepática; toda la sangre venosa de las vísceras abdominales, por la vena porta hepática (irrigación funcional). Estos vasos llegan a la cara visceral del

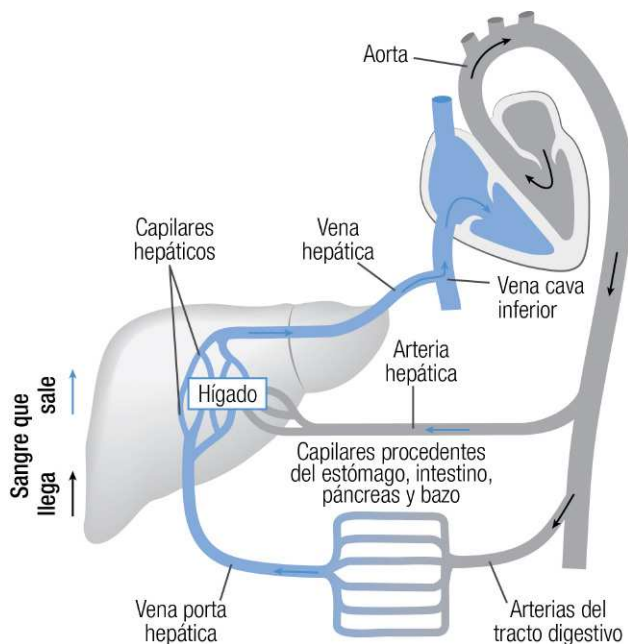


FIGURA 32-1

Circulación hepática.

hígado por la raíz hepática o por la raíz umbilical (solo la vena umbilical). La sangre sale del hígado por las venas hepáticas, tributarias de la vena cava inferior. Estos vasos están situados en la parte posterosuperior del órgano.⁵

El hígado es considerado como el laboratorio de nuestro organismo y, como tal, el estudio de sus funciones pertenece más bien a la bioquímica que a la fisiología. La irrigación del hígado está a cargo de dos sistemas íntimamente relacionados con las funciones del órgano. La arteria hepática representa uno de estos sistemas, mientras que el otro está a cargo de la vena porta. Esta última colecta la sangre venosa del tubo digestivo y transporta al hígado las sustancias absorbidas en el intestino. Tanto la arteria hepática como la vena porta se ramifican dentro del hígado, formando las arterias y venas perilobulares respectivamente. Estas, a su vez, desembocan en vasos, llamados «sinusoides», entre columnas de hepatocitos. Los sinusoides contienen, por consiguiente, tanto sangre arterial como venosa. Entre las células hepáticas y los capilares hay un espacio, el espacio de Disse, que en condiciones fisiológicas es virtual; solo si el volumen del plasma filtrado desde los capilares es abundante llega a formar canalículos que conducen el filtrado a los vasos linfáticos. La sangre que circula por los sinusoides pasa a las venas interlobulillares, que desembocan en la vena central del lobulillo; esta vacía su contenido en la vena sublobular, que desemboca en la vena cava inferior⁶ (fig. 32-2).

En la parte central del lóbulo hepático se originan finos tubos capilares que forman el sistema conductor de la bilis, carecen de pared propia y cuya función consiste en llevar la bilis del centro hacia la periferia del lóbulo. Confluyen progresivamente para formar canalículos de

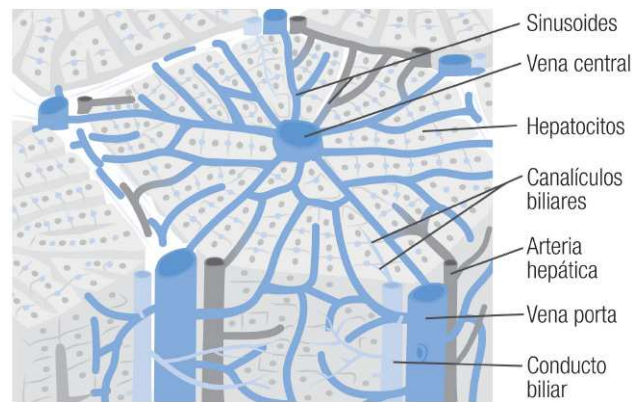


FIGURA 32-2

Estructura histológica del lobulillo hepático y su circulación. Se aprecia cómo se une la sangre de la arteria hepática con la sangre venosa portal para formar los sinusoides y terminar en la vena central, y de ahí ir a la vena cava.

diámetro cada vez mayor, que desembocan finalmente en el conducto hepático. A través de este último, la bilis pasa del hígado a la vesícula biliar y al duodeno. La abundante irrigación del hígado está en relación con sus múltiples funciones, el 30% del volumen/minuto del corazón (aproximadamente 1.500 ml) pasa por el hígado. Del consumo de oxígeno total del organismo, el 20% es utilizado por el hígado. Las sustancias absorbidas en el intestino, a excepción de las absorbidas en el intestino grueso, pasan forzosamente por el hígado a través de la vena porta, antes de pasar a la circulación general. El hígado, al retener algunas de estas sustancias y permitir el paso de otras, funciona como un filtro, y produce además una serie de compuestos de vital importancia que son parcialmente entregados a la circulación o bien almacenados en el órgano mismo. El hígado es, además, el órgano de excreción de los ácidos y sales biliares, y de otros componentes de la bilis que llegan con esta al intestino. Es importante mencionar finalmente a las células de Kupffer, ubicadas en los senos de los lobulillos, que forman parte del sistema reticuloendotelial.^{6,7}

Las principales funciones hepáticas pueden describirse de la siguiente forma:^{1,3}

- **Función secretora:** provoca la producción de la bilis. Es primordialmente una función del sistema reticuloendotelial hepático (células de Kupffer), que consiste, por una parte, en la conjugación y excreción de la bilirrubina y de sus productos de degradación que llegan al intestino con la bilis; por otra parte, en la excreción de los componentes de degradación del colesterol y de algunas hormonas esferoidales. Finalmente, ciertas sustancias que circulan en la sangre, unidas a proteínas, al llegar al hígado, son separadas del componente proteico.
- **Función metabólica:** es tal vez la más importante, y mediante ella el hígado participa en el metabolismo intermedio de casi todas las sustancias. Entre los

compuestos que son absorbidos desde el intestino hacia la sangre hay algunos todavía relativamente complejos (dipéptidos, disacáridos, monoglicéridos, grasas neutras). En el hígado se completa su degradación, que termina con la formación de aminoácidos, monosacáridos, ácidos grasos y glicerina. Estos productos son finalmente utilizados como materiales energéticos en el metabolismo celular o empleados en la síntesis de diversas sustancias (hormonas, proteínas protoplasmáticas, glucógeno, grasas y otros).

Es fácil comprender que, a través de sus múltiples funciones, el hígado participa de forma particularmente importante en el mantenimiento de la constancia de nuestro medio interno. Es así como, por ejemplo, la participación hepática en el metabolismo de los hidratos de carbono condiciona en gran parte la constancia del nivel glucémico, a pesar de la ingestión discontinua de cantidades variables de estas sustancias. Tanto la hipoglucemia como la hiperglucemia ponen en marcha un conjunto de mecanismos que tratan de retornar la glucemia a su valor normal. La constancia del nivel glucémico es de vital importancia; si bien su elevación transitoria no causa daño de consideración, su disminución, aun por corto tiempo, produce convulsiones intensas y, si es de larga duración, puede provocar la muerte (coma hipoglucémico). El hígado participa en varias fases del metabolismo de los hidratos de carbono; representa, desde luego, el lugar de su almacenamiento. La glucosa no utilizada en un momento dado es polimerizada en el hígado como glucógeno (glucogénesis), que se almacena. A medida que el metabolismo celular lo requiere, el glucógeno hepático se despolimeriza hasta glucosa (glucogenólisis), y como tal pasa a la sangre. Todas las células contienen en realidad glucógeno, pero en concentración muy inferior a la de las células hepáticas. Así, por ejemplo, las células musculares contienen, aunque en concentración menor que el hígado, una cantidad total mayor de glucógeno, debido a que la masa muscular es muy superior a la del hígado (100-120 g en el hígado, frente a 300-400 g de los músculos). El músculo es también capaz de desdoblar el glucógeno en glucosa, pero existe una diferencia fundamental respecto al hígado: el hígado posee la enzima glucosa-6-fosfatasa, capaz de convertir el primer producto de la glucogenólisis, la glucosa-6-fosfato, en glucosa, que pasa fácilmente de la célula hepática a la sangre. El músculo carece de esta enzima y, por lo tanto, es incapaz de convertir glucosa-6-fosfato en glucosa. La glucosa-6-fosfato en las células musculares se utiliza parcialmente en forma anaeróbica como material energético, y se desdobla hasta ácido láctico. Este pasa libremente a la sangre y, al llegar al hígado, se convierte en glucosa. El hígado es, por lo tanto, capaz de sintetizar y almacenar glucógeno a partir de la glucosa absorbida en el intestino, y de despolimerizar el glucógeno hasta glucosa. Esta capacidad homeostática es precisamente la que confiere al hígado importancia en la conservación de la constancia del nivel glucémico en esta forma y, a pesar del consumo continuo y variable de glucosa, la glucemia se mantiene dentro de límites estrechos (80-120 mg%)^{6,7} (cuadro 32-1).

CUADRO 32-1 FUNCIONES DEL HÍGADO

Metabólicas

Anabólicas:

- Albúmina
- Factores de coagulación
- Factores de complemento
- Glucogénesis

Catabólicas:

- Estrógenos
- Glucogenólisis

Secretoras

Endocrinas:

- Eritropoyetina
- Trombopoyetina

Exocrinas:

- Bilis
- Bilirrubina

Almacenamiento

Vitaminas liposolubles:

- Vitamina A
- Vitamina B
- Vitamina D
- Vitamina K

Metales:

- Hierro
- Cobre
- Plomo

El hígado juega también un papel importante en el metabolismo de las proteínas y de las grasas. La mayor parte de las grasas ingeridas y absorbidas llega a la sangre por el conducto torácico, es decir, por vía linfática, y solo una pequeña parte pasa por la circulación portal al hígado. Pero las células hepáticas son capaces de sintetizar grasas tanto a partir de proteínas como de hidratos de carbono y entregarlas a la sangre, en la cual circulan, unidas a proteínas, como lipoproteínas. Las proteínas ingeridas, degradadas y absorbidas en el intestino llegan por la vena porta al hígado y pasan de aquí a la circulación general. Alrededor del 80% de los aminoácidos absorbidos son retenidos en el hígado, el 20% restante llega con la sangre de la vena cava a la circulación general, y se utilizan en la resíntesis de proteínas tisulares. Los aminoácidos retenidos son desaminados o transaminados. Los ácidos desaminados se utilizan directamente como combustible o se convierten en glucosa, que luego se polimeriza hasta glucógeno o grasa, que se almacenan en las células hepáticas; la transaminación provoca la síntesis de aminoácidos de diferente tipo. Es importante mencionar la capacidad desintoxicante del hígado, mediante la cual ciertas sustancias tóxicas, absorbidas en el intestino junto con los alimentos, son conjugadas con ácido glucurónico y transformadas así en compuestos inocuos que se excretan con la bilis al intestino.

Otra función importante del hígado es la inactivación de algunas hormonas, especialmente de las que tienen carácter esferoidal.⁶

El hígado produce algunas sustancias indispensables para la coagulación de la sangre: fibrinógeno, protrombina, vitamina K, y factores de la coagulación I, II, V, VII, IX, X y XIII. Las células hepáticas participan también en el almacenamiento de la vitamina A. Su función de depósito no se limita a esta y al glucógeno y otros compuestos, sino que se extiende al almacenamiento de diversos metales (cobre, cobalto, manganeso, etc.) y el papel del hígado en el metabolismo del hierro de la hemoglobina.^{6,7}

FISIOPATOLOGÍA

La cirrosis es un proceso difuso caracterizado por fibrosis y conversión de la arquitectura normal del hígado en nódulos estructuralmente anormales^{1,3} (cuadro 32-2).

El incremento o la alteración de la síntesis de colágeno y otros componentes del tejido conjuntivo o de la membrana basal de la matriz extracelular (MEC) están implicados en la aparición de fibrosis hepática y, de esta manera, en la patogénesis de la cirrosis. La participación de la MEC en la función celular es una importante área de investigación, y los estudios sugieren que está involucrada en la modulación de las actividades de las células con las cuales está en contacto. De este modo, la fibrosis puede afectar no solo la física del flujo sanguíneo por el hígado, sino también las funciones celulares. La fibrosis parece presentarse en tres situaciones: 1) como respuesta inmunitaria; 2) como parte del proceso de cicatrización, y 3) en respuesta a agentes que inducen fibrogénesis. El virus de la hepatitis B (VHB) y especies de *Schistosoma* son buenos ejemplos de mecanismos inmunitarios. Agentes como el tetracloruro de carbono atacan y matan

hepatocitos de manera directa, y pueden producir fibrosis como respuesta de cicatrización. Tanto en la respuesta inmunitaria como en la de cicatrización, la fibrosis se desencadena de modo indirecto por efectos de citocinas liberadas por células inflamatorias. Por último, ciertos agentes, como el etanol y el hierro, pueden causar fibrogénesis primaria al aumentar la transcripción del gen que codifica para el colágeno y así incrementar la cantidad de tejido conjuntivo secretado por las células.^{1,9-14}

Quizá las verdaderas culpables en todos estos mecanismos de fibrogénesis sean las células que almacenan grasa (células estrelladas) del sistema reticuloendotelial del hígado (SREH). En respuesta a las citocinas, se diferencian desde células estrelladas en reposo almacenadoras de vitamina A hacia miofibroblastos, que pierden su capacidad de almacenar vitamina A y se dedican activamente a la producción de MEC. Las células fibrogénicas también pueden derivar de fibroblastos portales, fibroblastos circulantes o de la médula ósea, así como también de células epiteliales mesenquimatosas. Al parecer, la fibrosis se presenta en dos etapas. La primera etapa se caracteriza por el cambio en la composición de la MEC desde colágeno sin entrecruzamiento no formador de fibrillas. En esta etapa, la lesión del hígado aún es reversible. La segunda etapa comprende la formación de entrecruzamiento subendotelial, proliferación de células mioepiteliales y deformación de la estructura hepática con aparición de nódulos de regeneración. Aparte de los posibles efectos en la función de los hepatocitos, la fibrosis aumentada altera notoriamente el flujo sanguíneo portal^{9,10} (fig. 32-3).

Las tres principales complicaciones de la cirrosis hepática son la hemorragia por varices esofágicas, la ascitis y la encefalopatía, las cuales están relacionadas con la hipertensión portal, que se define como la presión venosa hepática mayor de 6 mmHg. En la cirrosis, la elevación de la presión portal se debe al aumento de la resistencia al flujo venoso portal a nivel presinusoidal, sinusoidal y postsinusoidal.^{1,3} El incremento del flujo sanguíneo portal está condicionado por una intensa vasodilatación sistémica y esplácnica que se debe a la presencia de sustancias vasodilatadoras, como prostaglandinas, glucagón, óxido nítrico y probablemente factor de necrosis tumoral. Estas sustancias vasodilatadoras se producen en el lecho esplácnico y se acumulan en la circulación sistémica debido al aumento en la producción o a la disminución en su metabolismo por un hígado enfermo.^{1,3,9,10}

Cuando aparece la circulación colateral, aumenta el nivel de sustancias vasodilatadoras en la circulación sistémica. En la cirrosis hepática, la resistencia al flujo portal se produce sobre todo a nivel sinusoidal y presinusoidal (se puede encontrar catalogada como ambas).^{1,3,4} La resistencia al flujo tiene un componente fijo condicionado por la distorsión de los vasos por los nódulos cirróticos y la fibrosis, y un componente variable debido a la acción de sustancias vasoactivas, sobre todo la endotelina 1.^{1,9-14}

La consecuencia de la hipertensión portal depende del lugar de obstrucción. La hipertensión portal se clasifica en prehepática o presinusoidal (trombosis de la porta),

CUADRO 32-2 CAUSAS DE CIRROSIS

Respuesta inmunitaria

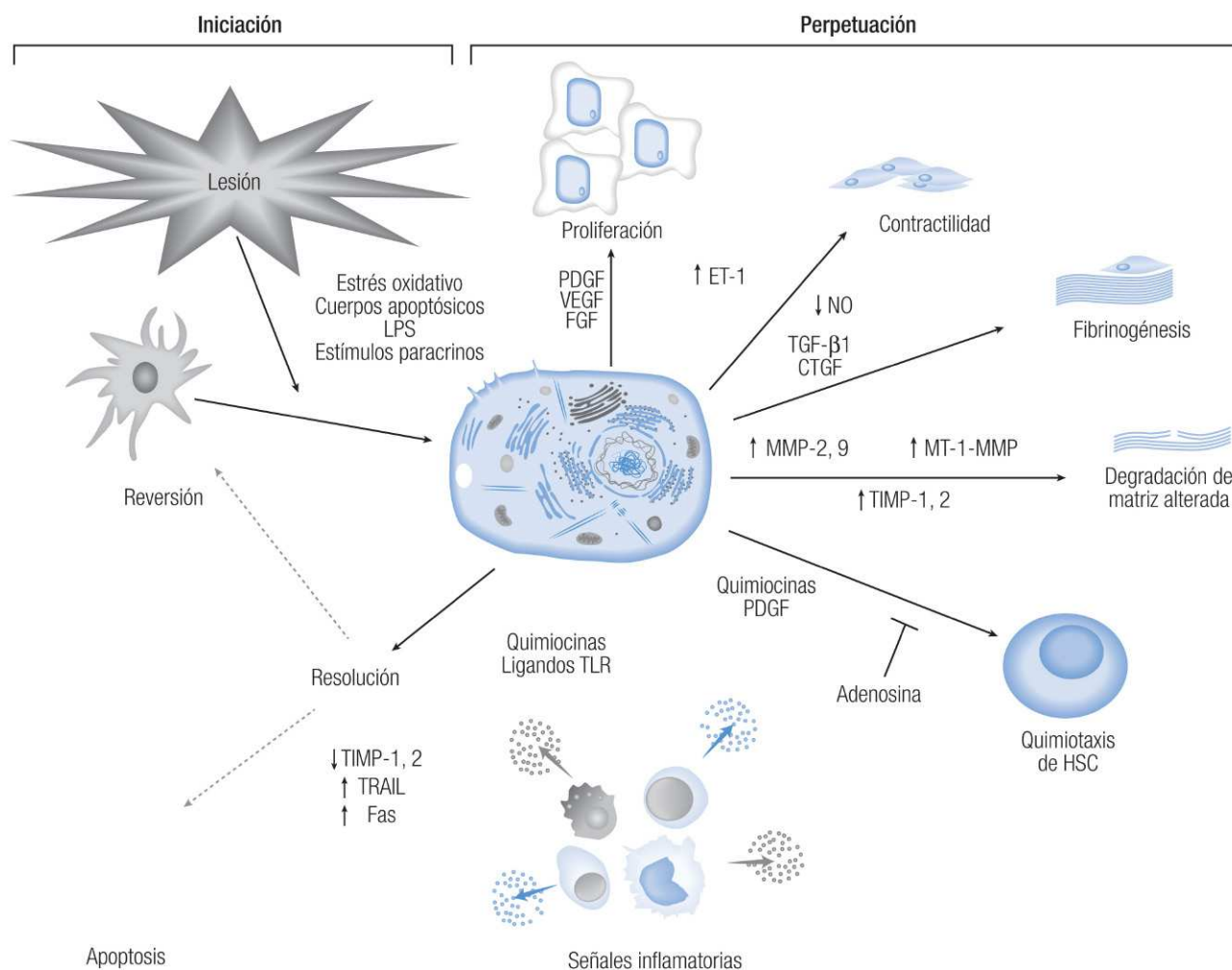
Hepatitis viral B, C y D
Esquistosomiasis
Lupus eritematoso sistémico
Embarazo
Sarcoidosis
Enfermedad autoinmunitaria

Proceso de cicatrización

Tetracloruro de carbono
Esteatosis
Esteatosis no alcohólica
Cirrosis biliar primaria
Obstrucción de las venas hepáticas
Insuficiencia cardíaca congestiva
Diabetes mellitus

Respuesta a agentes externos

Alcoholismo
Enfermedad de Wilson
Hemosiderosis
Metotrexato

**FIGURA 32-3**

Vías de activación de las células estrelladas. Se inicia por estímulos solubles provocados por estrés oxidativo, cuerpos apoptóticos, lipopolisacáridos y señales químicas provenientes de células de Kupffer, endotelio, hepatocitos y macrófagos. La perpetuación se caracteriza por cambios fenotípicos, como proliferación, contractilidad, fibrinogénesis, degradación anormal de la matriz, quimiotaxis y amplificación de la inflamación.

posthepática o postsinusoidal (síndrome de Budd-Chiari) o hepática (cirrosis).^{1,11-14} Las colaterales portosistémicas tienen alta resistencia, por lo que habitualmente todo el flujo esplácnico va a través de la porta. Al aumentar el flujo portal y la resistencia a su paso, se incrementa el flujo a través de las colaterales, que se manifiestan como varicosidades en diferentes lugares, como la parte inferior del esófago, el recto, periumbilicales y alrededor del ovario. Ocasionalmente pueden formarse en el intestino delgado, en el ciego y en sitios de ostomías (varices ectópicas).^{1,3,9,10}

Las que tienen más relevancia clínica son las varices esofágicas (v. fig. 32-2). El riesgo de sangrado de las varices es mínimo cuando el gradiente de presión portosistémica es menor de 12 mmHg. Parece que la presión portal tiene un ritmo circadiano, y el gradiente de presión es más elevado después de medianoche y disminuye significativamente después de las 9:00 h, y el más bajo es a las 19:00 h. Esto podría explicar por qué el sangrado por varices se produce con más frecuencia en las primeras horas de la mañana.^{1,3}

Varices esofágicas

Casi un tercio de los pacientes con cirrosis tienen varices, y un tercio de los sujetos con varices presentan hemorragia. La hemorragia es una complicación que pone en peligro la vida; el riesgo hemorrágico se relaciona con el tamaño y la localización de las varices, el grado de hipertensión portal (presión portal > 12 mmHg) y la gravedad de la cirrosis (clasificación de Child-Pugh).^{1,16-21}

El método de elección para la detección y el diagnóstico de las varices esofágicas es la esofagogastroscoopia, procedimiento de elección para valorar la hemorragia del tubo digestivo alto en pacientes con sospecha o certeza de hipertensión portal. Las arteriografías celiaca y mesentérica son alternativas cuando la hemorragia masiva impide la endoscopia y para valorar la permeabilidad de la vena porta (también puede valorarse por ecografía Doppler y por resonancia magnética).²⁰

La hemorragia del tubo digestivo alto por varices esofágicas es la causa más frecuente en los cirróticos. En la mayoría de los cirróticos alcohólicos se desarrollan varices o gastropatía de la hipertensión portal. En un subgrupo de pacientes, las varices pueden estabilizarse o regresar, lo que generalmente ocurre en cirróticos alcohólicos que abandonan el alcohol, pero dicho abandono no puede garantizar dicho fenómeno. La incidencia de hemorragia depende de la gravedad de la hepatopatía, y la mayoría de los episodios ocurren en los primeros 2 años desde el descubrimiento de las varices^{1,20-25} (fig. 32-4).

Actualmente, incluso con un manejo óptimo, un 25-50% de los pacientes pueden morir después del primer episodio. Durante las primeras 6 semanas después del sangrado inicial existe un aumento de riesgo de resangrado, sobre todo durante los primeros días; entre los factores de riesgo para un sangrado inicial y recidivas se encuentran: uso de alcohol, estadio de Child-Pugh, varices grandes, puntos rojos, varices gástricas, cambios en la velocidad del flujo portal y persistencia o desarrollo de ascitis. De estas, las variables que más influyen en la aparición de un primer episodio de hemorragia por varices son: estadio C de Child-Pugh, varices grandes y varices con puntos rojos. Además de la alta mortalidad de la hemorragia por varices, durante estos episodios empeora la función hepática y aumenta el riesgo de infecciones como sepsis o peritonitis bacteriana espontánea.^{1,12,13,20-26}

342 Gastropatía de la hipertensión portal

Se caracteriza por la aparición de una marcada ectasia vascular difusa en la mucosa gástrica que en la exploración endoscópica aparece hiperémica, con múltiples manchas rojas redondas. Puede estar localizada en cualquier parte

del estómago, aunque suele ser más prominente en el antro; cuando las lesiones son graves, la mucosa gástrica tiene un aspecto de sandía, y esta lesión puede causar episodios de hemorragia digestiva que suelen ser menos graves que la hemorragia por varices o pueden causar una pérdida crónica de sangre oculta, dando lugar a anemia ferropénica.^{1,3}

Ascitis

Es la acumulación patológica de líquido en la cavidad peritoneal, y es la complicación más frecuente de la cirrosis hepática¹ (fig. 32-5).

El síntoma más frecuente que refieren los pacientes con ascitis es el aumento del perímetro abdominal. Cuando existe ascitis en tensión, el paciente puede quejarse de dolor abdominal o de dificultad respiratoria por compresión diafragmática.^{1,3}

Aunque existen diversas teorías para tratar de explicar el origen de la ascitis, la más reciente es la denominada «teoría de la vasodilatación arterial periférica». Esta teoría sostiene que la hipertensión portal por la acción del glucagón, óxido nítrico y prostaglandinas produce vasodilatación de todo el árbol arterial, pero sobre todo a nivel esplácnico. Esto da lugar a disminución del volumen sanguíneo arterial efectivo, que ocasiona disminución de la presión arterial, y se estimulan el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el sistema nervioso simpático y la secreción de hormona antidiurética (ADH). Estos sistemas producen, por una parte, vasoconstricción y, por otra, aumento de la reabsorción tubular de sodio y agua, lo cual conduce a expansión del volumen intravascular. En los pacientes con hipertensión portal moderada, el mantenimiento de la presión arterial sería fundamentalmente a expensas de la

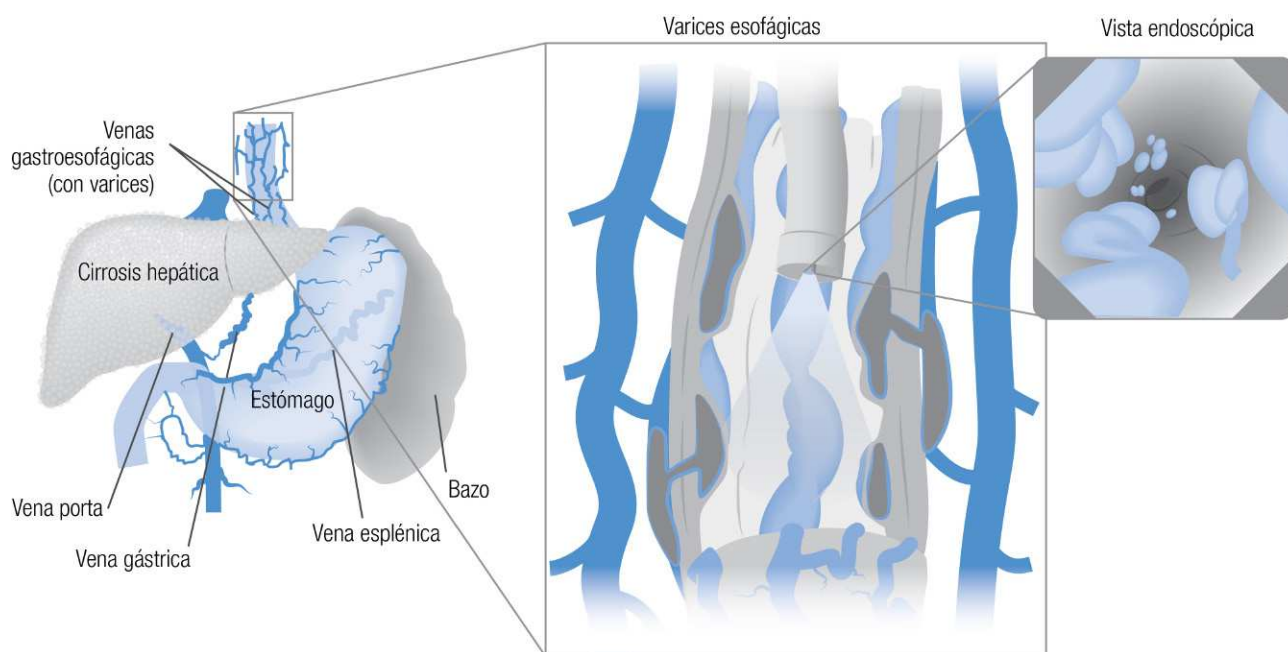
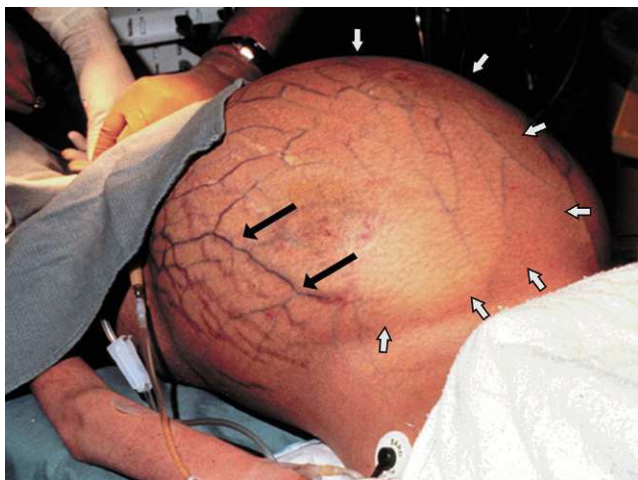


FIGURA 32-4

Formación de varices esofágicas por hipertensión de la vena porta, y relación con las venas de la circulación portocava.

**FIGURA 32-5**

Paciente con cirrosis hepática en el que se aprecian ascitis (flechas blancas) y la circulación colateral de las venas umbilicales que forman la cabeza de medusa (flechas negras).

expansión del volumen circulante, lo cual, al rellenar el árbol vascular dilatado, suprimiría los estímulos que estimulaban los sistemas anteriormente descritos. Esto sería lo que ocurriría en los pacientes cirróticos sin ascitis, en los que existe hipertensión portal moderada, volumen plasmático e índice cardíaco altos, resistencias periféricas disminuidas, concentración plasmática de renina, noradrenalina y ADH normales, y capacidad de excretar sodio y agua libre también normal. Sin embargo, conforme avanza la enfermedad hepática y la hipertensión portal se hace más marcada, la retención renal de sodio y agua no es capaz de corregir el trastorno hemodinámico.^{1,23-26}

Otros factores que también influyen en la aparición de la ascitis en los pacientes cirróticos son la hipoalbuminemia con disminución de la presión oncótica, el exudado linfático a través de la superficie hepática, probablemente una insensibilidad renal al péptido atrial natriurético, que está aumentado en los pacientes con cirrosis y ascitis, y disminución en la síntesis renal de prostaglandina E.^{1,3}

Peritonitis bacteriana espontánea

Se puede definir la peritonitis bacteriana espontánea como la infección de la ascitis preexistente en ausencia de una fuente intraabdominal obvia. Se han descrito múltiples defectos en los mecanismos de defensa antibacteriana en los cirróticos que explicarían la elevada incidencia de infecciones en estos pacientes.¹

Entre estas alteraciones destacan los trastornos en la barrera intestinal, las alteraciones en la actividad del sistema reticuloendotelial, los trastornos en la inmunidad humoral tanto a nivel plasmático como del líquido ascítico, las alteraciones en la inmunidad celular y en el funcionamiento de los neutrófilos y los factores iatrogénicos.^{1,27,28}

Se consideran factores de alto riesgo en un cirrótico para el desarrollo de peritonitis bacteriana espontánea

los siguientes: hemorragia digestiva, los hospitalizados con ascitis y niveles bajos de proteínas totales en líquido ascítico, y los que tienen un episodio previo de peritonitis bacteriana espontánea. En cuanto a la bacteriología, la mayoría de las infecciones son producidas por gramnegativos, y de ellos, el más frecuente es *E. coli*. De los grampositivos, el neumococo es el más frecuente; los anaerobios son poco frecuentes y, cuando se cultivan, deben hacer pensar en peritonitis bacteriana secundaria. En cuanto a la clínica, lo más frecuente es que los pacientes refieran dolor abdominal y fiebre. Sin embargo, cada vez es más frecuente el diagnóstico de peritonitis bacteriana espontánea en pacientes con muy pocos síntomas abdominales o en los que solo se manifiesta empeoramiento de la enfermedad hepática o la aparición de encefalopatía.^{27,28}

El diagnóstico definitivo lo da el cultivo, pero hasta que se obtienen los resultados de dicha prueba necesitamos basarnos en otros parámetros para establecer el diagnóstico de sospecha e iniciar el tratamiento empírico.²⁷

Estas otras pruebas diagnósticas son la medición de leucocitos en líquido ascítico, el nivel de lactato y el pH de líquido ascítico, o la diferencia entre el pH arterial y el pH del líquido ascítico. De estas, la más útil es la medición de leucocitos en el líquido ascítico si son mayores de 500 por mm²; o, lo que es mejor, la medición de los neutrófilos polimorfonucleares, que establecen el diagnóstico de sospecha y permiten el tratamiento cuando su nivel es superior a 250 por mm².^{29,30}

Síndrome hepatorenal

Es una grave complicación de los pacientes con cirrosis y ascitis, que se caracteriza por oliguria, insuficiencia renal progresiva y baja eliminación de sodio en la orina, en ausencia de otras causas específicas de insuficiencia renal. No se conoce bien la patogénesis, y los riñones de estos pacientes histológicamente son normales y, de hecho, se han utilizado con éxito los trasplantes. Se piensa que se debe a un desequilibrio entre factores vasodilatadores y vasoconstrictores renales. El óxido nítrico puede intervenir también en la patogénesis.^{1,3,31-33}

El sodio en la orina de estos pacientes es habitualmente menor de 10 mEq/l, y el sedimento urinario es normal. Generalmente aparece sin factor desencadenante evidente, pero actualmente la peritonitis bacteriana espontánea y la hepatitis alcohólica son dos situaciones que en los enfermos con ascitis y grado funcional avanzado suponen un riesgo elevado hepatorenal.³⁰⁻³³

Otros factores involucrados son la hemorragia digestiva, la paracentesis evacuadora o el tratamiento diurético intensivo.³⁰

Encefalopatía hepática

La encefalopatía hepática es un trastorno funcional y reversible del sistema nervioso central que aparece en pacientes con enfermedades hepáticas agudas o crónicas

debido fundamentalmente a la incapacidad del hígado para metabolizar sustancias tóxicas cerebrales endógenas o exógenas, la mayoría de las cuales proceden del intestino.^{1,3}

Se caracteriza por cambios en el estado mental, que varían desde euforia o alteraciones del sueño hasta coma profundo en los estadios avanzados; y alteraciones neuromusculares, que van desde incoordinación o alteraciones en la escritura hasta posturas de descerebración en los grados más avanzados. De forma rara, se puede observar en algunos pacientes una paraparesia espástica o degeneración hepatocerebral progresiva crónica, como variante de encefalopatía hepática^{1,3,4} (tabla 32-1).

Hay que tener en cuenta los factores predisponentes, los factores determinantes y los factores precipitantes. En cuanto a los factores predisponentes, se considera que son la insuficiencia hepatocelular y los fenómenos de escape de la sangre intestinal por las colaterales. Los factores determinantes son las sustancias que se piensa que intervienen en la producción de la encefalopatía. Entre ellas se especula con que tengan un papel el amoníaco, los mercaptanos, los fenoles, los ácidos grasos de cadena corta, el aumento de aminoácidos aromáticos, y el aumento de ácido γ -aminobutírico (GABA) y de benzodiazepinas endógenas. Entre los factores precipitantes se encuentran la insuficiencia renal espontánea o inducida por diuréticos, el uso de sedantes, la hemorragia digestiva alta, la hipopotasemia, la alcalosis metabólica, la sobreingesta proteica, el estreñimiento, las infecciones y, en general, cualquier proceso intercurrente que aparezca en un paciente con insuficiencia hepática.^{1,3,34}

El diagnóstico se hace basándose en los datos clínicos y electroencefalográficos y tras excluir otras enfermedades que puedan dar una sintomatología parecida. Entre estas se incluyen las infecciones, las encefalopatías metabólicas, los trastornos vasculares cerebrales o el alcoholismo.^{1,3}

Otras manifestaciones

Las venas de la pared abdominal inferior normalmente drenan en su parte inferior al sistema iliofemoral, mientras que las venas de la parte superior del abdomen lo hacen hacia las venas de la pared torácica y a las de la axila.

Cuando hay hipertensión portal como resultado de la cirrosis, la vena umbilical, normalmente obliterada al inicio de la vida, puede abrirse. La sangre del sistema venoso portal puede ser desviada hacia las venas periumbilicales en la vena umbilical y, finalmente, a las venas de la pared abdominal, causando su prominencia y la red venosa colateral llamada «cabeza de medusa» (v. fig. 32-5).^{1,3}

Ictericia

Es el color amarillo de la piel y las membranas mucosas que resulta del aumento de la bilirrubina sérica. No se detecta hasta que la bilirrubina es mayor de 2-3 mg/dl. En la cirrosis es, por lo tanto, el resultado de la insuficiencia hepática. La bilirrubina es el producto de la degradación de la molécula hemo de las hemoproteínas, una clase de proteínas involucradas en el transporte o el metabolismo del oxígeno.^{1,3,35-44}

Trombocitopenia

Es el hallazgo de laboratorio más sensible y específico que sugiere cirrosis en el contexto de la enfermedad hepática crónica, y consiste en un recuento plaquetaria bajo ($< 150.000/\text{mm}^3$), el cual se presenta como resultado de hipertensión portal, hiperesplenismo y secuestro esplénico de plaquetas^{1,3,42} (tabla 32-2).

RESUMEN

La cirrosis es la etapa final de todas las hepatopatías crónicas. En su diagnóstico existe una historia de daño hepático crónico previo, muchas veces inadvertida, que progresa a cirrosis y que seguirá su curso hasta la muerte del paciente. En México se estima que para el año 2020 habrá aproximadamente 1,5 millones de personas con cirrosis, y para el año 2050, la cifra será de 1,9 millones.

Tradicionalmente, la cirrosis se ha dividido en dos fases: la fase compensada y la descompensada. La enfermedad compensada se mantiene como tal por un tiempo promedio de 10 años, seguida de una fase descompensada, rápidamente progresiva y caracterizada por el desarrollo de complicaciones de la hipertensión portal y/o disfunción hepática que llevan a la muerte o a la

TABLA 32-1 Clasificación de la encefalopatía hepática

Estadio (grado)	Estado mental	Asterixis	Electroencefalograma
0	Sin alteraciones	No	Normal
I	Euforia o ansiedad	A veces	Normal o anormal
II	Letargo	Sí	Anormal
III	Gran confusión	Sí	Anormal
IV	Coma	No	Anormal

TABLA 32-2 Clasificación de Child-Pugh

Parámetro	1 punto	2 puntos	3 puntos
Encefalopatía	No existe	Grados I-II	Grados III-IV
Ascitis	Ausente	Ligera	Moderada
Bilirrubina (mg/dl)	1-2	2-3	> 3
Albúmina (g/l)	$> 3,5$	2,8-3,5	$< 2,8$
Protrombina (%)	> 50	30-50	< 30

Estadio A, 5-6 puntos; estadio B, 7-9 puntos; estadio C, ≥ 10 puntos.

necesidad de trasplante hepático. Se considera que, a partir de la primera manifestación de ascitis, ictericia, encefalopatía o sangrado varicoso, se marca la transición a la fase descompensada. Al aparecer dichas complicaciones, la progresión de la enfermedad es más rápida y se presenta mayor mortalidad a corto plazo.

La fase compensada comprende el estadio 1 (ausencia de varices esofágicas) y el estadio 2 (presencia de varices esofágicas sin sangrado previo); y la fase descompensada engloba el estadio 3 (sangrado de varices esofágicas), el estadio 4 (ascitis) y el estadio 5 (sangrado de varices y ascitis).

La cirrosis hepática se define como un proceso difuso caracterizado por fibrosis y conversión de la arquitectura normal del hígado en nódulos estructuralmente anormales, en la cual los cambios histológicos condicionan una alteración vascular intrahepática y una reducción de la masa funcional hepática, y, como consecuencia, el desarrollo de hipertensión portal e insuficiencia hepática.

La cirrosis hepática corresponde a la etapa terminal de toda hepatopatía crónica, la cual, una vez desarrollada, es irreversible y se asocia con un incremento en la morbilidad, el desarrollo de complicaciones potencialmente mortales y la disminución en la calidad de vida.

Por esto, la insuficiencia hepática se define como la incapacidad del hígado para llevar a cabo su función sintética y metabólica, como parte de su fisiología normal.

Las tres principales complicaciones de la cirrosis hepática son la hemorragia por varices esofágicas, la ascitis y la encefalopatía, las cuales están relacionadas con la hipertensión portal, que se define como un gradiente de presión venosa hepática mayor de 6 mmHg. En la cirrosis, la elevación de la presión portal se debe a un aumento de la resistencia al flujo venoso portal a nivel presinusoidal, sinusoidal y postsinusoidal. El incremento del flujo sanguíneo portal está condicionado por una intensa vasodilatación sistémica y esplácnica que se debe a la presencia de sustancias vasodilatadoras, como prostaglandinas, glucagón, óxido nítrico y, probablemente, factor de necrosis tumoral. Estas sustancias vasodilatadoras se producen en el lecho esplácnico y se acumulan en la circulación sistémica debido a un aumento en la producción o a una disminución en su metabolismo por un hígado enfermo. Cuando aparece la circulación colateral, aumenta el nivel de sustancias vasodilatadoras en la circulación sistémica. En la cirrosis hepática, la resistencia al flujo portal se produce sobre todo a nivel sinusoidal y presinusoidal (se puede encontrar catalogada como ambas).

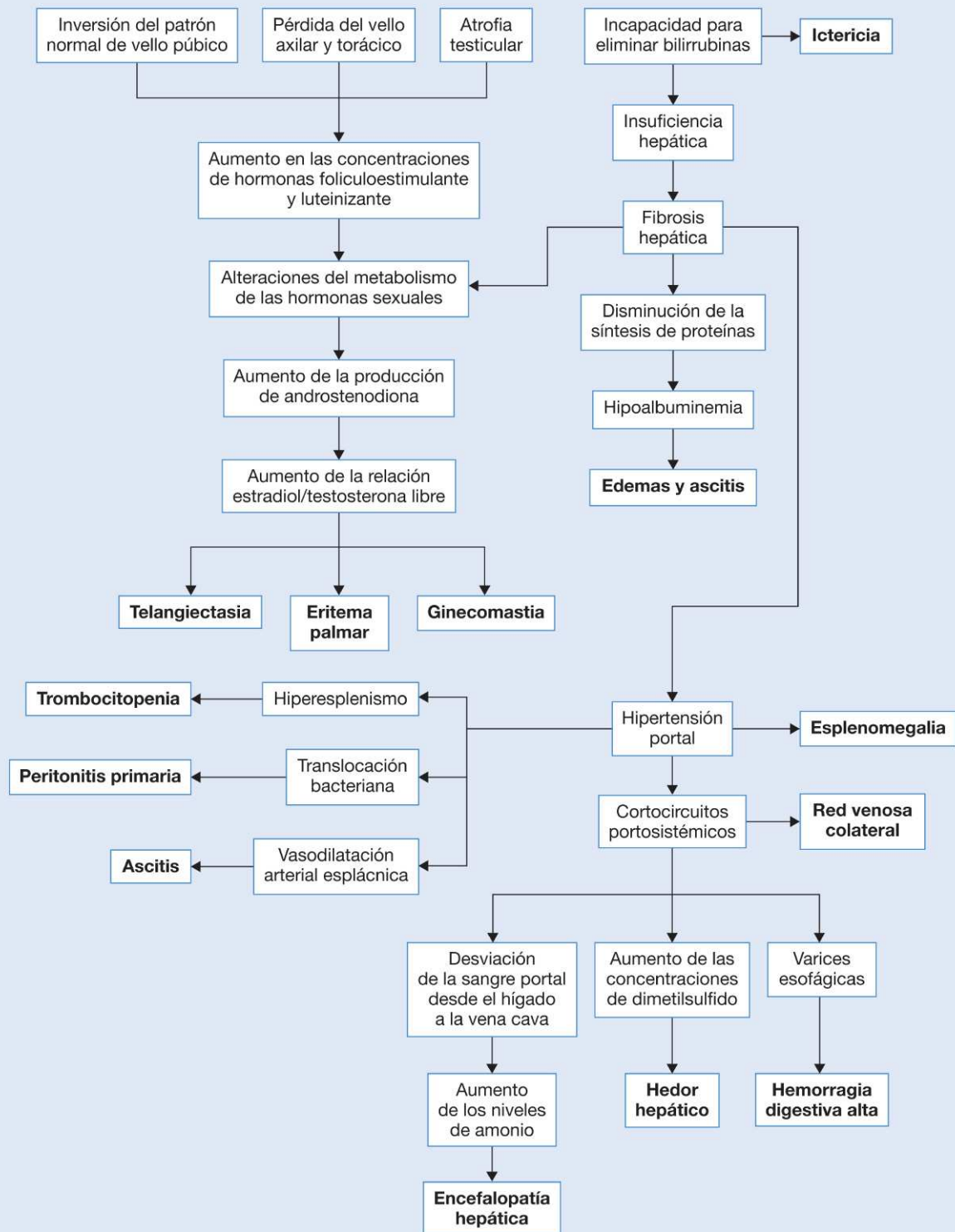
CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 44 años de edad con antecedente de alcoholismo intenso desde los 14 años de edad y con historia de ingesta diaria de alcohol y destilados durante los últimos 15 años. Refiere iniciar su padecimiento actual hace 7 días después de una ingesta aguda de alcohol, con fatiga, tinte icterico de conjuntivas y tegumentos, aumento del volumen abdominal, astenia, adinamia y evacuaciones negras. Refiere que, 12 h antes de su ingreso, presenta náuseas y vómito en 13 ocasiones, inicialmente de contenido gastrobiliar y después de contenido sanguinolento. Refiere la ingesta de furosemina de 40 mg cada 12 h. En la exploración física presenta: presión arterial, 90/60 mmHg; frecuencia cardíaca, 108 latidos/min; frecuencia respiratoria, 18 respiraciones/min, y temperatura, 36,5 °C. Presenta hedor hepático, tinte icterico de las conjuntivas y telangiectasias en la cara. Obedece órdenes sencillas y presenta períodos de somnolencia, con cambios conductuales y habla lenta; sin embargo, el resultado en la escala de coma de Glasgow es de 15 puntos. El tórax muestra ginecomastia, telangiectasias en forma de araña, pérdida del vello axilar y del tórax, y campos pulmonares sin integrarse en síndrome pleuropulmonar. Tiene ruidos cardíacos aumentados de frecuencia de buena intensidad. El abdomen está globoso a expensas de líquido, red venosa colateral (cabeza de medusa), hepatomegalia de consistencia nodular, esplenomegalia, implantación ginecoide del vello púbico y atrofia testicular. Los miembros superiores presentan telangiectasias, eritema palmar y asterixis, y los miembros inferiores, hiperreflexia osteotendinosa y edema. Las pruebas analíticas, con biometría hemática, muestran: hemoglobina, 9 g/dl; hematocrito, 27%; leucocitos, 10.000 células/mm³, con

diferencial normal; plaquetas, 85.000 células/mm³; tiempo de protrombina, 30 s; tiempo parcial de tromboplastina, 62 s; cociente normalizado internacional (INR), 2,5; glucosa, 80 mg/dl; nitrógeno ureico en sangre, 22 mg/dl; creatinina, 1,2 mg/dl; sodio, 135 mEq/l; potasio, 2,5 mEq/l, y cloro, 112 mEq/l. Se realiza estudio panendoscópico, que muestra la presencia de varices esofágicas.

Análisis del caso

El presente caso clínico nos ejemplifica un paciente con características clínicas que nos orientan a pensar en una cirrosis hepática por alcoholismo. La presencia de ascitis, circulación colateral periumbilical (cabeza de medusa), varices esofágicas y plaquetopenia (hiperesplenismo) nos hace pensar en hipertensión portal. La ginecomastia, la distribución ginecoide del vello púbico y la pérdida del vello axilar nos orientan a la presencia de anomalías endocrinas ocasionadas por insuficiencia hepática que no es capaz de catabolizar estrógenos, así como por la presencia de telangiectasias y eritema palmar. Las alteraciones neurológicas son indicativas de encefalopatía hepática de grado II. La hipotensión indica reducción del volumen circulante efectivo por la salida de líquido hacia la cavidad peritoneal. Los vómitos se deben a la presencia de sangre en cámara gástrica, así como a encefalopatía. El hígado tampoco es capaz de conjugarse bilirrubina, ocasionando ictericia. Otro dato de insuficiencia hepática es la prolongación del tiempo parcial de tromboplastina por incapacidad de producir factores de la coagulación, empeorando el sangrado y con riesgo de sufrir choque hipovolémico.



MAPA CONCEPTUAL

Fisiopatología y características clínicas de la insuficiencia hepática.

Bibliografía

- Calleros Hernández J, Ávila Sánchez JF, Delgadillo Torre A. Conceptos Prácticos y de Actualidad en Gastroenterología. Hepatología y Endoscopia Gastrointestinal. México, D. E.: Ed. INCMNSZ y AMG; 2012.
- Méndez-Sánchez N, Villa AR, Chávez-Tapia, et al. Trends in liver Disease prevalence in Mexico from 2005 to 2050 through mortality data. *Ann Hepatol* 2005;4(1):52-5.
- Méndez López E, Narro Castro G, Esquivel Uribe M. Conceptos de Diagnóstico y Tratamiento en Hepatología y Gastroenterología. México, D. E.: Ed. INCMNSZ y AMG; 2012.
- Delgadillo Torre A, Ávila Sánchez JF, Calleros Hernández J, Esquivel Uribe M. Nuevos Abordajes Clínicos. Endoscópicos y Quirúrgicos en Gastroenterología. México, D. E.: Ed. INCMNSZ y AMG; 2011.
- Latarjet M, Liard Ruiz A. Anatomía Humana. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010.
- Hall EJ, ed. Guyton y Hall. Tratado de Fisiología Médica. 13.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2016.
- Saladin KS. Anatomía y fisiología: la unidad entre forma y función. México, D. E.: McGraw-Hill; 2013.
- Kasper LD, Fauci A, Hauser LS, Longo LD, Jameson J, Loscalzo J. Harrison. Principios de medicina interna. 19.ª ed. Madrid: McGraw-Hill; 2016.
- Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterol* 2008;134(6):1655-69.
- Friedman SL. Pathogenesis of alcohol liver disease. UpToDate; 2015. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-alcoholic-liver-disease>. [consultado el 24 de abril de 2015].
- Lee UE, Friedman SL. Mechanisms of Hepatic Fibrogenesis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011;25(2):195-206.
- Greuter T, Shah VH. Hepatic sinusoids in liver injury, inflammation, and fibrosis: new pathophysiological insights. *J Gastroenterol* 2016;51(6):511-9.
- Iwakiri Y. Nitric oxide in liver fibrosis: The role of inducible nitric oxide synthetase. *Clin Mol Hepatol* 2015;21:319-25.
- Montano-Loza AJ, Thandassery RB, Czaja J. Targeting Hepatic Fibrosis in Autoimmune Hepatitis. *Dig Dis Sci* 2016;61(11):3118-39.
- Iwakiri Y, Grossmann RJ. Vascular endothelial dysfunction in cirrhosis. *J Hepatol* 2007;46(5):927-34.
- Iwakiri Y. Endothelial dysfunction in the regulation of portal hypertension. *Liver Int* 2012;32(2):199-213.
- Llunch P, Segarra G, Medina P. Asymmetric dimethylarginine as a mediator of vascular dysfunction in cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2015;21(32):9466-75.
- Poisson J, Lemoine S, Boulanger C, et al. Liver sinusoidal endothelial cells: physiology and role in liver diseases. *J Hepatol* 2017;66(1):212-27.
- Sarin SK, Agarwal SR. Extrahepatic portal vein obstruction. *Semin Liver Dis* 2002;22:43-58.
- García-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med* 2010;362(9):823-32.
- Laleman W, Landeghem L, Wilmer A, et al. Portal hypertension: from pathophysiology to clinical practice. *Liver Int* 2005;25:1079-90.
- Buob S, Johnston AN, Webster CRL. Portal Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *J Vet Intern Med* 2011; 25:169-86.
- Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodes J. Peripheral arterial vasodilatation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988;8(5):1151-7.
- Fede G, Privitera G, Tomaselli T, Spadaro L, Purrello F. Cardiovascular dysfunction in patients with liver cirrhosis. *Ann Gastroenterol* 2015;28:31-40.
- Bernardi M, Moreau R, Angeli P, Scnabl B, Arroyo V. Mechanisms of Decompensation and Organ Failure in Cirrhosis: From Peripheral arterial Vasodilation to Systemic Inflammation Hypothesis. *J Hepatol* 2015;63(5):1272-84.
- Martin PY, Gines P, Schrier RW. Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *N Engl J Med* 1998;339:533-42.
- Bories PN, Campillo B, Azaou L, Scherman E. Long-lasting NO overproduction in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1997;25(6):1328-33.
- Follo A, Llover JM, Navasa M, et al. Renal Impairment after Spontaneous Bacterial Peritonitis in Cirrhosis – Incidence, Clinical Course. Predictive Factors and Prognosis. *Hepatology* 1994;20(6): 1495-501.
- Martin Llahi M, Guevara M, Torre A, et al. Prognostic importance of the cause of renal failure in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2011;140:488-96.
- Gines P, Cárdenas A, Sola E, Schrier RW. Liver disease and the kidney. En: Coldman TM, Falk RJ, Malherie BA, Neboom EG, eds. *Schrier's Disease of the kidney*. 9.ª ed. Filadelfia: Lippincott Williams and Wilkins; 2013. p. 1695-996.
- Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996;23:164-76.
- Lenz K, Buder R, Kapun L, Voglmayr M. Treatment and management of ascities and hepatorenal syndrome: an update. *Ther Adv Gastroenterol* 2015;8(2):83-100.
- Shah N, Kowalski A, Desai C, Lerma E. Hepatorenal syndrome. *Disease-a-Month* 2016 2016;62:364-75.
- Bosch J. Vascular Deterioration in Cirrhosis. *The Big Picture* 2007;41:S247-53.
- D'Amico G. Natural History of Cirrhosis. San Francisco: AASLD Liver Meeting; 2011.
- Plessier A, Rautou PE, Valla DC. Management of hepatic vascular diseases. *J Hepatol* 2012;56(Suppl 1):S25-38.
- D'Amico G, García-Tsao G. Natural history and prognostic indicator of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;44:217-31.
- Valla DC, Condat B. Portal vein thrombosis in adults: pathophysiology, pathogenesis and management. *J Hepatol* 2000; 32:865-71.
- Wiest R, García-Tsao G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology* 2005;42:422-33.
- Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *J Hepatol* 2014;60:197-209.
- Wong F, Bernardi M, Balk R, et al. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascities Club. *Gut* 2005;54:718-25.
- Philips CA, Sarin SK. Sepsis in cirrhosis: emerging concepts in pathogenesis and management. *Hepatol Int* 2016;10(6): 871-82.
- Schuppan D, Ruehl M, Somasundaram R. Matrix as a modulator of hepatic fibrogenesis. *Semin Liver Dis* 2001;21:351.
- Schumacher J, Guo GL. Regulation of Hepatic Stellate Cells and Fibrogenesis by Fibroblast Growth Factors. *Biomed Res Int* 2016;2016:8323747.

Página deliberadamente en blanco

Hemorragia del tubo digestivo

Raul A. Uribe Olivares

INTRODUCCIÓN

La hemorragia del tubo digestivo es un síntoma de una enfermedad, no una enfermedad en sí. La mayoría de las veces, la enfermedad puede ser curable o controlarse, otras veces la hemorragia puede poner en riesgo la vida. Se considera hemorragia o sangrado del tubo digestivo el que se produce en todo el tracto digestivo, desde la boca hasta el ano. Es importante localizar el sitio y la causa de hemorragia, y puede ser en la porción superior (esófago, estómago o intestino delgado) o en la porción inferior (colon, recto o ano).

CONCEPTO

La hemorragia del tubo digestivo alto (HTDA) es el sangrado localizado en las porciones altas del tubo digestivo, como puede ser el esófago, el estómago o el intestino delgado. Se caracteriza por presentar vómito con contenido de sangre de color rojo intenso (hematemesis) generalmente debido a sangrado en el esófago, o con aspecto en posos de café (sangre parcialmente digerida, que indica sangrado en el estómago o el intestino delgado). También puede presentarse heces negras o alquitranadas (melenas).

La hemorragia del tubo digestivo bajo (HTDB) se localiza en el colon, el recto o el ano. Se caracteriza por sangre oscura mezclada con las heces (melenas) o por sangre rojo intenso en las heces (hematoquecia).

BASES ANATOMOFISIOLÓGICAS

El tracto digestivo se extiende desde la boca hasta el ano. Se divide en tubo digestivo alto, formado por la boca, el esófago, el estómago, el duodeno y el ángulo de Treitz o ángulo duodenoyeyunal; y en tubo digestivo bajo, formado por debajo del ángulo de Treitz, por el yeyuno, el íleon, el colon y el ano. Por lo tanto, hay que recordar que el ángulo de Treitz es el que va a dividir el tubo digestivo en alto o bajo (fig. 33-1).

Los vasos sanguíneos del aparato gastrointestinal forman parte de un sistema más extenso, llamado «cir-

culación esplácnica» (fig. 33-2). Este sistema está formado por el riego sanguíneo del aparato gastrointestinal propiamente dicho más el correspondiente al bazo, el páncreas y el hígado. El diseño del sistema es tal que toda la sangre que atraviesa el intestino, el bazo y el páncreas fluye inmediatamente después hacia el hígado a través de la vena porta. En el hígado, la sangre pasa por millones de pequeños sinusoides hepáticos para abandonar finalmente este órgano a través de las venas hepáticas que desembocan en la vena cava de la circulación general.^{1,2}

FISIOPATOLOGÍA

Como hemos comentado, la hemorragia es un síntoma, no una enfermedad, y es importante localizar el sitio y la causa de la hemorragia. Existen diferentes afecciones que pueden causar hemorragia en el tracto digestivo superior e inferior.³

Como se mencionó al inicio, la hemorragia del tubo digestivo se divide en dos tipos: HTDA, y HTDB³.

La HTDA se define como toda pérdida de sangre originada en el tracto digestivo superior, entre la región faringoesofágica y el ángulo duodenoyeyunal o de Treitz, de una intensidad suficiente como para manifestarse clínicamente por hematemesis y/o melenas.⁴ Puede haber hematemesis (vómito de sangre roja, fresca), melena (heces fecales negras) o ambas, con diversos grados de alteración hemodinámica, dependiendo de su localización, velocidad y cuantía de la pérdida sanguínea. Se puede manifestar como hematoquecia, es decir, salida de sangre roja por el recto, generalmente por sangrado bajo o secundaria a sangrado masivo digestivo alto.⁵

La hematemesis nos orienta a una lesión proximal al ángulo de Treitz. La melena indica una pérdida sanguínea significativa, procedente también del tracto digestivo superior (> 2% de la volemia), aunque, en raras ocasiones, lesiones proximales a la válvula ileocecal no masivas (si existe tránsito lento) pueden manifestarse como melenas. Las bacterias de la flora intestinal pueden

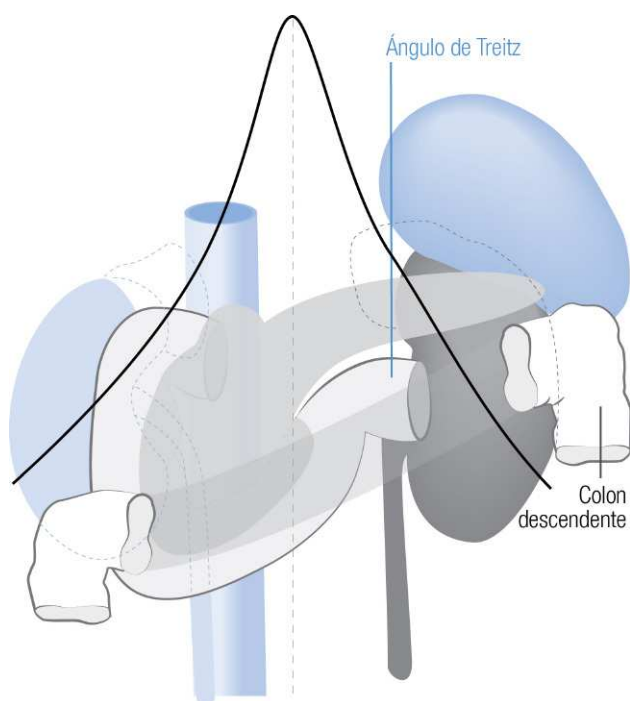


FIGURA 33-1

Ángulo de Treitz, que divide el tubo digestivo en alto, por encima del ángulo de Treitz, y bajo, por debajo de este.

oxidar la hemoglobina en los tramos distales del intestino delgado y el colon, con lo que las heces adquieren el aspecto negrozco característico de las melenas.⁶

La hematoquecia se produce por sangrados que se originan en el trayecto que va desde el colon izquierdo hasta la región anorrectal. También las hemorragias digestivas altas masivas, con tránsito intestinal muy acelerado, pueden presentarse como hematoquecia.⁶⁻⁹

La HTDA se puede dividir en varicosa o no varicosa, donde en la varicosa entran las varices esofágicas causadas por la hipertensión portal y en las no varicosas entran todas las demás. La úlcera péptica continúa siendo la causa más frecuente de HTDA.¹⁰

La HTDB se manifiesta como rectorragia o hematoquecia, sangre oculta en las heces.⁴ La mayor parte de la HTDB proviene del recto. La enfermedad diverticular y la angiodisplasia son las causas más frecuentes de sangrado masivo y se manifiestan como hematoquecia. Las hemorroides son la causa más frecuente de rectorragia.^{6,11}

Se define la hemorragia del tubo digestivo de origen indeterminado (HTDOI) como el sangrado gastrointestinal cuyo sitio no se conoce aun después de realizar los estudios diagnósticos habituales.¹²

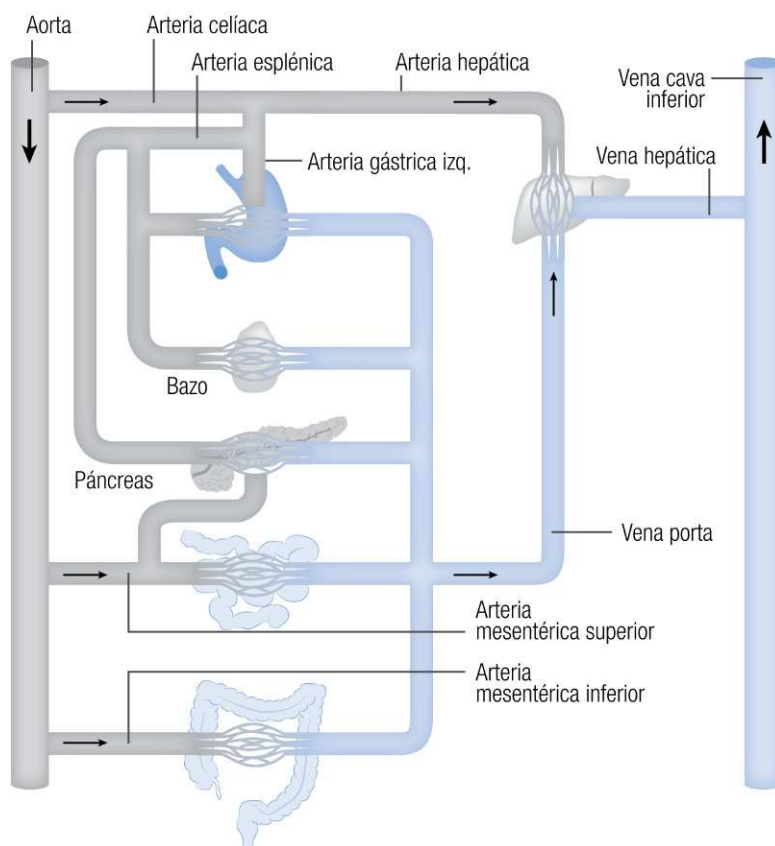


FIGURA 33-2

Representación esquemática de la circulación esplénica.

La HTDOI se clasifica según sea su sitio de origen en el tubo digestivo, alto, medio o bajo. En cambio, por su forma de presentación, se clasifica como oculta cuando el sangrado se manifiesta como anemia crónica o presencia de sangre oculta en las heces, y evidente cuando el paciente presenta signos de hemorragia activa como hematoquecia, rectorragia o melena.¹²⁻¹⁴

Según su modo de presentación, los tipos de sangrado del tubo digestivo son:

- **Sangrado del tubo digestivo de tipo agudo:** puede ser discreto, moderado o masivo, pone en peligro la vida del paciente y, por lo tanto, se considera como urgencia.
- **Sangrado del tubo digestivo de tipo crónico:** generalmente es la hemorragia del tubo digestivo oculta.

Existen varios métodos clínicos para clasificar hemodinámicamente una hemorragia del tubo digestivo; uno de los más sencillos desde el punto de vista práctico es considerar la hemorragia leve o grave (tablas 33-1 y 33-2):⁵⁻⁸

- **Hemorragia leve:** es en la que la presión arterial sistólica es superior a 100 mmHg, el pulso es menor de 100 latidos/min, el aspecto de la piel es normal y, a pesar de levantarse y sentarse el enfermo, no hay cambios ni en la presión arterial ni en el pulso.^{5,13}

- **Hemorragia grave:** es en la que la presión arterial sistólica es menor de 100 mmHg y el pulso mayor de 100 latidos/min, acompañado de piel fría, pálida y sudorosa, y cuando el ortostatismo produce cambios en la presión arterial y el pulso.⁵

Las causas de hemorragia en el tracto digestivo superior incluyen las siguientes (fig. 33-3).

- **Úlceras pépticas:** las infecciones causadas por el *Helicobacter pylori* y el uso a largo plazo de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), como el ácido acetilsalicílico y el ibuprofeno, son causas comunes de las úlceras pépticas.³
- **Varices esofágicas:** las venas agrandadas o varices, localizadas en la parte inferior del esófago, pueden estallar y causar hemorragia masiva. La cirrosis es la causa más común de las varices esofágicas.³
- **Desgarro de Mallory-Weiss:** estos desgarros en el revestimiento del esófago por lo general se producen al vomitar. El aumento de la presión en el abdomen al toser, una hernia hiatal o un parto también pueden causar desgarros.^{3,15}
- **Gastritis:** los AINE y otros fármacos, las infecciones, la enfermedad de Crohn, las enfermedades y las heridas pueden causar gastritis-inflamación y úlceras en el revestimiento del estómago.^{3,7}

TABLA 33-1 Clasificación de la gravedad de la hemorragia digestiva

Criterio	Leve	Moderada	Grave
Hemoglobina (Hb)	Caída de la Hb $\leq$ 1 g/dl Sin anemia o mínima	Caída de la Hb $>$ 1 y $\leq$ 2 g/dl Hb $>$ 10 g/dl	Caída de la Hb $>$ 2 g/dl Hb $<$ 10 g/dl
Equilibrio hemodinámico	Estabilidad hemodinámica	Solo taquicardia o leve hipotensión ortostática	Inestabilidad hemodinámica
Vómitos	En posos de café	Melena o hematoquecia	Hematemesis
Heces	Melena o hematoquecia escasa (100 ml o menos)	$<$ 350 ml de volumen total evacuado	Hematoquecia o melenas repetidas o $>$ 350 ml de volumen evacuado
Prueba diagnóstica de elección	Endoscopia dentro de las 48 h posteriores al evento	Endoscopia dentro de las 12 h posteriores al evento	Endoscopia en las 3 h siguientes al ingreso

Tomado de Gostout C.J. *Gastrointestinal Bleeding in the elderly patient. Am J Gastroenterol* 2000;94(3):590-5.

TABLA 33-2 Escala de Forrest

Clasificación	Descripción	Riesgo de hemorragia (%)	Prevalencia (%)
Hemorragia			
Forrest Ia	Hemorragia arterial activa	85-100	10
Forrest Ib	Hemorragia arterial en capa	60	5
Estigmas de hemorragia			
Forrest IIa	Vaso visible sin hemorragia	50	20
Forrest IIb	Coágulo centinela adherido	30-50	10
Forrest IIc	Úlcera con base oscura	7	15
Sin estigmas de hemorragia			
Forrest III	Úlcera con base limpia	$<$ 5	35

Adaptado de Forrest JA, Finlayson ND, Shearman DJ. *Endoscopy in gastrointestinal bleeding. Lancet* 1974;2:394-7.

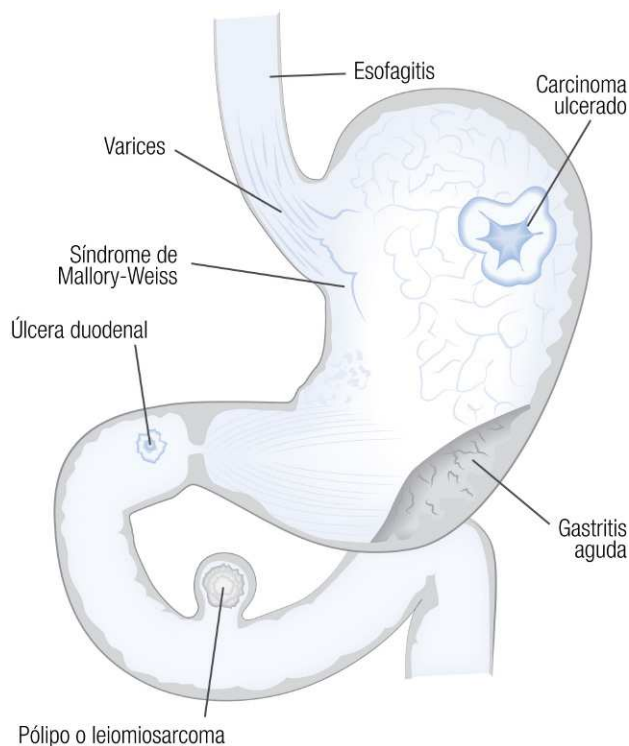


FIGURA 33-3

Causas y localizaciones más frecuentes de la hemorragia del tubo digestivo alto.

352

- **Esofagitis:** la causa más común de la esofagitis — inflamación y úlceras en el revestimiento del esófago — es la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Cuando hay reflujo gastroesofágico, los músculos entre el esófago y el estómago no se cierran adecuadamente, y dejan que los alimentos y los jugos gástricos fluyan de regreso al esófago.^{3,7}
- **Tumores benignos y cáncer:** un tumor benigno es un crecimiento anormal de tejido que no es canceroso. Los tumores benignos y el cáncer del esófago, estómago y duodeno pueden causar hemorragias.^{3,6}

Las causas de hemorragia en el tracto digestivo inferior incluyen lo siguiente:

- **Enfermedad diverticular:** esta enfermedad es causada por divertículos, bolsillos que se forman en la pared del colon.^{3,13}
- **Colitis:** las causas de la colitis —una inflamación del colon— pueden ser infecciones, enfermedades como la enfermedad de Crohn, la falta de flujo sanguíneo al colon y la radiación.¹³
- **Hemorroides o fisuras:** las hemorroides son venas agrandadas en el ano o el recto que pueden causar rupturas y sangrado. Las fisuras o úlceras son cortes o desgarros en la zona anal.^{3,13}

- **Angiodisplasia:** el envejecimiento causa angiodisplasia (anomalías en los vasos sanguíneos del intestino).¹³
- **Pólipos o cáncer:** los crecimientos benignos o los pólipos en el colon son comunes y pueden causar cáncer. El cáncer colorrectal es la tercera causa más común de cáncer en EE. UU. y, por lo general, produce sangrado oculto.^{3,13}
- **Úlcera péptica:** el 60% de las HTDA son provocadas por úlcera duodenal o gástrica. La causa del sangrado es la erosión de un vaso sanguíneo del lecho ulceroso por el ácido clorhídrico gástrico. En el paciente joven, cuyas arterias son elásticas, se podrá cohibir con mayor facilidad; pero en las personas de edad avanzada con árbol vascular esclerosado, esto se torna más difícil.^{14,15}
- **Varices esofágicas:** la hipertensión portal de cualquier causa determina la aparición de paquetes varicosos de paredes muy finas en el tercio inferior del esófago, los cuales son erosionados al ingurgitarse por cualquier pequeño traumatismo producido por alimentos o reflujo ácido, lo que determina una hemorragia que en la mayoría de los casos es grave y produce síntomas de hipovolemia si no se actúa rápido para cohibirla, por lo que es uno de los sangrados digestivos de mayor gravedad.^{14,15}
- **Gastritis erosiva hemorrágica:** pueden provocarla una serie de sustancias tóxicas y medicamentos: alcohol, corticoides, ácido acetilsalicílico, otros analgésicos y AINE. Todos estos productos ocasionan aumento de la secreción ácida, anoxia de la mucosa y disminución de la capa mucosa protectora, lo que determina la aparición de múltiples y pequeñas úlceras superficiales y hemorragias que en algunos casos pueden llevar a la hipovolemia.^{9,14,15}

El sangrado del tubo digestivo se puede manifestar de varias formas, como son: ⁴

- **Hematemesis:** es el vómito de sangre roja brillante o en posos de café.¹⁶⁻¹⁹ Los jugos gástricos cambian el color de la sangre roja brillante a un color café, de ahí el nombre de «posos de café».
- **Melenas:** deposiciones negras, fétidas, espesas y brillantes sobre un fondo rojo oscuro (más oscuras cuanto más lento es el tránsito intestinal). Pueden persistir hasta 1 semana tras el sangrado. Indican HTDA, pero en ocasiones pueden proceder de segmentos más distales si el tránsito es muy lento.⁶ Cuando provienen del esófago, el estómago y el duodeno, toman una coloración «alquitranada». Para que se produzcan se precisa un sangrado mínimo de 50 a 100 ml, que la sangre permanezca en el tubo digestivo durante 8 h y que ocurra la oxidación de la hemoglobina.¹⁴⁻¹⁶ Se calcula que la sangre procedente del duodeno o el yeyuno necesita una permanencia de aproximadamente 8 h en el tubo digestivo para volverse negra.

- **Hematoquecia:** es la mezcla de sangre roja brillante o granate con sangre negra o marrón. Puede estar mezclada con las heces o independiente de ellas. Sugiere que la lesión se ubica distal al ángulo de Treitz, habitualmente en el íleon o el colon proximal.^{8,9}
- **Rectorragia:** indica que la lesión es baja, habitualmente del colon o el recto. Sin embargo, excepcionalmente, la hematoquecia o la rectorragia pueden originarse en un sitio proximal al ligamento de Treitz.
- **Pérdidas ocultas de sangre:** pueden descubrirse con un análisis de sangre oculta en las heces o por la presencia de deficiencia de hierro.⁴

PRUEBAS ANALÍTICAS Y COMPLEMENTARIAS

La endoscopia digestiva se ha ganado la primera posición como procedimiento diagnóstico y, en muchos casos, terapéutico. Debe efectuarse como primera medida en la inmensa mayoría de los pacientes cuando hay signos de hemorragia persistente. Son contraindicaciones relativas: la intoxicación alcohólica aguda en un paciente no colaborador, la pérdida de sangre muy rápida, que puede afectar a la capacidad de visualizar el recubrimiento mucoso del esófago, el estómago y el duodeno, o la dificultad al paso del endoscopio por alguna lesión obstructiva del esófago distal. Salvo estas excepciones, es posible realizarla de urgencia en el 97-98% de los casos. Sin embargo, el mejor momento para hacerla debe ser definido clínicamente no solo para realizar un adecuado diagnóstico, sino también para una acción terapéutica si está indicada.¹⁶⁻²⁰

En la **anamnesis** se pregunta por la ingesta de AINE, alcohol, etc.

En la **exploración física** se realiza un examen anorrectal.

Las **pruebas complementarias** consisten en endoscopia digestiva, radiología, resonancia magnética con medios de contraste específicos, gammagrafía, muestra de sangre oculta en heces²¹⁻²⁵ y pruebas analíticas.

La escala de Forrest es la más utilizada y práctica al realizar el estudio endoscópico²¹ (v. [tabla 33-2](#)).

RESUMEN

La hemorragia del tubo digestivo normalmente procede del tracto digestivo alto.

La HTDA es una emergencia médico-quirúrgica frecuente que presenta una elevada morbilidad, a pesar de los avances terapéuticos de los últimos años, y constituye la principal urgencia gastroenterológica. Su incidencia varía en los distintos países. Sin embargo, se

estima que se presenta con una frecuencia entre 50 y 140 casos por cada 100.000 habitantes, con una mortalidad del 10-14%.

La úlcera péptica gastroduodenal, las lesiones agudas de la mucosa gástrica o duodenal y la ruptura de varices esofágicas son la etiología de HTDA más frecuentemente consignada en las diferentes publicaciones.

Desde el punto de vista de su gravedad, puede abarcar desde las formas masivas agudas hasta las pérdidas sanguíneas crónicas e intermitentes, y se manifiesta de tres maneras: hematemesis, melena y hematoquecia; estas formas de presentación dependen de la magnitud del sangrado, y se evidencian a través de manifestaciones clínicas de la afectación hemodinámica.

La HTDB se caracteriza por la pérdida de sangre por el recto, originada distalmente al ángulo de Treitz. Su magnitud puede variar desde el sangrado microscópico hasta la hemorragia masiva.

En la HTDOI, como el sangrado gastrointestinal, el sitio no se conoce aun después de realizar los estudios diagnósticos habituales.

CASO CLÍNICO

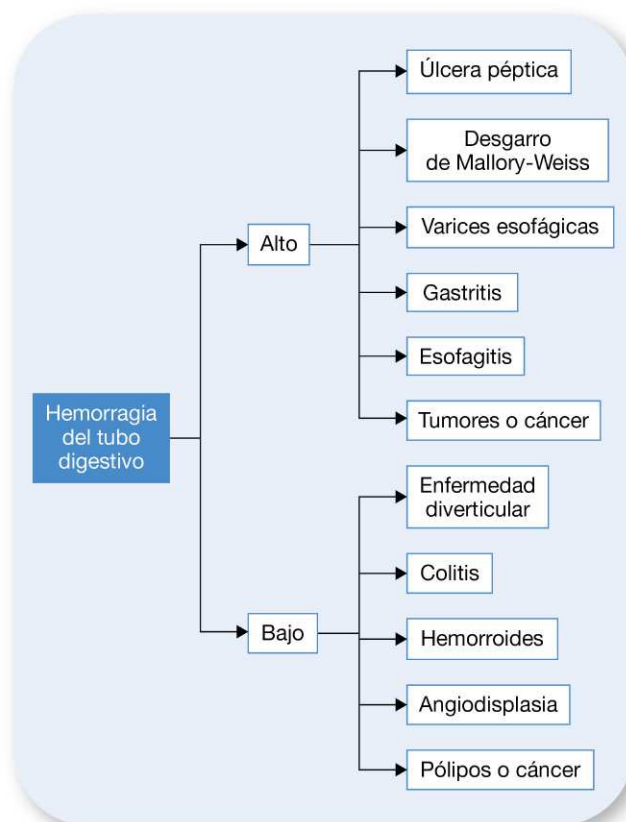
Mujer de 68 años que acudió a urgencias por melenas de 24 h de evolución, con cuadro de ortostatismo asociado. Como antecedentes personales refería dos episodios similares en el último año, motivo por el cual había sido ingresada en un centro hospitalario diferente y se le habían realizado una endoscopia digestiva alta (EDA) y una colonoscopia sin encontrar hallazgos patológicos.

En el momento del nuevo ingreso presentaba constantes normales y palidez cutaneomucosa. La exploración abdominal era normal, y el tacto rectal confirmó la presencia de melenas. En la analítica destacaba una hemoglobina de 7,1 g/dl y un hematocrito del 22%.

Se realizó una EDA urgente que informó de la presencia de lesiones cicatriciales en el bulbo, que en principio no justificaban el cuadro clínico de la paciente.

Se decidió realizar una enteroclasia y una enterotomografía computarizada (entero-TC), por una mayor disponibilidad de estas exploraciones, y, dado que se alcanzó el diagnóstico con la entero-TC, no se realizó un estudio con capsuloendoscopia (método *gold standard* en el momento actual para el diagnóstico en caso de HTDOI).

La HTDOI se define como un sangrado evidente cuyo origen es difícil de identificar y que persiste o recurre después de realizarse endoscopia alta y colonoscopia completa negativa, usualmente causado por sangrado del intestino delgado, y representa aproximadamente el 5% de todos los casos de sangrado gastrointestinal.



354

MAPA CONCEPTUAL

Probables fuentes de sangrado del tubo digestivo.

Bibliografía

- Hall EJ, editor. Guyton y Hall. Tratado de Fisiología Médica. 13.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2016.
- Almeida VR, Bode SA, Mendoza M, León C, Samper O. Causas de fallecimiento por hemorragia digestiva en el Servicio de Cirugía del Hospital Docente "Miguel Enríquez", período 2004 a 2006. Med UIS 2012;25(2):113-20.
- National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). Hemorragia en Tracto Digestivo. National Institutes of Health; 2012. Disponible en: www.digestive.niddk.nih.gov/spanish/index_sp.aspx [consultado el 17 de julio de 2017].
- Kasper LD, Fauci A, Hauser LS, Longo LD, Jameson J, Loscalzo J. Harrison. Principios de medicina interna. 19.ª ed. Madrid: McGraw-Hill; 2016.
- Rodríguez FZ, Acosta GD, Fong EJ, Pagés GO. Conducta ante la hemorragia digestiva alta por úlcera gastroduodenal en el anciano: consideraciones actuales. Rev Cubana Cir 2010;49(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74932010000100011. ISSN 1561-2945 [consultado el 08 de julio de 2017].
- Del Giudice ME, Vella ET, Hey A, Simunovic M, Harris W. Guideline for referral of patients with suspected colorectal cancer by family physicians and other primary care providers. Can Fam Physician 2014;60:717-23.
- Laine L. Upper Gastrointestinal Bleeding Due to a Peptic Ulcer. N Eng J Med 2016;374:2267-76.
- González A, García N, Esteban S. Hemorragia Gastrointestinal. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Urgencias Pediátricas. SEUP-AEP. Disponible en: http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/hemorragia_gastrointestinal.pdf [consultado el 17 de julio de 2017].
- Rodríguez C, Ibáñez Samaniego L, Díaz Ruiz R, Romero Cristóbal M. Protocolo diagnóstico y terapéutico de la hemorragia digestiva en Urgencias. Medicine 2015;11(90):5389-93.
- Aguayo O, Torres A, Sosa K, et al. Causas de hemorragia digestiva alta no varicosa. Rev Cir Parag 2013;37(1):15-8.
- Klein A, Gralnek IM. Acute, nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. Curr Opin Crit Care 2015;21:154-62.
- Teramoto Matsubara O. Hemorragia del tubo digestivo de origen indeterminado. Rev Gastroenterol Mex 2010;75(Supl. 1):99-102.
- Parikh K, Akabar M, Wong RCK. Unusual Causes of Upper Gastrointestinal Bleeding. Gastrointest Endoscopy Clin N Am 2015;25(3):583-605.
- Rodríguez FZ, Casamayor CE, Goderich LJ. Caracterización de los pacientes hospitalizados por sangrado digestivo alto. MEDISAN 2011;15(1):58.
- Rotondano G. Epidemiology and Diagnosis of Acute Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. Gastroenterol Clin N Am 2014;43(4):643-63.
- Riverón QK, González UL, Deborah LLA, Dinza CS. Endoscopia de urgencia en pacientes con episodio agudo de sangrado digestivo alto. MEDISAN 2012;16(11):1656.
- Redondo-Cerezo E, Sánchez-Capilla AD, De La Torre-Rubio P, De Teresa J. Wireless capsule endoscopy: Perspectives beyond

- gastrointestinal bleeding. *World J Gastroenterol* 2014;20(42): 15664-73.
18. Jeon SR, Kim JO. Capsule Endoscopy for Portal Hypertensive Enteropathy. *Gastroenterol Res Practice* 2016;2016:8501394.
 19. Yung DE, Koulaouzidis A, Avni T, et al. Clinical outcomes of negative small-bowel bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2017;85(2): 305-17.e2.
 20. Casamayor CE, Rodríguez FZ, Goderich LJ. Sangrado digestivo alto: consideraciones actuales acerca de su diagnóstico y tratamiento. *MEDISAN* 2010;14(5):591.
 21. Manrique M, Cruz RJ, Chávez GM, et al. Eficacia de la hemostasia en la hemorragia digestiva alta de origen no variceal en la Unidad de Endoscopia del Hospital Juárez de México, experiencia a dos años. *Rev Hosp Jua Mex* 2010;77(2):93-7.
 22. Rodríguez Hernández I. Factores de riesgo que incrementan la morbimortalidad en pacientes con Hemorragia Digestiva Alta. *Enfermería Global* 2011;22:1-18.
 23. Núñez DY, García VR, Eisman HM, et al. Hemorragia digestiva baja de repetición por tumor del estroma gastrointestinal yeyunal. *RAPD* 2012;35(4). Disponible en: http://www.sapd.es/revista/article.php?file=vol35_n4/09 [consultado el 17 de julio de 2017].
 24. Maldonado LC, Jiménez SN, Sánchez HG. Hipoalbuminemia como factor de riesgo para hemorragia del tubo digestivo alto en pacientes con insuficiencia hepática. *Med Int Mex* 2012;28(4):319-24.
 25. Ieradi AM, Urbano J, De Marchi G, et al. New advances in lower gastrointestinal bleeding management with embolotherapy. *Br J Radiol* 2016;89:20150934.

Página deliberadamente en blanco

Síndromes colónicos

Raul A. Uribe Olivares

INTRODUCCIÓN

El síndrome del intestino irritable (SII) es uno de los trastornos gastrointestinales de tipo funcional más común, afecta a los países occidentales, con tasas estimadas hasta del 10-15% en la población general, se presenta con mayor frecuencia en las mujeres que en los hombres, en proporción de 2:1,^{1,2} y se diagnostica más comúnmente en los pacientes menores de 50 años de edad.¹ El SII se considera un síndrome funcional no orgánico, que altera principalmente la percepción y el procesamiento del dolor. Aunque el SII es a menudo un diagnóstico de exclusión, una historia clínica detallada y un examen físico han demostrado ser la clave para el diagnóstico.^{2,3}

Otras enfermedades colónicas las constituyen las enfermedades inflamatorias intestinales (EII), entre las que destacan la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (ECr).

CONCEPTO

Los síndromes colónicos son un grupo heterogéneo de patologías que se caracterizan por afectar al colon, con sintomatología que dependerá de la enfermedad subyacente. En general, hay alteraciones de la motilidad y dolor abdominal como síntomas predominantes.

El SII es un trastorno funcional del intestino grueso sin evidencia de una enfermedad inflamatoria o anatómica, o procesos metabólicos o neoplásicos.³⁻⁵ Se caracteriza por la presencia de malestar abdominal o dolor asociado con trastornos de la defecación.⁶

La EII representa la patología inflamatoria no infecciosa del intestino grueso, como la CU y la ECr.

Otras afecciones del colon se han revisado en los capítulos 29 y 30, dependiendo del síntoma predominante.

BASES ANATOMOFISIOLÓGICAS

El colon se extiende desde el extremo del íleon en su unión con el colon sigmoide hasta el recto, e incluye la válvula ileocecal y el apéndice. Se puede considerar desde su extremo proximal que se compone de colon

ascendente, transverso, descendente y sigmoide. Junto con el recto y el ano, forma el intestino grueso (fig. 34-1). La ubicación del colon en la cavidad peritoneal varía ampliamente basándose en la forma del individuo. En la mayoría de los casos, el ángulo hepático se encuentra más bajo que el ángulo esplénico del colon, como se puede ver en el enema de bario. En general, los dos puntos ascendentes y descendentes se encuentran retroperitonealmente, mientras que los dos puntos transversales y sigmoides tienen mesenterio. La longitud del colon es aproximadamente de 150 cm, pero oscila entre los 120 y 200 cm en función del sexo, así como las variaciones individuales. El mayor calibre del colon está en el intervalo de 7,5 cm en el ciego, de donde se disminuye gradualmente a 2,5 cm en el recto y el colon sigmoide.

Tres características macroscópicas básicas distintivas en el colon ayudan a diferenciarlo del intestino delgado: las tenias, las haustras y los apéndices *epiploicae* (o apéndices grasos).²

Las tenias son condensaciones de la capa muscular longitudinal del intestino grueso estructuradas en tres paquetes que son macroscópicamente visibles y equidistantes entre sí, para rodear completamente la luz. Las bandas son más cortas que la longitud del intestino, hacen que la capa de músculo circular se arrugue y contribuyen a la configuración de las haustras como pliegues convexos de la pared del colon, que confieren a los dos puntos su aspecto sacular. La mayor parte del colon, que no sea el apéndice y el ciego, está salpicada de trozos de tejido adiposo cubiertos de peritoneo, conocidos como «apéndices *epiploicae*».^{2,5}

El colon está inervado tanto por divisiones simpáticas (primer y segundo nervios dorsales, y undécimo y duodécimo lumbares) y parasimpáticas (del nervio vago, y el segundo, tercero y cuarto nervios sacros) del sistema nervioso autónomo, y los nervios siguen la distribución arterial. Los nervios simpáticos se cree que tienen un efecto inhibitorio sobre el peristaltismo y las secreciones del colon, mientras que los nervios parasimpáticos aumentan el peristaltismo y las secreciones del colon, así como la inhibición de la musculatura del esfínter.^{5,6}

357

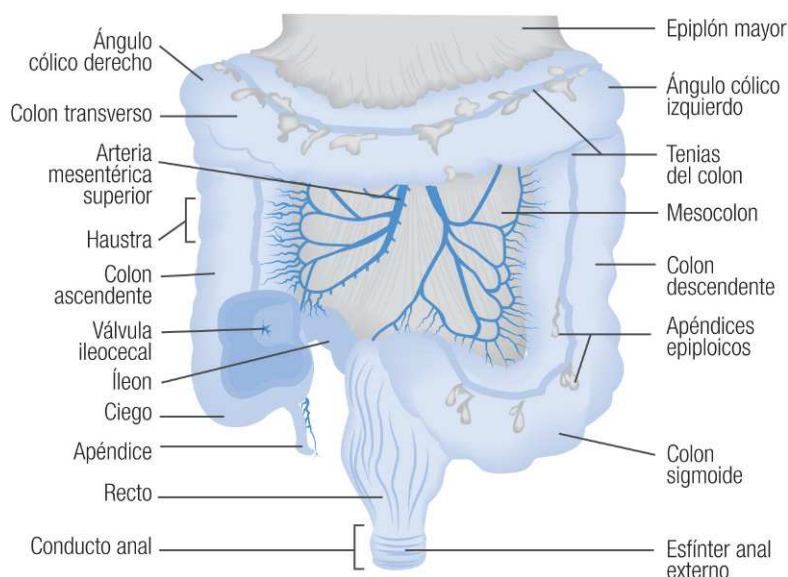


FIGURA 34-1
Anatomía del intestino grueso.

358

El intestino grueso humano contiene una concentración aproximadamente de 10^{11} - 10^{12} microorganismos por gramo de contenido luminal. Estos microbios pueden ser beneficiosos o perjudiciales para el epitelio intestinal. En circunstancias normales, múltiples mecanismos protegen al epitelio intestinal de la invasión microbiana, pero estímulos mentales y ambientales, en combinación con factores genéticos, pueden facilitar el crecimiento excesivo de la microflora, hacerla nociva e inducir respuestas inmunitarias anormales que interrumpen la barrera de la mucosa, causando inflamación. El lado luminal de la membrana intestinal está en contacto constante con la microflora intestinal.⁷

La característica más evidente de las bacterias patógenas son su invasividad y la inducción de respuestas inflamatorias en el epitelio intestinal. El sistema inmunitario es capaz de reconocer y diferenciar patógenos de los comensales. Para proteger al huésped de bacterias patógenas, el epitelio intestinal está equipado con múltiples sistemas de defensa. Células epiteliales intestinales (CEI), que se unen por glucoproteínas, como la mucina, constituyen la primera línea de defensa inmunitaria. Proteínas de unión estrecha (*tight*) sellan el espacio entre las CEI. La capa por debajo de las CEI es la cúpula subepitelial, que contiene las células presentadoras de antígeno, y bajo las placas de Peyer residen folículos de células B y T. Los receptores de reconocimiento de patrones (RRP) de la membrana de las CEI son en su mayoría receptores de tipo *toll* (TLR). Hay 10 clases diferentes de TLR expresados a lo largo de todo el tracto gastrointestinal humano. El reconocimiento de las bacterias se lleva a cabo por medio de la identificación de componentes microbianos, como el lipopolisacárido (LPS), seguido por la respuesta inmunitaria para destruir los patógenos invasores. Microbiota y virus asociados a ligandos utilizan diferentes tipos de TLR en función de sus patrones moleculares. Por ejemplo, TLR2 reconoce

lipopéptidos, TLR 3 reconoce ARNds viral derivado y TLR4 reconoce LPS, que es un receptor común en las respuestas inmunitarias que provocan inflamación crónica; estas respuestas están mediadas por citocinas proinflamatorias y quimiocinas. La inflamación no solo contribuye a las características clínicas de la enfermedad inflamatoria, sino que también exacerba la penetración de bacterias patógenas por el aumento de la permeabilidad de la membrana y crea un círculo vicioso.⁸

La capacidad del epitelio intestinal para distinguir microorganismos comensales de bacterias patógenas es importante, porque el intestino requiere una relación simbiótica con los comensales sin respuestas inmunitarias. Existen varias explicaciones para la capacidad del epitelio intestinal para discriminar bacterias dañinas de comensales. En resumen, las bacterias patógenas poseen factores de virulencia para estimular la respuesta inmunitaria innata, mientras que los comensales mutan sus patrones moleculares, escapando del reconocimiento por parte de los TLR, y atenúan el factor nuclear (NF)- κ B. Además, la menor respuesta a los comensales se explica por la naturaleza antiinflamatoria de la mucosa intestinal, incluyendo la reducción de expresión de PRRS y la reducción de la naturaleza inflamatoria de las células inmunitarias intestinales.^{7,8}

FISIOPATOLOGÍA

Síndrome del intestino irritable

El SII es una enfermedad multifactorial que implica diferentes mecanismos en su patogénesis, incluyendo la hipersensibilidad visceral, alteraciones a nivel de las comunicaciones nerviosas y humores entre el sistema nervioso entérico y el sistema nervioso central, la alteración de la microflora intestinal, un aumento de la permeabilidad intestinal y una mínima inflamación

intestinal. La fisiopatología del SII no se entiende completamente, pero se cree que es consecuencia de la desregulación del eje cerebro-intestino con mecanismos tanto centrales como periféricos involucrados. Los mecanismos centrales son la ansiedad, la depresión y la somatización, mientras que la disfunción periférica se caracteriza por cambios en la motilidad intestinal y la secreción, así como por hipersensibilidad visceral⁴ (cuadro 34-1).

Con el fin de proporcionar un estándar para la investigación clínica se crearon los criterios de Roma III, que resultan útiles en la práctica clínica y se utilizan para hacer un diagnóstico clínico positivo.^{6,2} El SII se define por los criterios de Roma III (cuadro 34-2).³ Se ha comunicado que la sensibilidad y la especificidad de los criterios de Roma son del 71 y el 85%, respectivamente.

Los factores genéticos modulan el procesamiento de señales gastrointestinales a nivel central, la inflamación y la respuesta inmunitaria a nivel local, y posiblemente predisponen a padecer SII. Parece probable que en el SII sea necesaria una comprensión individual de cada caso, incluyendo su carácter psicosocial y la respuesta a

factores ambientales, lo cual influye en la expresión de los determinantes biológicos.^{6,9}

El estrés predispone en diversas formas a desarrollar SII y aumenta los síntomas en los niños. El abuso y otros factores estresantes cambian la neurobiología del estrés y alteran los niveles del factor liberador de corticotropina (CRF) o la corticotropina. Los pacientes con SII tienen respuestas de estrés alteradas y liberan cantidades más elevadas de CRF en respuesta, lo cual afecta a la integridad del intestino e induce inflamación a través de numerosas vías.^{1,10}

El CRF liberado desde el hipotálamo puede influir directamente en los mastocitos del colon humano, los cuales inducen daño en el epitelio intestinal y producen defectos de barrera de la mucosa. La sustancia P (SP) y el péptido relacionado con el gen calcitonina (CGRP) que contienen las neuronas eferentes gastrointestinales también pueden influir directamente en los mastocitos y como resultado producen degranulación y liberación de factor de necrosis tumoral α (TNF- α). Estos compuestos, a su vez, dan lugar a la inflamación y permeabilidad intestinal. Estos cambios inducidos por el estrés en el tracto gastrointestinal persisten incluso después de eliminar el factor estresante. El estrés y la inflamación modulan el factor de crecimiento nervioso (NGF), que a su vez afecta a la remodelación del nervio y a la sinaptogénesis. Además, la inflamación puede cambiar la morfología de los mastocitos y sus contenidos intracelulares, y cambiar aún más la susceptibilidad del intestino a diversos factores de estrés futuros. Una vez que el proceso inflamatorio se activa, esta respuesta inmunitaria puede crear un círculo vicioso y autoperpetuar la inflamación.³

TONO NEUROLÓGICO

Los pacientes con SII tienen anomalías de procesamiento asociados con la percepción del dolor. La irritación del colon puede causar hipersensibilidad visceral. Los pacientes con SII tienen cambios inflamatorios en la mucosa intestinal, que solo se pueden identificar por histopatología, inmunohistoquímica o microscopía electrónica. En estos pacientes se encuentra aumentado el número de mastocitos en la mucosa del colon. Las altas concentraciones de mastocitos y su distancia de las células nerviosas mucosas se asocian positivamente con diversos síntomas del SII, como la gravedad del dolor abdominal, que se correlaciona con el número de mastocitos cerca de las terminaciones nerviosas del colon.^{6,9} La triptasa liberada de estas células cebadas puede activar directamente las neuronas gastrointestinales y puede causar hipersensibilidad visceral, y asimismo activa proteínas transmembrana llamadas «receptores activados por proteínas de tipo 2» (PAR2), que se encuentran en las neuronas aferentes primarias del tracto gastrointestinal. La activación de los receptores de PAR2 conduce a la activación neuronal, lo cual crea la sensación de dolor crónico. Al mismo tiempo, los mastocitos perpetúan la inflamación desencadenando estimulación

CUADRO 34-1 SÍNDROMES COLÓNICOS

Síndrome del intestino irritable (SII)
Enfermedad inflamatoria intestinal (EII):

- Colitis ulcerosa (CU)
- Enfermedad de Crohn (ECr)

Otros:

- Colitis infecciosa
- Diverticulosis
- Poliposis
- Tumores

CUADRO 34-2 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE ROMA III PARA EL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE

Dolor o molestia* abdominal recurrente al menos 3 días al mes en los últimos 3 meses relacionado con dos o más de los siguientes:

1. Mejoría con la defecación
2. Comienzo coincidente con un cambio en la frecuencia de las deposiciones
3. Comienzo coincidente con un cambio en la consistencia de las deposiciones

*Como molestia se entiende una sensación desagradable que no se describe como dolor. La frecuencia de dolor o molestia abdominal debe ser de al menos 2 días por semana. Los criterios deben cumplirse durante los últimos 3 meses, y los síntomas, haber comenzado un mínimo de 6 meses antes del diagnóstico.

excesiva o prolongada de las vías aferentes, que puede causar el desarrollo de la sensibilización neuronal, a nivel del sistema nervioso periférico o la médula, de tal manera que la percepción de las sensaciones del intestino aumenta, lo que provoca síntomas de urgencia, hinchazón y dolor.³

En los pacientes con SII se ha comunicado una mayor activación de la corteza cingular media, un área que procesa las señales viscerales, seguida de la distensión rectal. Estas observaciones podrían explicar por qué la ansiedad o el estrés pueden aumentar la percepción del dolor visceral, mientras que la relajación o distracción disminuyen el dolor.^{5,6}

MOTILIDAD COLÓNICA ALTERADA

En el SII, la diarrea puede ocurrir por múltiples mecanismos colónicos, incluyendo el aumento de contracciones propagadas de gran amplitud, una respuesta gastrocólica mejorada (actividad motora del recto y el colon sigmoide prolongada en respuesta a una comida) o hipersensibilidad rectal. El estreñimiento puede ser secundario a un aumento de las contracciones segmentarias (no propulsiva), disminución de contracciones propagadas de gran amplitud o disminución de la sensibilidad rectal. El dolor abdominal también puede estar asociado con un aumento de las contracciones fásicas del íleon terminal y el colon.

La motilidad del colon en el SII se puede aumentar por el estrés, la ira o la instilación de ácido desoxicólico, pero este aumento no es específico del SII. Se ha observado un aumento de las contracciones fásicas de colon tras la administración de hormona liberadora de corticotropina (CRH).⁶

SEROTONINA

La serotonina (5-HT) está involucrada en el control de la secreción gastrointestinal, la motilidad y la percepción visceral.^{5,6} Este neurotransmisor ejerce efectos a través de sus siete subtipos de receptores (5-HT1 a 5-HT7). Los receptores 5-HT5, 5-HT6 y 5-HT7 se encuentran en el cerebro, mientras que 5-HT1, 5-HT2, 5-HT3, 5-HT4 y 5-HT7 son los receptores de la serotonina gastrointestinales.³ La gran mayoría de la serotonina del cuerpo se almacena en las células enterocromafines (EC) gastrointestinales, y 5-HT se libera de estas células después de aumento de la presión, como, por ejemplo, después de una comida; 5-HT, a continuación, actúa sobre las neuronas aferentes primarias intrínsecas para iniciar el reflejo peristáltico ascendente por la activación de excitación y la inhibición descendente. 5-HT es tomada de nuevo por un transportador de serotonina específico (SERT) expresado en los enterocitos. Hay alguna evidencia de que una liberación exagerada de 5-HT en el SII puede ocurrir después de una comida. En los pacientes que padecen SII con predominio de diarrea se encuentran aumentadas las células EC, que se activan debido a la inflamación y liberan serotonina, lo que produce mayor motilidad intestinal y diarrea. Existen unos transportadores o

recaptadores de serotonina que se encuentran en las CEI, los cuales participan en la recaptación de 5-HT después de haber interactuado con su receptor correspondiente (5-HT1 a 5-HT7).¹⁰ Los pacientes con SII tienen polimorfismos genéticos que conllevan una menor expresión de proteínas de transporte,³ que se asocia con la reducción de la recaptación de 5-HT.¹⁰

PERMEABILIDAD INTESTINAL, INFLAMACIÓN CRÓNICA Y ANTÍGENOS

Las células inflamatorias, incluyendo las células cebadas y los linfocitos T activados, se aumentan por encima de lo normal en la mucosa en los pacientes con SII, lo que sugiere que una enfermedad intestinal inflamatoria de bajo grado puede estar presente. Por otra parte, la infiltración linfocitaria del plexo mientérico asociada con la degeneración de neuronas también se ha observado, así como el aumento de mastocitos en la muscular externa.⁶ La presencia y la actividad de los mastocitos, junto con otras células inflamatorias, por sí solas no causan inflamación crónica. Es probable que sean necesarios otros antígenos intestinales, como alimentos, bacterias y hongos, para perpetuar la inflamación en presencia de una alteración gastrointestinal de la barrera epitelial.³

Las personas sanas tienen uniones estrechas que ayudan a formar la barrera del epitelio gastrointestinal junto con la capa mucosa, secreción de IgA y otros péptidos. Esta barrera epitelial controla la interacción entre bacterias lumenales, antígenos y el sistema inmunitario de la mucosa, y también permite la tolerancia inmunitaria de antígenos de los alimentos y bacterias.³ La alteración de la función de barrera puede conducir a la pérdida de la tolerancia inmunitaria de la microbiota en el intestino y a una respuesta inmunitaria aberrante.⁸ La activación de PAR2 no solo conduce a la activación neuronal, sino también a los defectos epiteliales de barrera en pacientes con SII alterando las uniones estrechas, lo que aumenta la permeabilidad paracelular.

El aumento de la permeabilidad intestinal provoca defectos de barrera de la mucosa que permiten el paso de una gran carga de antígenos lumenales de origen dietético y bacteriano que, a su vez, provocan la activación de la respuesta inmunitaria de la mucosa. Las bacterias son antígenos potentes para el sistema inmunitario gastrointestinal y pueden activar las células cebadas. El estrés puede dar lugar a un aumento de la adhesión bacteriana y a la penetración en la mucosa gastrointestinal, lo que puede aumentar la interacción entre las bacterias lumenales y la respuesta inmunitaria local. Esto puede explicar por qué los pacientes con SII tienen altos títulos de anticuerpos contra los flagelos bacterianos específicos en contraste con los controles sanos. El ADN de estas bacterias puede interactuar con los TLR, que luego influyen en el sistema inmunitario a través de la regulación del TNF- α y el interferón γ (IFN- γ).¹¹

Escherichia coli, *Campylobacter* y otras bacterias pueden influir negativamente en el sistema inmunitario gastrointestinal y, en consecuencia, producir inflamación gastrointestinal y aumentar la permeabilidad intestinal.^{3,11}

Las proteínas alimentarias son otros antígenos importantes para el sistema inmunitario intestinal. Los antígenos de los alimentos inducen la activación de los mastocitos y la degranulación, que puede conducir a hipersensibilidad visceral. La eliminación de ciertos alimentos puede disminuir la activación inmunitaria mediante la eliminación de la carga antigénica alérgica al sistema inmunitario local. La leche, el trigo y los huevos son los alimentos que se identifican más comúnmente como desencadenantes.^{3,7} Curiosamente, muchos pacientes con SII tienen síntomas asociados indicativos de inestabilidad vasomotora (como palpitaciones, hiperventilación, fatiga, sudoración excesiva y dolores de cabeza), lo que concuerda con las reacciones de alergia/intolerancia alimentaria.²

Existe otro tipo de alergia en el SII que se cree que no es inmunitaria, sino que se debe a una intolerancia a los alimentos ricos en hidratos de carbono, así como a los alimentos grasos, el café, el alcohol y especias picantes, los cuales son comunicados más frecuentemente como causas de los síntomas. Las comidas con alto contenido de azúcar refinado pueden contribuir al SII, así como el sobrecrecimiento bacteriano intestinal (SBI), disminuyendo la motilidad intestinal.¹¹

Cuando los niveles de glucosa en la sangre aumentan demasiado rápido, el peristaltismo del tracto gastrointestinal se ralentiza, debido a que la glucosa se absorbe principalmente en el duodeno y el yeyuno. El resultado es que el duodeno y el yeyuno disminuyen su motilidad. Una dieta alta en azúcar refinado puede ser la razón más importante de que el SII sea una condición tan común. Investigaciones recientes indican que los carbohidratos de cadena corta son mal absorbidos en el intestino delgado y son importantes factores desencadenantes de los síntomas intestinales funcionales. Estudios abiertos han sugerido que tres de cada cuatro pacientes con SII responden bien sintomáticamente a la restricción de la ingesta de carbohidratos de cadena ligera.²

Otro antígeno potencial para el sistema inmunitario gastrointestinal es *Candida albicans*, que induce inflamación y produce alcoholes y glucoproteínas que estimulan las células cebadas para producir histamina y prostaglandinas inflamatorias, así como proteasas que degradan la IgA gastrointestinal y, por lo tanto, permiten superar los mecanismos de defensa inmunitarios locales. En los animales y los seres humanos, *Candida* perpetúa la inflamación intestinal.³

PROLIFERACIÓN BACTERIANA INTESTINAL

Otro posible factor que contribuye a los signos y síntomas de SII es el SBI, definido como los recuentos bacterianos mayores de 105 UFC/ml de pequeños aspirados

intestinales. Los pacientes con SBI que presentan retardo en el vaciado gástrico tienen mayor riesgo de desarrollar SII. Una vez que está presente, se puede desencadenar una respuesta inflamatoria. Se ha especulado que el SBI contribuye a la distensión abdominal, pero esto no está establecido con certeza.^{6,11,12} Está bien establecido que la producción de gas metano por la flora, que ocurre en una minoría de la población, se asocia con el estreñimiento, posiblemente a través de la desaceleración del tránsito intestinal en personas predispuestas.⁶ Se ha sugerido que la flora colónica podría ser anormal en un subconjunto de pacientes con SII, que causa aumento de la fermentación en el colon, producción de exceso de gas y desarrollo de los síntomas.^{6,11}

La patogénesis del SII parece ser multifactorial, con los siguientes factores que juegan un papel central:^{9,12-15}

- Herencia y genética.
- Dietética y microbiota intestinal.
- Inflamación de bajo grado.
- Alteraciones en el sistema neuroendocrino del intestino.

Las alteraciones en el sistema neuroendocrino podrían ser el resultado de una o más de los siguientes factores: factores genéticos, la ingesta dietética, la flora intestinal o la inflamación de bajo grado. El SII postinfeccioso y la EII asociada al SII representan un subconjunto considerable de casos de SII.¹

Los factores psicológicos y sociales también pueden interferir en la comunicación entre los sistemas nerviosos central y entérico, y existen pruebas de que están involucrados en la aparición del SII. Los problemas mentales y emocionales, la ansiedad, la fatiga, los sentimientos de hostilidad, la depresión y los trastornos del sueño están presentes en casi todos los pacientes con SII, y la gravedad y la frecuencia de los síntomas tienden a correlacionarse con estos factores psicológicos.²

Eventos traumáticos prenatales pueden contribuir al desarrollo del SII. Por ejemplo, la exposición a condiciones de guerra graves en la vida temprana en los primeros 2 años de vida se asoció con un mayor riesgo de desarrollar SII.¹¹

En algunos pacientes, los síntomas del SII se presentan *de novo* después de la exposición a una gastroenteritis aguda. Este fenómeno, conocido como SII postinfeccioso, denota la persistencia de molestias abdominales, distensión abdominal y diarrea, que continúan a pesar de la eliminación de los patógenos. El riesgo de desarrollar SII aumenta seis veces después de la infección gastrointestinal y permanece elevado durante al menos 2-3 años después de la infección.¹²

Se ha informado de que los pacientes con SII tienen frecuencias significativamente más bajas de los genotipos de altos productores de interleucina 10 (IL-10). Una cantidad más baja de lo normal de esta citocina antiinflamatoria puede predisponer a una mayor

inflamación en respuesta a una infección en el SII. Se ha identificado una mutación específica del canal de sodio (SCN5A). Una variante funcional en el gen del receptor de tipo III de la serotonina puede estar asociada con SII con predominio de diarrea en las mujeres.⁶

FACTORES DE RIESGO PARA EL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE

Los principales factores de riesgo para desarrollar SII son los siguientes:

- Genética y antecedentes familiares.
- Trastornos psiquiátricos, estrés, alta exigencia académica o laboral.
- Uso de antibióticos recurrente o crónico.
- Enteritis bacteriana o viral.
- Sensibilidad a los alimentos.
- Dieta baja en fibra o alta en carbohidratos simples.
- Alimentación con fórmula.
- Supresión ácida crónica.³

SÍNTOMAS DEL SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE

Los síntomas del SII varían de diarrea a estreñimiento, o una combinación de los dos.¹ El predominio de síntomas ha llevado a algunos autores a tratar de clasificar a los pacientes con SII con su síntoma predominante:⁶ con características predominantes de estreñimiento (SII-C), con las características predominantes de diarrea (SII-D), y con síntomas alternantes de diarrea y estreñimiento (SII-M),¹³ aunque estos síntomas a menudo son variables e intermitentes y los pacientes pueden cambiar sus hábitos de evacuación de un patrón a otro.^{6,15}

El tipo con predominio de diarrea es más frecuente (48%) en los hombres, mientras que el predominante con estreñimiento (39%) o el alternante (48%) son más comunes en las mujeres.¹⁴

Junto con estos síntomas, los pacientes también presentan molestias abdominales, distensión y dolor abdominal, cólicos, flatulencia, urgencia fecal, sensación de evacuación incompleta y sensación de alivio del dolor o malestar en la defecación. El grado de los síntomas varía en diferentes pacientes de tolerable a grave, y el patrón de tiempo y la molestia varía enormemente de un paciente a otro. Algunos pacientes se quejan de síntomas diarios, mientras que otros informan de síntomas intermitentes a intervalos de semanas o meses. El SII no está asociado con el desarrollo de una enfermedad más grave o con exceso de mortalidad; sin embargo, causa una notable reducción de la calidad de vida.^{1,16}

Síntomas no colónicos

Otras características clínicas pueden ayudar a apoyar el diagnóstico de SII, pero en sí mismas no son diagnósticas. Es común que los pacientes refieran náusea, y por lo menos un tercio de los pacientes con SII tienen molestias o dolor epigástrico (dispepsia). La enfermedad

por reflujo gastroesofágico (ERGE) afecta a una de cada tres personas con SII. Los síntomas extraintestinales, incluyendo dolor de cabeza, migraña, dolor de espalda, problemas de sueño, fatiga crónica, aumento de la frecuencia o urgencia urinaria, dolor pélvico y dispareunia son más comunes en los pacientes con SII, pero carecen de valor diagnóstico.⁶

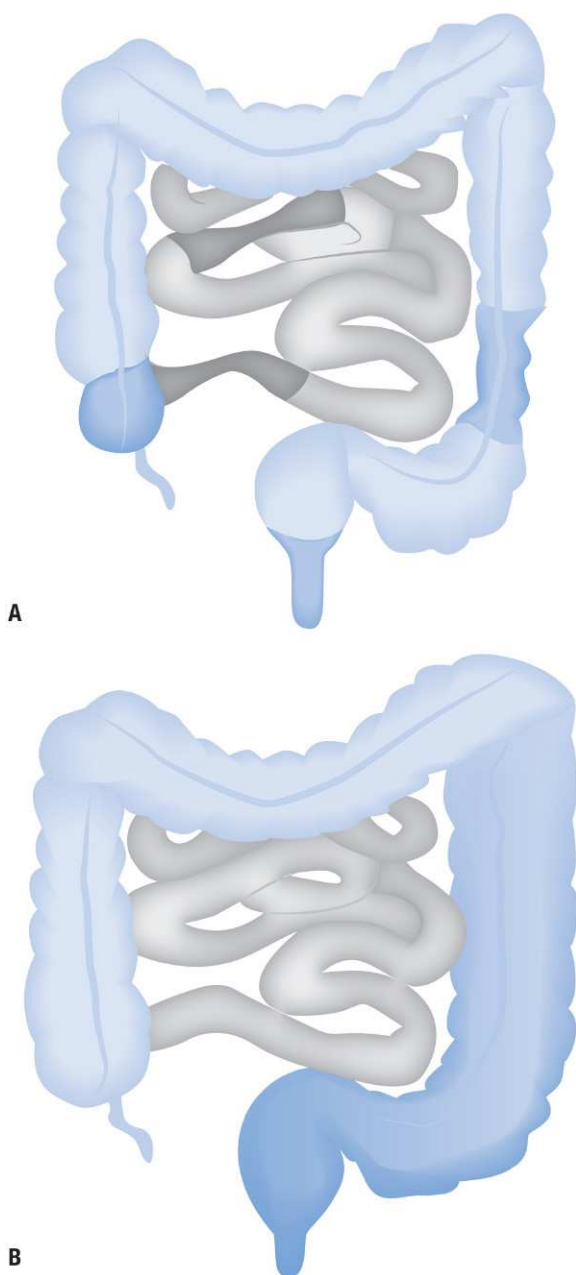
Dado que no existen marcadores biológicos para el SII, el diagnóstico suele basarse en los síntomas y la exclusión de otras causas conocidas de malestar intestinal.¹⁴ La naturaleza variable de los síntomas y la falta de anomalías estructurales presentan un reto diagnóstico, por lo que el primer paso en la evaluación es una historia clínica minuciosa y un examen físico general,¹⁴ que son la clave para registrar y clasificar el conjunto de síntomas, así como para descartar signos de alarma.^{5,15} En los pacientes que tienen síntomas que cumplen con los criterios de Roma y que no tienen señales de advertencia se pueden realizar los estudios de laboratorio de rutina, que incluyen un recuento sanguíneo completo, pruebas de bioquímica renal y hepática, pruebas de función tiroidea y la evaluación de tres muestras de heces frescas para descartar parásitos, que son pruebas de bajo coste y pueden ser tranquilizadoras para el paciente y el médico si son negativas o normales, y sirven para excluir otras posibles causas de los síntomas.^{5,6}

Las señales de advertencia que deben tenerse en cuenta incluyen el sangrado rectal, la anemia, la pérdida de peso, la fiebre, los antecedentes familiares de cáncer de colon y la aparición de los primeros síntomas después de los 50 años de edad. A estos pacientes se les debe preguntar detalladamente sobre sus hábitos de evacuación intestinal y características de las heces. Un examen rectal se justifica para descartar la enfermedad rectal y la función anormal del esfínter anorrectal, lo que puede contribuir a los síntomas de estreñimiento.⁵ En ausencia de cualquier señal de peligro, el diagnóstico generalmente se puede hacer clínicamente, con especial atención a la presencia o ausencia de los criterios de Roma, sin necesidad de realizar más pruebas.^{5,6}

Enfermedad inflamatoria intestinal

Este término se utiliza para representar trastornos distintivos de la inflamación intestinal crónica idiopática: incluye la ECr, la CU y la colitis indeterminada.¹⁶ Estos trastornos se caracterizan por exacerbaciones y remisiones impredecibles.¹⁷ En la CU, el colon muestra inflamación continua, mientras que en la ECr se produce inflamación irregular, que puede afectar a cualquier región del tracto gastrointestinal¹⁶ (fig. 34-2).

Mundialmente, la CU es la forma más común de la EII. La colitis indeterminada afecta aproximadamente al 10% de los pacientes que tienen colitis, con características tanto de la ECr como de la CU. Las incidencias más altas de ECr y CU se han descrito en el norte de Europa, el Reino Unido y América del Norte. Tales incidencias

**FIGURA 34-2**

Sitios de afectación en la enfermedad de Crohn (A) y la colitis ulcerosa (B).

pueden indicar que existen factores etiológicos comunes. Entre los niños, sin embargo, la CU es menos frecuente que la ECr.¹⁸

La edad máxima para la aparición de la ECr es de los 20 a 30 años, y para la CU es de 30 a 40 años. La CU se produce con una frecuencia ligeramente mayor en los hombres (60%), mientras que la ECr se produce más frecuentemente en las mujeres.¹⁹ Las influencias genéticas y ambientales están implicadas en la patogénesis de la EII;¹⁷ solo el tabaquismo y la apendicectomía se han

demostrado que reducen claramente el riesgo para la UC, mientras que el tabaquismo activo aumenta el riesgo de ECr.¹⁹

COLITIS ULCEROSA

La CU es una enfermedad crónica que se caracteriza por la inflamación difusa de la mucosa intestinal que se limita al colon e implica al recto aproximadamente en el 95% de los casos, y puede extenderse de manera proximal en un patrón simétrico, circunferencial y sin interrupciones para involucrar a la totalidad o parte del intestino grueso. El principal dato clínico es la diarrea con sangre, a menudo con síntomas prominentes de urgencia y tenesmo rectal.²⁰ La CU afecta aproximadamente a 500.000 personas en EE. UU., con una incidencia de 8-12 por cada 100.000 habitantes por año.¹⁸

La diarrea con sangre, con o sin moco, es el sello distintivo de la CU. El inicio suele ser gradual, a menudo seguido por períodos de remisión espontánea y recaídas posteriores. La enfermedad activa se manifiesta como inflamación de la mucosa que comienza en el recto (proctitis) y en algunos casos se extiende al resto del colon. Aunque la proctitis se asocia frecuentemente con urgencia fecal y sangre fresca, paradójicamente puede producirse estreñimiento.¹⁶

Afectaciones como la proctosigmoiditis, la colitis izquierda, la colitis extensa o la pancolitis pueden causar diarrea, evacuaciones frecuentes de sangre y moco, urgencia o tenesmo, dolor abdominal, fiebre, malestar general y pérdida de peso, dependiendo de la extensión y gravedad de la enfermedad. Las complicaciones agudas, como el sangrado grave y el megacolon tóxico, pueden ocurrir en pacientes con inflamación extensa o grave. Otros problemas, como la displasia epitelial o el cáncer, pueden surgir durante la fase crónica.¹⁸

La inflamación en la CU se caracteriza por estar restringida a la superficie de la mucosa. El trastorno comienza en el recto y en general se extiende proximalmente de manera continua a través de todo el colon. Las lesiones son generalmente difusas y superficiales, las ulceraciones profundas se observaron solo en los pacientes con enfermedad grave.²¹⁻²⁴ Durante el curso de la enfermedad, la inflamación progresa en sentido proximal, y después de 20 años aproximadamente el 50% de los pacientes tienen pancolitis. Lesiones del colon también pueden retroceder y localizarse en el colon distal. El curso de la CU se caracteriza por erupciones que se alternan con períodos de remisión; una minoría de los pacientes tienen actividad continua. La gravedad de los brotes y su respuesta al tratamiento varían y son difíciles de predecir, y van de síntomas menores sin manifestaciones sistémicas a colitis fulminante mortal que no responde al tratamiento y requiere colectomía.^{19,23}

El diagnóstico de la CU se sospecha sobre bases clínicas, en un paciente con diarrea persistente con sangre o tenesmo rectal. Se deben realizar exámenes de las heces y una sigmoidoscopia o una colonoscopia y biopsia

para confirmar la presencia de colitis y para excluir la presencia de etiologías infecciosas y no infecciosas.^{23,24} Tanto la endoscopia como la biopsia son necesarias para determinar las características histológicas específicas.¹⁸

Pruebas analíticas y complementarias

Estudios endoscópicos. La colonoscopia muestra una mucosa inflamada de manera uniforme que se inicia en el borde anorrectal y se extiende proximalmente, con una transición brusca o una gradual desde el punto afectado hasta la mucosa normal. En la CU leve, la mucosa tiene una apariencia granulada, eritematosa, con friabilidad y pérdida del patrón vascular. En la enfermedad moderada son evidentes erosiones o microulceraciones, mientras que en la CU grave se ven ulceraciones poco profundas con hemorragia espontánea, generalmente en pancolitis. La inflamación se detiene en la válvula ileocecal, con participación limitada ocasional del íleon distal, una condición conocida como «ileítis retrógrada». En los pacientes con ciclos de inflamación y cicatrización y en los que la inflamación crónica es incesante, la colonoscopia puede revelar pseudopólipos.^{15,18}

Evaluación histológica. En la CU, la inflamación característicamente está limitada a la capa de la mucosa, con infiltrados que varían en densidad y composición durante la enfermedad activa o etapas de remisión, y consisten principalmente en linfocitos, células plasmáticas y granulocitos. Otras características típicas incluyen reducción de las células caliciformes, arquitectura distorsionada de las criptas, disminución de la densidad de la cripta y ulceraciones. Sin embargo, los granulomas epitelioides, que son típicos de la ECr, no están presentes. No hay criterios exactos para el diagnóstico de la CU, pero, en la mayoría de los casos, la presencia de dos o tres de las características histológicas antes mencionadas son suficientes.¹⁵

Pruebas analíticas. Aunque sirven para llegar al diagnóstico, las mediciones de laboratorio son útiles en la evaluación y seguimiento de actividad de la enfermedad y en la diferenciación de la CU de otras formas de colitis. Los recuentos sanguíneos y las mediciones de la velocidad de sedimentación globular y el nivel de lactoferrina fecal o calproteína ayudan a determinar la gravedad de la inflamación. Se recomiendan los coprocultivos de *Clostridium difficile*, *Campylobacter* y *Escherichia coli* 0157:H7 para descartar una causa infecciosa o alguna complicación.^{15,24}

ENFERMEDAD DE CROHN

La ECr es una forma crónica de EII que puede afectar a cualquier parte del tracto gastrointestinal, desde la boca hasta el ano. Sin embargo, es una enfermedad debilitante, con una prevalencia global del 0,5-1% de la población general. La ECr se diferencia de otros tipos de EII debido a que en los pacientes la inflamación es a menudo continua y con la participación de la mucosa.²¹ La ECr se caracteriza por cambios segmentarios, transmurales, granulomatosos e inflamatorios que pueden ocurrir en cualquier lugar a

lo largo del tracto gastrointestinal. La enfermedad del íleon terminal está presente en el 80% de los pacientes con ECr, y el 50% de los pacientes tienen ileocolitis.^{22,24,25}

La diarrea es la queja más común entre los pacientes con ECr. Una mayor frecuencia de las deposiciones y disminución de consistencia de las heces surgen debido a alteraciones en la función de la mucosa y de la motilidad intestinal. En cualquier paciente, múltiples factores pueden contribuir a la diarrea. La alteración de la absorción y secreción de líquidos y electrólitos puede reducir la consistencia de las heces. El aumento de permeabilidad de la mucosa debido a la inflamación de la mucosa puede dar lugar a exudación de proteínas y fluidos. El aumento de la producción de prostaglandinas, aminas biogénicas, citocinas, neuropéptidos y metabolitos de reactantes de oxígeno contribuye a estas alteraciones. Un desequilibrio en la concentración luminal de las sales biliares en relación con la grasa dietética puede causar diarrea inducida por la sal biliar o esteatorrea en el ajuste de la disfunción del íleo o la resección.²³

El dolor visceral puede ser resultado de la inflamación serosa. Los ganglios de los plexos mientéricos en el intestino en la ECr se incrementan en tamaño y número, e indican posiblemente la disfunción neuronal. Se han encontrado receptores de la SP en el aumento alrededor de los folículos linfoides, en la microvasculatura y en las neuronas entéricas, incluso en sitios distantes de la inflamación activa, y hay un aumento de unión de la SP a sus receptores en la mucosa inflamada.^{20,26}

Pérdida de peso

El estado catabólico inducido por una intensa inflamación puede aumentar la energía y las necesidades de proteínas. Una infección no reconocida puede ser un factor importante que contribuye más allá del catabolismo inducido por la enfermedad en sí. El factor más importante en la pérdida de peso, sin embargo, es una pobre ingesta oral; una ingesta pobre resultado del miedo a comer inducido por el dolor abdominal posprandial o diarrea.

Esta preocupación puede acentuarse cuando se encuentran situaciones sociales, y puede contribuir a la falta de interés por estar fuera de la casa.²³

Fiebre

La fiebre asociada con la ECr activa por lo general es de bajo grado y de vez en cuando es el síntoma de presentación, especialmente en los niños; probablemente contribuya el aumento de la producción de citocinas proinflamatorias, incluyendo IL-1, IL-6 y TNF- α .²⁷

Anemia

La anemia se encuentra en un tercio de los pacientes con ECr, principalmente como consecuencia de la deficiencia de hierro a partir de la pérdida de sangre. La anemia macrocítica puede ser resultado de la deficiencia de vitamina B₁₂ a causa de enfermedad ileal o resección, de sobrecrecimiento bacteriano o, menos comúnmente,

de la deficiencia de ácido fólico debida a enfermedad del intestino delgado proximal o la terapia de la sulfasalazina. La sobreproducción de IFN- γ , TNF- α o IL-1 puede inhibir la producción de eritropoyetina, que contribuye a la anemia resistente al tratamiento con hierro.²⁷

MECANISMOS PARA LA INICIACIÓN Y EL MANTENIMIENTO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Mientras que los mecanismos para la iniciación y el mantenimiento de la EII pueden diferir, tanto la CU y como la EC reflejan disfunción de las células presentadoras de antígenos o un exceso de activación de células T-CD4.¹⁶

El intestino grueso humano contiene una concentración de aproximadamente 10^{11} - 10^{12} microorganismos por gramo de contenido luminal. Estos microbios pueden ser beneficiosos o perjudiciales para el epitelio intestinal. En circunstancias normales, múltiples mecanismos protegen el epitelio intestinal de la invasión microbiana, pero los estímulos ambientales en combinación con factores genéticos pueden facilitar el crecimiento excesivo de la microflora nociva e inducir respuestas inmunitarias anormales que interrumpen la barrera de la mucosa, causando inflamación.⁸ El colon alberga un mayor y más diverso número de microorganismos que cualquier otro órgano, el sistema inmunitario intestinal es generalmente tolerante a esta carga microbiana, y una ruptura de la tolerancia se postula a ser un factor central en la patogénesis de la enfermedad inflamatoria del intestino.¹⁸

El inicio y el progreso de la enfermedad están directamente influidos por la naturaleza de la microflora intestinal, la función de barrera intestinal y las respuestas inmunitarias del hospedador. La invasión epitelial por bacterias patógenas debida a un exceso de contacto y/o disfunción de la barrera está relacionada con la inflamación mediada por la respuesta inmunitaria intestinal y progresa por medio de una amplia apoptosis epitelial y ulceración debida a la inflamación crónica inducida por linfocitos T cooperadores (Th, *T-helper*).

Respuesta inmunitaria de la mucosa

La homeostasis intestinal requiere una respuesta inmunitaria innata controlada hacia la microbiota, que es reconocida por TLR, y el dominio de oligomerización de unión a nucleótido, receptores tipo NOD —en las células epiteliales e inmunitarias—. Este proceso de reconocimiento contribuye a la tolerancia, pero, cuando el proceso está mal regulado, se produce inflamación.⁸

Los niveles elevados de IgM, IgA e IgG son comunes en la EII. Anomalías de la inmunidad adaptativa que diferencian la CU de la EC se definen por la presencia de células de la mucosa T CD4⁺, que se dividen inicialmente en dos linajes: Th1 y Th2. La EC es una enfermedad con Th1, sobre la base de pruebas de aumento de la producción de IFN- γ . En contraste, la CU presenta una respuesta Th2 atípica, como se indica por la presencia de células NK (*natural killer*) alteradas

en el colon que secretan abundante IL-13, que media la citotoxicidad epitelial de células, la apoptosis y la disfunción de la barrera epitelial.

Microflora comensal

Normalmente, el sistema inmunitario intestinal mantiene el equilibrio de la tolerancia a la flora comensal. Estudios en seres humanos apoyan igualmente la importancia de la microflora entérica no solo en la patogénesis de la enfermedad, sino también potencialmente en la gravedad de la inflamación intestinal y el fenotipo de la enfermedad (EC frente a CU). Por lo tanto, la CU parece ser el resultado de una ruptura de equilibrio homeostático entre la inmunidad de la mucosa del huésped y la microflora entérica, lo que provoca una respuesta inmunitaria aberrante contra las bacterias no patógenas comensales.²³

Desregulación de la respuesta inmunitaria

En la mucosa de pacientes con CU se altera el equilibrio homeostático entre células T reguladoras y efectoras (p. ej., Th1, Th2 y Th17). La evidencia sugiere que la CU se asocia con la respuesta Th2 atípica mediada por células TNK, y produce IL-5 e IL-13. La IL-13 es de particular importancia, ya que ejerce funciones citotóxicas contra las células epiteliales, incluyendo la inducción de la apoptosis y la alteración de la composición de proteínas de uniones estrechas.²⁴

Aunque la etiología de la CU no se ha determinado con claridad, se cree que los factores ambientales estimulan la respuesta inmunitaria hacia componentes bacterianos en individuos con alta susceptibilidad genética.⁸ Diversos estudios han identificado más de 70 locus genómicos asociados con la EC y algunos pocos con la CU.²⁵

Los episodios de infección gastrointestinal previa (p. ej., especies de *Salmonella*, *Shigella* y *Campylobacter*) duplican el riesgo de desarrollo posterior de la CU, lo que sugiere que la infección intestinal aguda puede llevar a cambios en la flora del intestino, por lo que provoca el inicio de un proceso inflamatorio crónico en individuos predispuestos genéticamente.²⁴ Al mismo tiempo, un estilo de vida occidentalizado está vinculado a la aparición de la EII, las dietas altas en grasa y azúcar, el uso de medicamentos, estrés y el nivel socioeconómico alto.¹⁸

Muchos de los genes que se han relacionado con la EII participan en la respuesta inmunitaria del hospedador hacia los organismos microbianos, y el mantenimiento de la homeostasis en el epitelio y su relación con la microbiota y el sistema inmunitario. Esto ha fomentado la hipótesis de que la EII representa una respuesta aberrante a los microbios que normalmente están presentes en el intestino humano. De hecho, hay evidencia convincente de que las bacterias intestinales, conocidas como «microbiota intestinal», son uno de los factores ambientales más importantes en la patogénesis de la EII.²⁵

La EC es una enfermedad compleja en la que el genoma, la microbiota y el medio ambiente interactúan para

producir la respuesta inmunitaria de la enfermedad.²² La ECr parece ser el resultado de una interacción alterada de la microbiota comensal intestinal que normalmente está en un estado de mutualismo simbiótico con el huésped humano (sistema inmunitario).²⁶

Un área prácticamente inexplorada es la relación entre los factores ambientales y genéticos en la expresión de la enfermedad. Se presume que los factores ambientales más importantes pueden ser los que determinan la composición de la flora intestinal, dado su papel necesario en la aparición de la EII;²³ asimismo, la industrialización ha afectado en gran medida a la vida de las personas con un enfoque en una carrera profesional y educación superior.²⁷ Estos factores pueden incluir la lactancia materna, la composición de la dieta, la higiene, el uso de antibióticos,²³ la mejora de la higiene doméstica, la disponibilidad y la calidad del agua del grifo, la adopción de un estilo de vida sedentario, la exposición a la contaminación del aire y el consumo de una dieta occidental (que a menudo contiene cantidades excesivas de azúcar y grasas poliinsaturadas).²⁷ El tabaquismo es uno de los factores ambientales más notables de la EII. La CU es en gran medida una enfermedad de los exfumadores y no fumadores, mientras que la ECr es más frecuente entre los fumadores.²³ La importancia del medio ambiente la sugiere el aumento de las tasas de incidencia en los grupos étnicos anteriormente menos afectados, como los asiáticos y los hispanos, y los inmigrantes de regiones de baja incidencia que se desplazan a las zonas con una alta incidencia.²⁷

Genética

El primer locus de susceptibilidad para la ECr fue identificado en 2001 como NOD2 (dominio de oligomerización de nucleótidos de unión al gen 2, también conocido como «CARD15» [dominio de caspasa de reclutamiento 15]).²³ El descubrimiento de que variantes de NOD2 están asociadas con la susceptibilidad a la ECr ha abierto una nueva era en el estudio de la base genética de la EII. Los estudios de asociación genómica llevaron a pensar que las influencias genéticas desempeñan un papel más importante en la ECr que en la CU.¹⁸ Un metaanálisis de seis de estos estudios recientemente confirmó la presencia de 47 locus asociados con la CU, de los cuales 19 son específicos para la CU y 28 se comparten con la ECr.

Los locus ECM1, HNF4A, CDH1 y LAMB1 implican la disfunción de la barrera epitelial. La asociación con DAP sugiere un vínculo con la apoptosis y la autofagia, y asociaciones con PRDM1, IRF5 y NKX2-3 sugieren defectos en la regulación transcripcional. Además, múltiples genes de la vía de señalización de la IL-23 se superponen en la CU y la ECr (p. ej., IL23R, JAK2, STAT3, IL12B, y PTPN2). Varios locus de riesgo ligados a otras enfermedades mediadas por el sistema inmunitario están asociados con la CU, en particular HLA-DR y genes implicados en tipos de células Th1 y Th17 diferenciadas, tales como IL-10, IL-7R, IL-23R e IFN- γ . En conjunto, los estudios genéticos indican que las variantes tanto específicas como no específicas de genes están asociadas con la

CU, y las dos formas de enfermedades inflamatorias del intestino comparten vías de la enfermedad. La CU parece ser tan genéticamente heterogénea como la ECr, pero, dado el gran número de genes implicados y el pequeño efecto aditivo de cada uno, la detección genética no está indicada actualmente para evaluar el riesgo de la CU.¹⁸

DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

La heterogeneidad de las manifestaciones, una aparición insidiosa, la presencia de características en superposición con otras enfermedades intestinales y/o la presentación sin síntomas gastrointestinales pueden hacer difícil el diagnóstico de EC.²⁸ La observación clínica sugiere que el comportamiento de la ECr puede dividirse, a grandes rasgos, en dos categorías: enfermedad fistulosa agresiva y enfermedad indolente cicatrizante; un tercer subconjunto de pacientes parece no desarrollar ninguno de estos comportamientos durante largos períodos de observación.²³

Los pacientes con enfermedad del intestino delgado son más propensos a tener un patrón obstructivo (más comúnmente con dolor en el cuadrante inferior derecho), que se caracteriza por fibroestenosis, y los que tienen enfermedad colónica son más propensos a tener los síntomas que resultan de la inflamación (diarrea, sangrado y calambres). Fenotipos de la enfermedad a menudo cambian a medida que se alarga la duración de la enfermedad.¹⁷

La edad de aparición es frecuente en la segunda década de la vida, y la mayoría de los pacientes progresan a una enfermedad recurrente que se caracteriza por dolor abdominal, fiebre, diarrea y pérdida de peso.²¹ Debido a que la ECr implica a todo el tracto gastrointestinal, los pacientes pueden sufrir úlceras orales, odinofagia, disfagia y síntomas de obstrucción de la salida gástrica. Se pueden desarrollar fístulas y llegar a complicaciones comunes, como abscesos. Los pacientes con ECr también pueden tener sangrado gastrointestinal, aunque en menor medida que los pacientes con CU. Otras complicaciones incluyen obstrucción intestinal, fisuras, malignidad, mala absorción, desnutrición e hipocalcemia.²²

La ECr se asocia con un mayor riesgo de enfermedades desmielinizantes, así como con una mayor incidencia de procesos inflamatorios, como asma, artritis, bronquitis, psoriasis y pericarditis. Aproximadamente el 20% de los pacientes con ECr experimentan una o más de las siguientes manifestaciones extraintestinales de la enfermedad durante su vida: espondilitis anquilosante, uveítis, epiescleritis, hepatitis, colelitiasis, pancreatitis, colangitis esclerosante primaria, colangiocarcinoma, nefrolitiasis y eritema nudoso.²²

Los datos de laboratorio pueden ser normales. Los pacientes anémicos deben someterse a evaluación adicional para definir los aportes de hierro, folato o deficiencia de vitamina B₁₂. El recuento de células blancas de la sangre puede ser normal o elevado; un aumento

del número de formas en banda sugiere la posibilidad de complicación piógena. Los estudios de heces deben incluir un cultivo de parásitos y pruebas de la toxina de *Clostridium difficile*, y se deben realizar antes de la endoscopia o estudios con bario. Se debe considerar serología para *Entamoeba histolytica* en pacientes seleccionados.²³

En última instancia, el diagnóstico de la ECr se confirma por los resultados de los estudios de imagen, endoscopia y, por lo general, histopatología. Los estudios con bario habían sido el pilar de formación de imágenes de ECr durante muchos años, ya que definen con precisión la localización anatómica de la enfermedad y pueden revelar la existencia de inflamación activa. Aunque este estudio está siendo reemplazado en muchos centros por la tomografía computarizada o la resonancia magnética, todavía es a menudo la modalidad primaria cuando se sospecha enfermedad intestinal. Los estudios con bario son especialmente útiles para delinear las complicaciones transmurales tardías de la ECr, pero los resultados típicos pueden ser vistos pronto en la enfermedad. Los estudios estándar de TC no demuestran en detalle la mucosa y, a menudo, parecen normales en el inicio del curso de la enfermedad. Una endoscopia complementaria permite realizar una biopsia para un estudio histopatológico. Características típicas de la mucosa reconocidas en la endoscopia incluyen aftas, edema de la mucosa, empedrado y estrechamiento luminal. La impresión visual de las lesiones marcadas sobre un fondo de mucosa normal se reconoce más fácilmente en la enfermedad temprana o leve.

La naturaleza discontinua segmentaria de la enfermedad es una clave importante para el diagnóstico y tiene un alto valor predictivo positivo. La intubación y la biopsia del íleon terminal se deben intentar en todos los pacientes que tienen colonoscopia, y aumentan en gran medida la sensibilidad y la especificidad de la exploración. En general, la exactitud del diagnóstico de la colonoscopia y de la interpretación histológica se incrementa sustancialmente mediante la obtención de múltiples biopsias de ambos sitios, implicado y no afectado.²³

RESUMEN

El SII es uno de los trastornos gastrointestinales de tipo funcional más común, afecta a los países occidentales, con tasas estimadas hasta del 10-15% en la población general, se presenta con mayor frecuencia en las mujeres que en los hombres, y se considera un síndrome funcional no orgánico, que altera principalmente la percepción y el procesamiento del dolor. La fisiopatología del SII no se conoce con exactitud, pero se cree que es la consecuencia de la desregulación del eje cerebro-intestino. El SII es en una enfermedad multifactorial que implica diferentes mecanismos en su patogénesis, incluyendo la hipersensibilidad visceral, alteraciones a nivel de las comunicaciones nerviosas y humorales entre el sistema nervioso entérico y el sistema nervioso central, la alteración de la microflora intestinal, un aumento de la permeabilidad intestinal y una mínima inflamación intestinal. Los síntomas varían de diarrea a estreñimiento, o una combinación de los dos.

El término «EII» se utiliza para representar trastornos distintivos de la inflamación intestinal crónica idiopática; incluyen la ECr, la CU y la colitis indeterminada. Estos trastornos se caracterizan por exacerbaciones y remisiones impredecibles. En la CU, el colon muestra inflamación continua, mientras que en la ECr se produce inflamación irregular, que puede afectar a cualquier región del tracto gastrointestinal. El inicio y el progreso de dicha enfermedad están directamente influenciados por la naturaleza de la microflora intestinal, la función de barrera intestinal y las respuestas inmunitarias del huésped. Las influencias genéticas y ambientales también están implicadas en la patogénesis de la EII, y solo el tabaquismo y la apendicectomía se ha demostrado que reducen claramente el riesgo para la UC, mientras que el tabaquismo activo aumenta el riesgo de ECr. La diarrea con sangre, con o sin moco, es el sello distintivo de la CU, mientras que en la ECr la mayoría de los pacientes progresan a una enfermedad recurrente, que se caracteriza por dolor abdominal, fiebre, diarrea y pérdida de peso.

367

CASO CLÍNICO

Un hombre de 30 años de edad ingresó en el hospital por fiebre, dolor abdominal y diarrea con sangre. El paciente presentaba un estado normal de salud hasta 14 días antes del ingreso, cuando la temperatura se elevó a 39,4 °C y desarrolló tos no productiva, rinorrea y mialgia. Tomó paracetamol según fue necesario para disminuir la fiebre. Después de aproximadamente 5 días, sus síntomas se resolvieron, con excepción de la fiebre intermitente. Seis días antes de ingresar comenzó con calambres, dolor abdominal y diarrea con sangre tres o cuatro veces al día. El dolor no se aliviaba con las deposiciones, que el paciente describió como de pequeño volumen, pero con franca sangre roja. Seguía teniendo fiebre intermitente, con temperaturas que iban desde 38,3 hasta 38,8 °C, acompañada de escalofríos y rigidez, profunda fatiga, artralgias y mialgias difusas. En la

mañana de la admisión, la temperatura se elevó a 39,4 °C, sus síntomas abdominales empeoraron y vomitó una vez; entonces vino al servicio de urgencias de este hospital.

Refería no haber utilizado alcohol, tabaco o drogas recreativas, y no haber tenido contacto con personas enfermas o exposición a los insectos o animales. Sus padres estaban vivos, y no había antecedentes familiares de enfermedades autoinmunitarias.

La temperatura era de 40,5 °C; la frecuencia cardíaca, de 70 latidos/min; la presión arterial, de 109/44 mmHg, y la saturación de oxígeno, del 97% respirando aire ambiente; la frecuencia respiratoria, 20 respiraciones/min. El abdomen no estaba distendido, pero había sensibilidad y suave protección en la palpación profunda en los cuadrantes inferiores. No se encontraron *rash*, ulceraciones u otras lesiones cutáneas.

(Continúa)

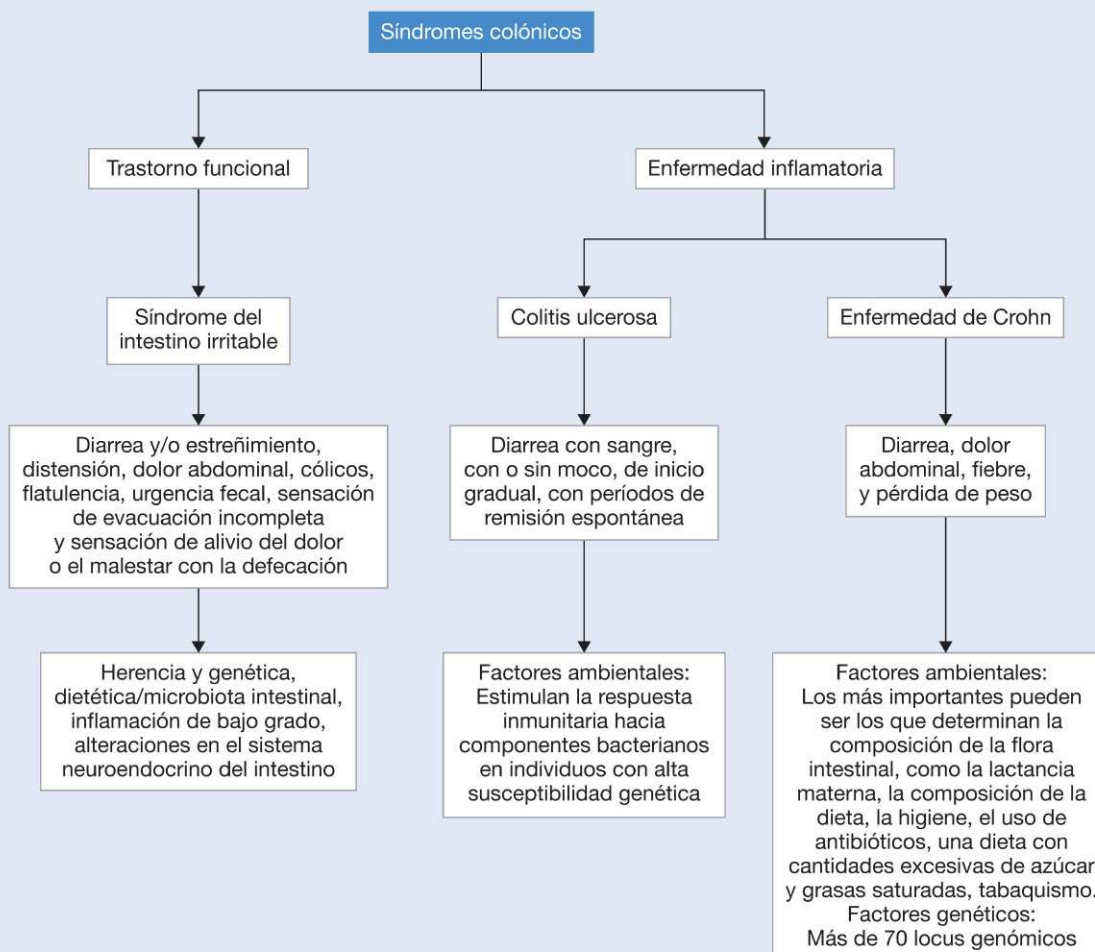
Una radiografía de tórax fue normal. El análisis de orina mostró traza de cetonas, albúmina (2 +) con moderadas bacterias, y 5-10 glóbulos blancos. El recuento de células blancas era de 8.900 por milímetro cúbico, con un 36% de neutrófilos; formas de la banda, 21%; linfocitos, 28%; linfocitos atípicos, 8%; monocitos, 2%, y eosinófilos, 5%. El resto del recuento de la sangre fue normal. Los niveles de electrolitos y las pruebas de función renal eran normales.

La tomografía computarizada (TC) de abdomen después de la administración oral e intravenosa de material de contraste no mostró anomalías en el parénquima del hígado y el bazo, y no había evidencia de absceso, inflamación o masas. Se obtuvieron muestras de sangre, orina y heces para los cultivos; se administró levofloxacino por vía intravenosa (500 mg cada 24 h). Se administraron 5 l de solución salina normal por vía intravenosa, y la presión

arterial se elevó a 125/70 mmHg. Las pruebas analíticas para el citomegalovirus (CMV) realizadas el segundo día mostraron 13 células positivas en dos diapositivas. Las pruebas para detectar anticuerpos anti-CMV IgG fueron positivas (10 U).

En resumen, este paciente probablemente tenía colitis por CMV en asociación con una historia recurrente de CU. La prueba de diagnóstico recomendada es la colonoscopia con toma de biopsias y tinción hematoxilina-adenosina o inmunohistoquímica para CMV.

También conviene obtener títulos de anticuerpos IgM-CMV para determinar si la infección es reciente. Los factores ambientales más importantes pueden ser los que determinan la composición de la flora intestinal, la lactancia materna, la composición de la dieta, la higiene, el uso de antibióticos, una dieta con cantidades excesivas de azúcar y grasas poliinsaturadas, y tabaquismo.



MAPA CONCEPTUAL

Principales características de los síndromes colónicos.

Bibliografía

1. El-Salhy M. Irritable bowel syndrome: Diagnosis and pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2012;18(37):5151-63.
2. Mullin M, Shephard SJ, Roland BC, Ireton-Jones C, Matarese L. Irritable Bowel Syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014;38(7):781-99.
3. Katiraei P, Bultron P. Need for a comprehensive medical approach to the neuroimmuno-gastroenterology of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2011;17(23):2791-800.
4. Barbara G, Cremon C, Carini G, et al. The Immune System in Irritable Bowel Syndrome. *J Neurogastroenterol Motil* 2011;17(4):349-59.
5. Mayer EA. Irritable Bowel Syndrome. *N Engl J Med* 2008;358:1692-9.
6. Talley NJ. Irritable Bowel Syndrome. *Int Med J* 2006;36:724-8.
7. Sung MK, Park MY. Nutritional modulators of ulcerative colitis: Clinical efficacies and mechanistic view. *World J Gastroenterol* 2013;19(7):994-1004.
8. Lee BJ, Bak YT. Irritable Bowel Syndrome, Gut Microbiota and Probiotics. *J Neurogastroenterol Motil* 2011;17(3):252-66.
9. Camilleri M, Katzka DA. Genetic epidemiology and pharmacogenetics in irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012;302(10):G1075-84.
10. Surdea-Blaga T, Băban A, Dumitrascu DL. Psychosocial determinants of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2012;18(7):616-26.
11. Thabane M, Marshall JK. Post-infectious irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2009;15(29):3591-6.
12. Hammerle CJ, Surawicz CM. Updates on treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2008;14(17):2639-49.
13. McFarland LV. State-of-the-art of irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease research in 2008. *World J Gastroenterol* 2008;14(17):2625-9.
14. Andresen V, Keller J, Pehl C, Schemann M, Preiss J, Leyer P. Clinical practice guideline: Irritable bowel syndrome—the main recommendations. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108(44):751-60.
15. Cromer WE, Mathis JM, Granger DN, Chaitanya GV, Alexander JS. Role of the endothelium in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2011;17(5):578-93.
16. Grossman AB, Noble AJ, Mamula P, Baldassano RN. Increased dosing requirements for 6-mercaptopurine and azathioprine in IBD patients six year and younger. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14(6):750-5.
17. Danese S, Fiocchi C. Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2011;365(18):713-25.
18. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology* 2011;140(6):1785-94.
19. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative Colitis Practice Guidelines in Adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2010;105(3):501-23.
20. Marcuzzi A, Bianco AM, Girardelli M, et al. Genetic and Functional Profiling of Crohn's Disease: Autophagy Mechanism and Susceptibility to Infectious Diseases. *BioMed Research International* 2013;2013:297501.
21. Yadav V, Varum F, Bravo R, Furrer E, Bojic D, Basit AW. Inflammatory bowel disease: Exploring gut pathophysiology for novel therapeutic targets. *Translational Research* 2016;176:38-68.
22. Sands B, Siegel CA. Crohn's Disease. En: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 9.^a ed. Filadelfia: Elsevier; 2010. p. 1941-73.
23. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet* 2012;380(9853):1606-19.
24. Blumberg R, Cho J, Lewis J, Wu G. Inflammatory Bowel Disease: An Update on the Fundamental Biology and Clinical Management. *Gastroenterology* 2011;140:1701-3.
25. Srikanth CV, McCormick BA. Interactions of the Intestinal Epithelium with the Pathogen and the Indigenous Microbiota: A Three-Way Crosstalk. *Interdiscip Perspect Infect Dis* 2008;2008:626827.
26. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet* 2012;380(9853):1590-605.
27. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ. Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol* 2009;104(2):465-83.
28. Babyatsky MW, Keroack MD, Blake MA, Rosenberg ES, Mino-Kenudson M. Case 35-2007: A 30-Year-Old Man with Inflammatory Bowel Disease and Recent Onset of Fever and Bloody Diarrhea. *N Engl J Med* 2007;357:2068-76.

Página deliberadamente en blanco

SECCIÓN



Trastornos del aparato respiratorio

Página deliberadamente en blanco

Síndrome de condensación pulmonar

Luis Enrique Ledón Pérez

INTRODUCCIÓN

Es un conjunto de signos y síntomas clínicos asociados a determinadas alteraciones funcionales y morfológicas que, a su vez, son comunes a un limitado número de entidades patológicas. La identificación de un síndrome permite enfocar los esfuerzos diagnósticos en unas cuantas entidades patológicas, evitando desperdicio de tiempo y recursos; de la misma manera, permite iniciar el manejo de las etiologías más frecuentes del síndrome aun cuando no se disponga de un diagnóstico etiológico preciso, y, finalmente, permite comunicar de forma breve los datos encontrados en un paciente en particular.

Dentro de los síndromes que afectan al aparato respiratorio se encuentran los síndromes pleuropulmonares, que lo hacen precisamente en esta región anatómica. Estos síndromes se clasifican en físicos y supurativos. A su vez, los síndromes físicos se pueden subdividir en síndrome de condensación, síndrome de rarefacción, síndrome de atelectasia y síndrome de cavitación.¹

CONCEPTO

El síndrome de condensación pulmonar es un conjunto de signos y síntomas clínicos que afectan a la estructura pleuropulmonar, que manifiesta un estado de solidificación o aumento de la densidad del parénquima y que resulta de procesos patológicos que ocasionan cambios en el contenido alveolar normalmente lleno de aire, y que cambia por exudado, fibrina o algún elemento ajeno a la composición normal del tejido, de origen inflamatorio, infeccioso, químico o inmunitario, en el cual el pulmón pierde sus características de colchón neumático, cambiándolo a un estado solidificado.

BASES ANATOMOFISIOLÓGICAS

El aparato respiratorio es el responsable de llevar a cabo el intercambio gaseoso entre oxígeno (O_2) y dióxido de carbono (CO_2). Para llegar a los pulmones, el aire

atmosférico sigue un trayecto que abarca desde las fosas nasales, la faringe, la laringe, la tráquea, los bronquios principales, los bronquios secundarios, los bronquiólos y los sacos alveolares.²

Las fosas nasales constituyen el primer sitio de contacto entre el aire inspirado y el aparato respiratorio, y su función es filtrar, calentar y humedecer al aire atmosférico para que tenga las características ideales dentro del aparato respiratorio. Esta función está favorecida por el epitelio, que se divide en ciliado y mucoprodutor, además de que las características anatómicas de los cornetes permiten establecer un flujo aéreo turbulento que logra mantener durante más tiempo el aire en contacto con la mucosa, facilitando las funciones antes descritas. La faringe sirve en su porción superior a la conducción del aire hacia la laringe, y en sus dos porciones inferiores sirve como vía común tanto al tracto digestivo como a la vía aérea.^{1,2}

La laringe tiene una doble función, tanto de conducción desde la faringe hacia la tráquea como de fonación en el humano, ya que en esta región se encuentran las cuerdas vocales, cuya vibración es la que permite emitir sonido. A la entrada de la laringe se encuentra una estructura cartilaginosa en forma de lengüeta que recibe el nombre de «epiglotis» y que evita el paso de líquidos y alimento al resto del aparato respiratorio durante la deglución. El espacio limitado que existe entre las cuerdas vocales recibe el nombre de «glotis» y divide a la laringe en dos espacios principales: la supraglotis y la región infraglotica.^{1,2}

La tráquea es la continuación de la laringe y se bifurca en la carina para dar lugar a los dos bronquios principales. Aproximadamente la mitad de la tráquea se encuentra en el cuello, mientras que la mitad restante se encuentra intratorácica. Contiene fibras musculares lisas de dirección transversal y longitudinal que permiten los movimientos activos de la tráquea durante la respiración, la tos, etc. Está recubierta de mucosa con epitelio ciliado y mucosecretor, que permite expulsar las secreciones o

los cuerpos extraños que eventualmente puedan acceder a las vías respiratorias. Para que exista una adecuada función de aclaramiento ciliar se requiere que la mucosa esté cubierta de moco, por lo que si se consumen medicamentos que inhiben la secreción de este, como la atropina, o si el paciente respira aire seco, el movimiento ciliar se detiene. De la misma manera, un pH menor de 6,4 o mayor de 8 lo suprime.

Una vez dividida la tráquea en los dos bronquios principales, estos se dirigen asimétricamente hacia ambos lados. El bronquio derecho es más corto, más ancho y se aleja de la tráquea casi en ángulo obtuso; el bronquio izquierdo es más largo, más estrecho y más horizontal, lo que explica que los cuerpos extraños, los tubos endotraqueales y el material aspirado tiendan a encontrarse más frecuentemente en el bronquio principal derecho. Al llegar los bronquios a los pulmones, penetran en estos a través del hilio pulmonar, acompañados de vasos sanguíneos, linfáticos y nervios, e inician su ramificación. El bronquio derecho se divide en tres ramas (superior, media e inferior), mientras que el izquierdo se divide solo en dos ramas (superior e inferior).^{1,2}

En el interior de los pulmones cada una de estas ramas se divide en bronquios de menor calibre, dando lugar a los bronquíolos, que se subdividen progresivamente en bronquíolos de primero, segundo y tercer orden, finalizando en el bronquíolo terminal, el bronquíolo respiratorio, el conducto alveolar y los sacos alveolares.

374

Los pulmones son un par de órganos rodeados de una membrana denominada «pleura». El espacio existente entre ambos recesos pleurales se denomina «mediastino». Está ocupado por órganos muy importantes, como el corazón y los grandes vasos. Por otro lado, el diafragma es un músculo membranoso que separa la cavidad torácica de la abdominal, al mismo tiempo que sirve como el principal músculo inspiratorio. Los pulmones se dividen en partes bien definidas denominadas «lóbulos»; el derecho posee tres de estos (superior, medio e inferior) y el izquierdo tiene dos (superior e inferior). Cada lóbulo recibe una de las ramas bronquiales que se dividen en segmentos, que a su vez están constituidos por infinidad de lobulillos pulmonares. A cada lobulillo pulmonar llega un bronquíolo, que se divide en varias ramas y, después de múltiples ramificaciones, termina en cavidades llamadas «alvéolos pulmonares».^{1,2}

Los alvéolos constituyen la unidad terminal funcional de la vía aérea y su finalidad es el intercambio gaseoso. Tienen forma redondeada y su diámetro varía de acuerdo con la profundidad de la respiración. Los alvéolos se comunican entre sí por medio de aberturas de 10-15 μm de diámetro en la pared alveolar, que reciben el nombre de «poros de Kohn» y que tienen como misión permitir una buena distribución del aire entre los alvéolos, así como prevenir el colapso por oclusión de la vía aérea pulmonar. Existen otras comunicaciones tubulares entre los bronquíolos distales y los alvéolos cercanos a ellos, llamados «canales de Lambert», que juegan un papel

importante en el proceso de ventilación colateral. Es importante recordar que el parénquima pulmonar carece de innervación sensitiva, por lo que muchos procesos pulmonares son indoloros¹ (fig. 35-1).

La función primordial del aparato respiratorio es la hematosis, es decir, el intercambio gaseoso de O_2 por CO_2 para proveer O_2 suficiente para realizar los procesos del metabolismo celular aeróbico y eliminar el CO_2 de desecho resultante de este. El proceso de la respiración puede dividirse fundamentalmente en tres procesos principales, que se explican a continuación.²

Ventilación pulmonar

Se lleva a cabo mediante la contracción y relajación de los músculos inspiratorios (que expanden la caja torácica) y los músculos espiratorios (que la comprimen). Esto ocasiona cambios en la presión del aire intrapulmonar de acuerdo con la ley de Boyle-Mariotte, mediante la cual, a temperatura constante, la presión de un gas es inversamente proporcional a su volumen, de tal forma que, al contraerse los músculos inspiratorios, la caja torácica se expande, disminuyendo la presión del aire contenido, lo que crea un gradiente de presión hacia adentro y permite que ingrese el aire atmosférico. Al relajarse estos músculos y contraerse los músculos espiratorios, la caja torácica se comprime, aumenta la presión del aire intrapulmonar y se invierte el proceso, saliendo aire por el gradiente de presión. El proceso de la espiración es más un fenómeno pasivo ocasionado por la elasticidad pulmonar y de las estructuras de la caja torácica. Los pulmones tienen una tendencia natural a colapsarse debido

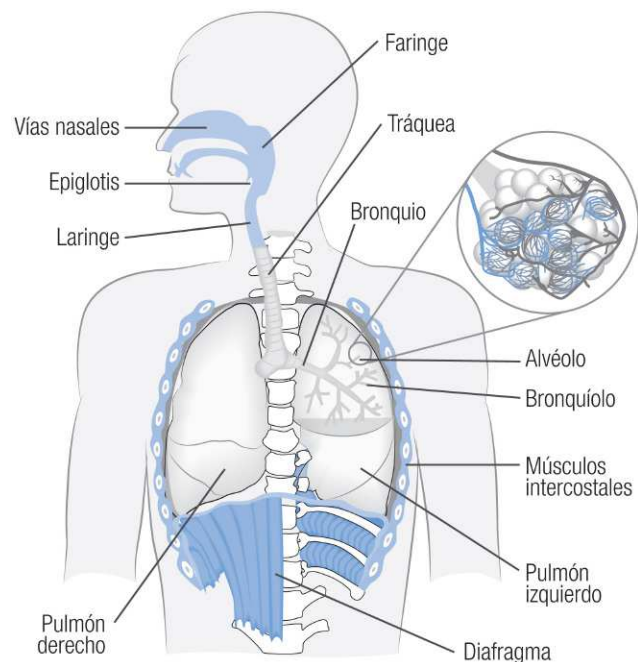


FIGURA 35-1
Anatomía del sistema respiratorio.

a varios factores, primordialmente por las numerosas fibras elásticas que se estiran al elongarse y, por lo tanto, que intentan acortarlos, y, por otro lado, por la tensión superficial del líquido que reviste los alvéolos, que favorece esta tendencia al colapso. Este efecto es favorecido por la atracción intermolecular de las partículas de superficie del líquido alveolar; esto es, cada molécula tira de la siguiente continuamente. La tendencia total al colapso de los pulmones puede medirse por el grado de presión negativa en los espacios interpleurales necesarios para evitar el colapso pulmonar (presión intrapleural), que usualmente es de -4 mmHg. Otra fuerza que se opone al colapso pulmonar es el factor surfactante, producido por los neumocitos de tipo II del epitelio alveolar. Esta sustancia rompe la tensión superficial del líquido alveolar al mismo tiempo que evita que se acumule líquido en el espacio alveolar. Cuando hay cantidades adecuadas de agente tensoactivo, los alvéolos se mantienen secos. Para facilitar la comprensión de los eventos durante la ventilación pulmonar se han identificado varios volúmenes y capacidades (fig. 35-2):

- **Volumen corriente (VC):** es el volumen de aire que entra y sale normalmente en cada respiración. Su valor normal oscila entre 500 y 600 ml en el varón adulto en promedio. Se puede calcular ponderalmente. Representa entre 5-8 ml/kg.
- **Volumen de reserva inspiratoria (VRI):** es el volumen máximo que puede ser inspirado después de una inspiración normal.
- **Volumen de reserva espiratoria (VRE):** es el volumen máximo que puede ser espirado después de una espiración normal.
- **Volumen residual (VR):** es la cantidad de aire que queda en los pulmones después de una espiración forzada.
- **Capacidad vital (CV):** es la cantidad de aire que puede ser inhalada y exhalada en una sola respiración. Equivale al VC más el volumen espiratorio de reserva más el volumen inspiratorio de reserva.
- **Capacidad inspiratoria (CI):** equivale al VC más el VRI. Es la capacidad de aire que una persona puede inspirar comenzando en la inspiración normal y distendiendo sus pulmones al máximo.

- **Capacidad funcional residual (CRF):** equivale al VRE más el VR. Es la cantidad de aire que permanece en los pulmones después de una espiración normal.
- **Capacidad pulmonar total (CPT):** es el volumen máximo que pueden contener los pulmones después de una inspiración forzada. Equivale a la CV más el VR.

Es necesario que el aire llegue hasta los alvéolos para que pueda llevarse a cabo el intercambio gaseoso; sin embargo, hay cierta cantidad que queda en las vías aéreas y que no participa en este intercambio. Esta cantidad de aire se denomina «espacio muerto anatómico». En condiciones normales se extiende desde las fosas nasales hasta el bronquíolo terminal y es aproximadamente de 150 ml. Cuando existen condiciones patológicas, como enfisema, etc., puede aumentar, porque comprende los alvéolos que están hiperinsuflados y ventilados, pero no perfundidos. Este se denomina «espacio muerto fisiológico». Y cuando se le agrega el volumen comprendido en las conexiones de los equipos de ventilación artificial o anestesia, se llama «espacio muerto mecánico». El espacio muerto puede aumentar por pérdida de la elasticidad, al igual que durante el ejercicio, y puede disminuir cuando el individuo está en decúbito.

Hematosis

El aire inspirado es una mezcla de gases, predominantemente compuesta por nitrógeno (N_2) (78%) y O_2 (21%). Como toda mezcla de gases, ejerce una presión determinada sobre las paredes de los continentes, en este caso sobre las paredes de las vías respiratorias. Esta presión a nivel del mar es de 1 atmósfera, es decir, 760 mmHg. De acuerdo con la ley de Dalton, la presión de una mezcla de gases es igual a la suma de las presiones parciales de los gases que la componen. Por lo tanto, si conocemos la concentración de un gas en el aire atmosférico, podremos conocer la presión parcial que ejerce dicho gas (PO_2). Tomando como ejemplo el O_2 , que se encuentra en una concentración del 21%, a nivel del mar ejercería la siguiente presión:

Concentración de O_2 en el aire atmosférico
o fracción inspirada de O_2 (FiO_2): 21%

$$PO_2 = 760 \text{ mmHg} (0,21) = 159,6 \text{ mmHg}$$

Esta es la presión ejercida de manera individual por el O_2 . De igual manera, el resto de los gases ejercerán una presión parcial proporcional a su concentración en el aire atmosférico. Conforme nos elevamos del nivel del mar, la presión barométrica va disminuyendo progresivamente y, por lo tanto, la presión parcial de los diferentes gases que la componen, incluyendo el O_2 , hasta llegar un momento en el que se requiere aumentar la FiO_2 para mantener un intercambio de O_2 adecuado. Es necesario recordar que el O_2 pasa de los alvéolos a los capilares pulmonares, y que el CO_2 es transportado en sentido opuesto por un fenómeno físico de difusión simple,

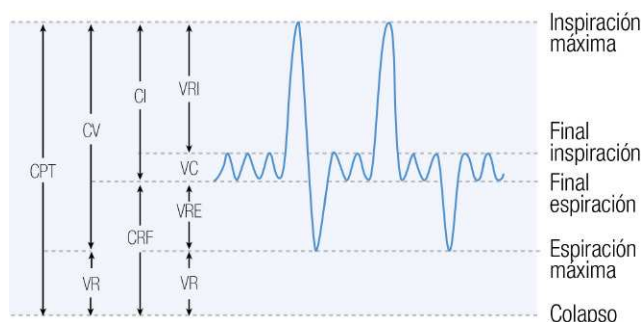


FIGURA 35-2

Volúmenes y capacidades respiratorias.

obedeciendo a un gradiente de concentración de mayor a menor. Cuando la PO_2 en los alvéolos baja hasta una determinada presión, la sangre no podrá enriquecerse adecuadamente de O_2 como para satisfacer las demandas del organismo y, con ello, la demanda de O_2 por parte del cerebro no se cubre de manera adecuada, por lo que aparece el llamado «mal de montaña», que cursa con cefalea, náuseas e ideas delirantes.

Se denomina «difusión pulmonar» al paso de gases a través de la membrana alveolocapilar desde la zona de mayor a la de menor concentración de gases. Esta membrana recibe el nombre de «unidad funcional respiratoria». El proceso de difusión está favorecido por las características anatomofuncionales del tejido pulmonar, a saber:

- El capilar está en íntimo contacto con la pared alveolar, reduciendo al mínimo el tejido intersticial.
- Los capilares forman una red muy amplia que rodea totalmente el alvéolo, por lo que se identifica como una verdadera película de sangre que lo recubre.
- El paso de la sangre por la pared alveolar dura el tiempo necesario para que la transferencia de gases resulte efectiva.
- La membrana pulmonar es lo suficientemente delgada como para que sea fácilmente atravesada por los gases (fig. 35-3).

En condiciones normales, esta membrana es tan delgada que no es obstáculo para el intercambio. Los factores que afectan a la difusión a través de la membrana respiratoria son:²

- Espesor de la membrana: puede ser afectado por la presencia de líquido (edema) en el espacio alveolar o intersticial. También se afecta por fibrosis pulmonar. La rapidez de difusión a través de la membrana será inversamente proporcional al espesor de la misma.
- Superficie de la membrana: puede estar disminuida, como ocurre en el enfisema, donde la ruptura de tabiques alveolares condiciona bulas que se comportan como grandes cavidades, mucho más amplias que los alvéolos, pero con reducción del área de membrana.

- Coeficiente de difusión del gas: para la transferencia de cada gas, depende de la solubilidad de cada uno de ellos y de su peso molecular. La capacidad de difusión de la membrana respiratoria es similar a la del agua, por tanto, el CO_2 es 20 veces más difusible que el O_2 , y este, dos veces más rápido que el N_2 . La lesión progresiva de la membrana se traduce por disminución de la capacidad de transportar O_2 hacia la sangre, lo que constituye un problema mayor que la capacidad menor de transportar CO_2 hacia el alvéolo.
- Gradiente de presiones entre los gases existentes a ambos lados de la membrana: la presión parcial está determinada por el número de moléculas que chocan contra la superficie de la membrana a ambos lados de ella, lo que significa la tendencia de cada gas de atravesar la membrana. Los gases siempre se trasladarán de la zona de mayor presión a la de menor presión. La difusión se establece en virtud de los gradientes de presiones, es decir, de las distintas concentraciones de los gases según los diferentes sitios, proporcionando su movimiento desde las zonas de mayor concentración a las de menor concentración.

Perfusión

No basta con que el alvéolo esté bien ventilado, es necesario que el parénquima pulmonar disfrute de una buena perfusión para lograr una buena hematosis. Llamamos perfusión pulmonar al flujo de sangre venosa a través de la circulación pulmonar y el retorno de sangre oxigenada al corazón. En condiciones normales, el ventrículo derecho solo necesita bajas presiones para expulsar un volumen de sangre a corta distancia; la distribución de la misma no es uniforme, y esa irregularidad está relacionada con la posición del sujeto, el volumen minuto del ventrículo derecho y la resistencia que ofrecen los vasos en determinadas áreas del pulmón. Así pues, es necesario que los alvéolos bien ventilados dispongan de una buena perfusión, y que los alvéolos perfundidos estén bien ventilados. A esto se le llama «relación ventilación/perfusión normal». Si no existiera diferencia entre la ventilación alveolar (VA) y la perfusión (Q), es decir, si todos los alvéolos fueran equitativamente ventilados y perfundidos, el intercambio de gases sería igual a 1, pero existen alteraciones que modifican este resultado.

Si tenemos en cuenta que en el individuo en posición erecta los alvéolos apicales se encuentran a unos 10 cm por encima del hilio pulmonar, sabremos que en ellos la presión media (PM) de la sangre será 10 cm de H_2O menor que la PM de la arteria pulmonar, pues será la presión consumida en su ascenso vertical hacia el vértice pulmonar, es decir, que si a nivel de la arteria pulmonar la PM es de 20 cm de H_2O (aproximadamente 15 mmHg), a nivel del capilar apical la PM será de 10 cm de H_2O ; sin embargo, aunque el riego sanguíneo en esta zona es menor, estos alvéolos son precisamente de mayor tamaño (más ventilados que perfundidos),

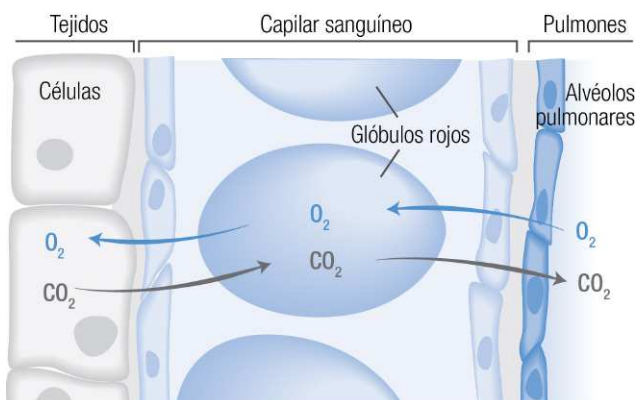


FIGURA 35-3

Proceso de la hematosis.

lo que condiciona que una parte del aire alveolar no entre en contacto con el capilar pulmonar, creándose un incremento del espacio muerto fisiológico; aquí la relación VA/Q será > 1 . En la zona media del pulmón, la situación es diferente y se logra un equilibrio perfecto de VA/Q, pues en ella el intercambio gaseoso es normal (los alvéolos son tanto ventilados como perfundidos) y la relación VA/Q es igual a 1. Y en los segmentos basales, por haber un mayor aporte de sangre y por efecto de la gravedad, las presiones sanguíneas aumentan en unos 10 cm de H₂O por encima de la PM de la arteria pulmonar, es decir, que en estos segmentos la perfusión es mayor y las presiones de la sangre a nivel capilar podrán alcanzar unos 30 cm de H₂O y, aunque los alvéolos están más ventilados que en el resto del pulmón, no están aireados en correspondencia con el aumento de la perfusión (están menos ventilados que perfundidos); por tanto, la relación VA/Q será < 1 , por lo que la ventilación de los alvéolos basales es insuficiente para el volumen de sangre que atraviesan sus capilares y, por este motivo, parte de ella queda sin intercambiar gases con el aire alveolar.^{1,2}

Este fenómeno se denomina *shunt* intrapulmonar o cortocircuito pulmonar, es decir, que, en condiciones normales, una pequeña parte de la sangre que llega a la aurícula izquierda, después de haber atravesado los pulmones, no va totalmente saturada de O₂. En decúbito, estas irregularidades son menos intensas, pues, aunque la perfusión sea mayor en las zonas posteriores de todo el pulmón, la distancia en altura para que la sangre alcance

los capilares de la zona anterior será menor y, por tanto, estará mejor irrigada.

FISIOPATOLOGÍA

El síndrome de condensación o consolidación pulmonar es todo proceso que densifique el parénquima pulmonar en el cual el aire se reemplaza por otro elemento que ocupa el espacio alveolar. Las causas de este síndrome se describen en el [cuadro 35-1](#).

Como resultado de cualquiera de estos procesos se inician una serie de cambios en el contenido alveolar, que normalmente solo es aire, y que se sustituye por exudados, fibrina o algún otro elemento extraño. Por ejemplo, la gran mayoría de estos acúmulos anormales es resultado del proceso inflamatorio iniciado por el organismo para eliminar, tabicar o diluir al agente agresor, como ocurre en el caso de la neumonía. Este proceso lo inician los macrófagos, que liberan sustancias como el factor quimiotáctico para los neutrófilos, y otras citocinas, que dan como resultado el acúmulo de células proinflamatorias, como los polimorfonucleares, los mismos que amplifican el proceso inflamatorio y producen dolor, exudados o trasudados. Algo diferente es el proceso involucrado en las neoplasias, en las cuales la cavidad alveolar es literalmente ocupada por las células neoplásicas.³ Otro mecanismo se encuentra involucrado en las causas vasculares, en las cuales la cavidad alveolar es ocupada por sangre que proviene de los vasos lesionados. Cuando se encuentran involucrados

CUADRO 35-1 CAUSAS DE SÍNDROME DE CONSOLIDACIÓN

Infeciosas (neumonía)

Adquirida en la comunidad:

- Bacterias
- Virus
- Hongos
- Organismos parecidos a las bacterias

Nosocomial

Asociada a los servicios de salud

Por tuberculosis

Crónica con eosinofilia

Vasculares

Infarto pulmonar

Tromboembolia pulmonar

Hemorragia pulmonar

Por causas físicas

Tras radiación

Traumatismos y contusiones

Inmunitarias

Síndrome de Löfller

Sarcoidosis

Lupus eritematoso generalizado

Neoplásicas

Carcinomas no microcíticos:

- Epidermoide
- Adenocarcinoma
- Carcinoma de células grandes

Carcinoma microcítico

Otras neoplasias pulmonares:

- Carcinoma adenoescamoso
- Carcinosarcoma
- Carcinoma del tipo de glándulas salivales
- Tumores mesenquimatosos
- Otros tumores raros (embrionarios o del sistema linfático)

Otras

Proteinosis alveolar pulmonar

Atelectasias

Bronquiectasias

mecanismos inmunitarios, al igual que en el caso de las infecciones, las citocinas liberadas por las células proinflamatorias son las responsables. La contusión pulmonar es el daño en el parénquima del pulmón, y puede o no estar asociada a trauma en la pared torácica. Las contusiones por explosión y las penetrantes por objetos punzantes o punzocortantes usualmente son responsables de la ruptura capilar y permiten la entrada de líquido en el tejido que las circunda, incluyendo el espacio alveolar y el intersticio. La extensión de la lesión depende de la gravedad del trauma. En muchas ocasiones, las contusiones se deben a una rápida desaceleración, cuando el tórax en movimiento choca contra un objeto inmóvil. Como resultado de estos procesos se ocupa la cavidad alveolar y se ve afectado el proceso de difusión pulmonar de gases. Esto lo ocasiona una alteración en la relación ventilación/perfusión, es decir, hay alvéolos que no se ventilan, pero sí se perfunden. Esto ocasiona una menor superficie de intercambio y da como resultado un aumento en la concentración de CO_2 a nivel sérico (hipercapnia) y una disminución de la concentración de O_2 (hipoxia), independientemente de las manifestaciones que deriven de manera primaria de la etiología del síndrome.³⁻⁷

Las principales manifestaciones de este síndrome podemos clasificarlas en signos y síntomas⁸⁻¹⁵

Signos

378

TAQUIPNEA

Al progresar la hipoxia, es captada por los quimiorreceptores a nivel periférico situados en la bifurcación de la carótida, cuando la presión arterial de O_2 baja hasta 50-70 mmHg. Estos quimiorreceptores modifican su frecuencia de descarga y se transmiten a los centros respiratorios a través del IX y el X pares craneales, aumentando la frecuencia respiratoria y el VC. Adicionalmente, la hipercapnia estimula los quimiorreceptores del bulbo raquídeo y refuerza la acción de los receptores periféricos.

TAQUICARDIA

La hipoxia también es capaz de provocar una respuesta adrenérgica, la cual, a través de los receptores β_1 -adrenérgicos, aumenta la frecuencia cardíaca para movilizar más rápidamente el O_2 circulante.

TOS PRODUCTIVA

Es un acto reflejo, que en este caso se inicia en los bronquios y bronquiólos y conduce al centro de la tos en la protuberancia, produciendo una inspiración forzada, seguida de una espiración forzada o fase compresiva en la cual la glotis se cierra rápidamente y se contraen los músculos intercostales y los abdominales de manera súbita, forzando la salida de aire de manera explosiva. En algunos casos se puede encontrar hemoptisis, es decir, sangrado en el esputo.

MATIDEZ A LA PERCUSIÓN PULMONAR

La percusión torácica normal produce un sonido claro o sonoro, resultado de la presencia de aire en los espacios alveolares. Cuando este aire es sustituido por cualquier material que lo oblitere o sustituya, el sonido resultante será mate, mucho más bajo y apagado.

BRONCOFONÍA O PECTORILOQUIA

Si se auscultan los campos pulmonares y se pide al paciente que pronuncie palabras resonantes, cuando existe condensación, se escucha claramente lo que el paciente emite a través de la pared torácica con ayuda del estetoscopio, ya que el sonido se transmite más fácilmente a través de los elementos sólidos, a diferencia de cuando los alvéolos están llenos de aire, que solo se distingue un murmullo poco comprensible.

REDUCCIÓN EN LA AMPLEXIÓN Y LA AMPLEXACIÓN

Generalmente es asimétrica y se refiere predominantemente al pulmón afectado.

AUMENTO DE LAS VIBRACIONES VOCALES

La vibración del sonido de la vocalización del paciente puede percibirse claramente a través de la palpación del tórax; nuevamente, gracias a que el sonido se transmite más fácilmente a través de los tejidos sólidos.

SONIDOS RESPIRATORIOS ANÓMALOS

Los ruidos pulmonares se originan debido al paso del aire por las vías aéreas en la medida en que se generan corrientes de turbulencia, tal como ocurre en las fosas nasales, la laringe y la bifurcación de los bronquios principales y secundarios. A medida que disminuye el diámetro, la turbulencia del flujo disminuye, de tal manera que cerca de los alvéolos este flujo ya es laminar y no genera ruido de manera normal. Dependiendo de la causa del síndrome de condensación, es posible encontrar una multitud de ruidos anormales en la auscultación, que van desde la desaparición del murmullo vesicular en las zonas donde los alvéolos no están ventilados, hasta crepitantes, que son ruidos de poca intensidad, que se parecen un poco al sonido que se produce al frotar los dedos. Se auscultan durante el ciclo respiratorio, pero especialmente durante la inspiración, y cuando el proceso inflamatorio afecta tanto a las vías medianas como a las pequeñas es posible escucharlo tanto en la inspiración como en la espiración. Es posible que en algunos casos den la impresión de ser ruidos más «húmedos», produciendo estertores subcrepitantes o incluso borboteantes o burbujeantes, por el juego entre el aire que entra y el líquido que llena las cavidades alveolares y parte de los bronquios.

OTROS SIGNOS

Existen otros síntomas específicos de algunas etiologías del síndrome de condensación y que permiten en su

momento orientar el diagnóstico diferencial, como la fiebre y la pérdida de peso.

Síntomas

DISNEA

La necesidad subjetiva de O_2 , si bien es normal encontrarla en casos de ejercicio intenso, temperaturas extremas y al estar a grandes altitudes, donde la presión parcial de O_2 es baja, en este síndrome la ocasiona la hipoxia, la cual es captada por diversos receptores localizados en la pared torácica, los músculos respiratorios, el parénquima pulmonar, el cuerpo carotídeo y el tronco encefálico. En ocasiones se asocia una percepción subjetiva de disnea mayor cuando existe ansiedad, lo que evidencia la participación de la actividad cerebral cognitiva en este síntoma.

DOLOR

El dolor es una sensación desagradable que nos alerta de la presencia de estímulos lesivos en el medio ambiente. Es importante reconocer el dolor como un mecanismo esencial de defensa, ya que nos alerta de que hay un daño real o potencial a un órgano, aparato o sistema. El estímulo lesivo es captado por los nociceptores. El proceso inflamatorio libera mediadores preformados y recién generados, y el estímulo viaja a través de las vías espinotalámicas hasta el tálamo, donde se integra la señal dolorosa. Es importante mencionar que el parénquima pulmonar carece de estos nociceptores, por lo que el estímulo generado en este tejido no despierta la sensación dolorosa; sin embargo, la pleura sí los tiene, por lo que la señal dolorosa generalmente proviene de este tejido.

Identificar de manera oportuna las características de este síndrome nos permitirá encaminar los esfuerzos diagnósticos a unas cuantas patologías que dan lugar a esta entidad y llegar a un diagnóstico de certeza de manera sistemática y con un esfuerzo mucho menor.

RESUMEN

El sistema respiratorio permite mantener las concentraciones de los gases sanguíneos dentro de ciertos límites para aportar el O_2 necesario para los requerimientos

metabólicos del organismo y, de la misma manera, eliminar el CO_2 resultado del catabolismo celular para que se den las condiciones óptimas de funcionamiento corporal.

La anatomía del aparato respiratorio consta de una serie de elementos de conducción del aire (vías aéreas) y unos elementos donde se lleva a cabo el intercambio gaseoso (cavidades alveolares).

El síndrome de condensación pulmonar es un conjunto de signos y síntomas clínicos derivados de la ocupación del espacio alveolar por exudado, fibrina o algún otro elemento ajeno a la composición del tejido pulmonar, de naturaleza infecciosa, inflamatoria, neoplásica, química y/o inmunitaria, que cambia las características del pulmón, sustituyendo el aire que normalmente llena la cavidad alveolar y dificulta la función de intercambio gaseoso, por lo que se presenta primeramente hipoxia, y posteriormente datos que nos harán sospechar la solidificación de este tejido pulmonar.

La etiología de este síndrome es muy variada y la podemos clasificar en entidades infecciosas, vasculares, por causas físicas, neoplásicas, inmunitarias y otras. Cada una de ellas llega a producir la ocupación del espacio alveolar por diferentes mecanismos, pero, al final, produce la misma serie de datos que dan lugar al síndrome.

Las características clínicas del síndrome incluyen disminución del murmullo ventilatorio y, si el material que ocupa los alvéolos es líquido, podemos escuchar estertores y ruidos pulmonares anómalos. Tenemos otra serie de manifestaciones derivadas directamente de la solidificación del parénquima pulmonar, ya que el sonido se transmite más fácilmente por un medio sólido que por un gas, de tal manera que hay un incremento de la transmisión de las vibraciones vocales, egofonía o pectoriloquia y matidez en la percusión de los campos pulmonares. Otras manifestaciones ya son específicas de cada una de las etiologías y nos permiten realizar un diagnóstico diferencial de precisión, como fiebre o pérdida de peso. Un diagnóstico sindromático oportuno y certero contribuirá a reducir las posibilidades diagnósticas y orientará los esfuerzos a unas cuantas patologías, facilitando llegar a un diagnóstico definitivo.

379

CASO CLÍNICO

Se trata de un paciente masculino de 59 años de edad, casado, empleado, que acude a consulta por presentar tos productiva, fiebre y disnea. Cuenta con antecedente de importancia, al padecer diabetes mellitus de tipo 2 de 12 años de evolución con pobre control. Inicia su padecimiento 3 días antes, cuando comienza con malestar general; 2 días antes se agrega tos no productiva, que en el transcurso del día se vuelve productiva, con esputo blanco amarillento abundante, y

se agrega además fiebre de $39,2^{\circ}C$ que cede parcialmente a la automedicación con AINE. Doce horas antes se añade disnea de medianos esfuerzos que 3 h antes se presenta incluso en reposo, por lo que acude a consulta. En la exploración física se encuentra un paciente consciente, intranquilo, con facies de estar agudamente enfermo; frecuencia cardíaca, 98 latidos/min; frecuencia respiratoria, 28 respiraciones/min, y temperatura, $39,2^{\circ}C$. La exploración de tórax muestra un

(Continúa)

tórax asimétrico, y amplexión y amplexación disminuidas del lado derecho; frémito vocal palpable en el lado derecho: presencia de matidez en ápice derecho, y egofonía derecha, con presencia de estertores burbujeantes en el ápice derecho. Se toma una radiografía AP del tórax (fig. 35-4).

Se integra diagnóstico de neumonía apical derecha adquirida en la comunidad. Se hospitaliza y se comienza con manejo médico y fisioterapia pulmonar.

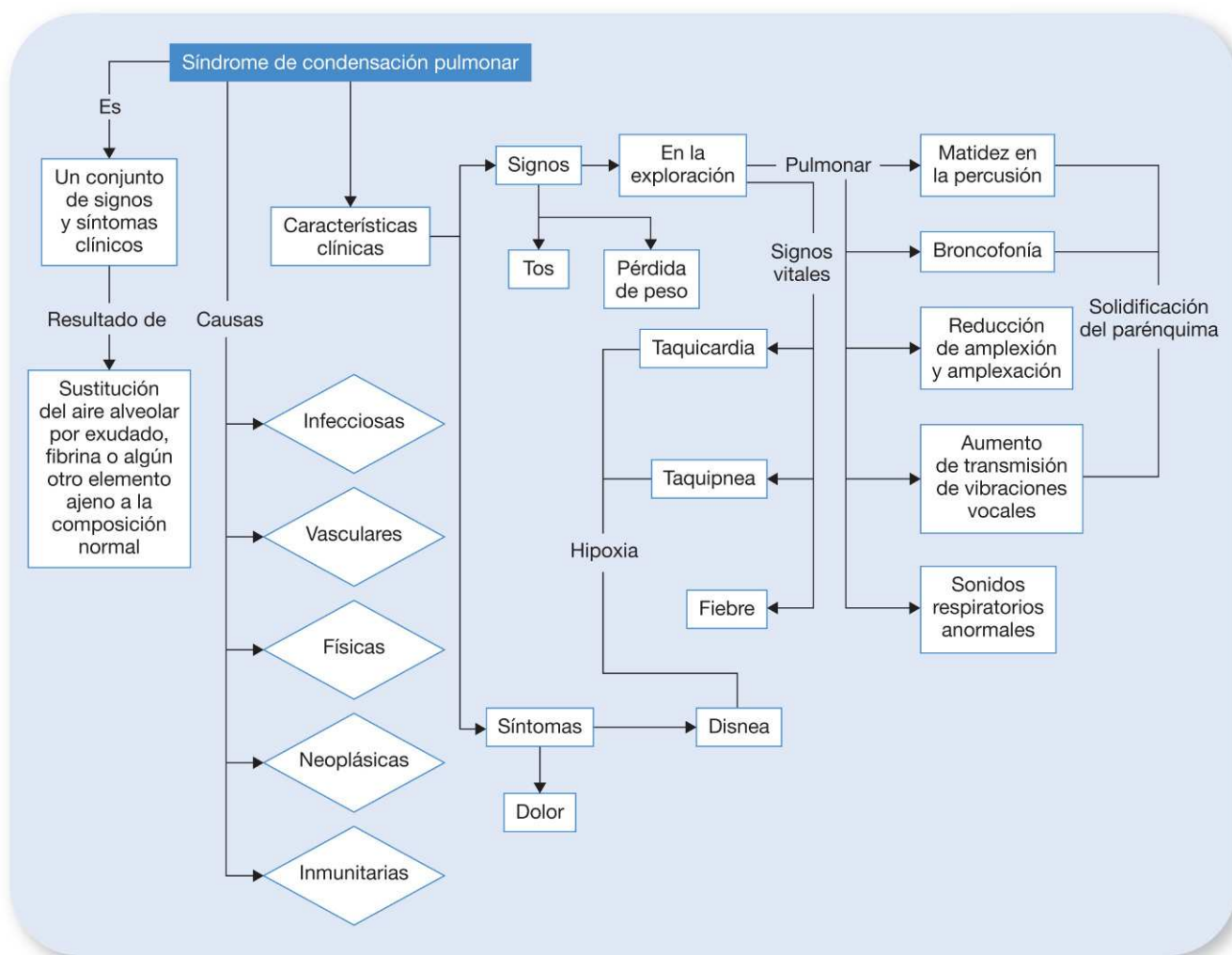
Análisis del caso

Este caso es un caso clásico de un síndrome de condensación pulmonar. La etiología aquí es un proceso infeccioso. El espacio alveolar fue ocupado por agentes bacterianos, polimorfonucleares y exudado proteináceo, por lo que se alteró la relación ventilación/perfusión, lo que dio como consecuencia una alteración del intercambio gaseoso y produjo hipoxia, que se manifestó como disnea en reposo. Al quedar ocupados los espacios alveolares, se presentó el típico cuadro en la exploración física de matidez en la palpación, aumento de la transmisión de vibraciones vocales y egofonía.



FIGURA 35-4

Radiografía de un paciente con síndrome de condensación pulmonar (neumonía apical derecha). Obsérvese la opacidad en el lóbulo apical derecho.



MAPA CONCEPTUAL

Fisiopatología del síndrome de condensación pulmonar.

Bibliografía

1. Cloutier MM. Respiratory Physiology. Filadelfia: Elsevier; 2007.
2. Hall EJ, ed. Guyton y Hall. Tratado de Fisiología Médica. 13.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2016.
3. Goldman L, Schafer A, eds. Cecil y Goldman. Tratado de medicina interna. 24.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2013.
4. Weinberger M, Abu-Hasan M. Perceptions and pathophysiology of dyspnea and exercise intolerance. *Pediatr Clin N Am* 2009; 56:33-48.
5. Leroy-Terquem E. Alveolar condensation syndrome. The international Society of Radiology. Disponible en: isradiology.org/goed_tb_project/spi/Ch-RX4-Alveolar-comp_CC.pdf [consultado el 17 de julio de 2017].
6. Bates LB. Guide to Physical Examination and History Taking. 11.ª ed. Filadelfia: Lippincott; 2013.
7. Villar F, Jareño J, Álvarez-Sala RC. Manual de procedimientos de diagnóstico y control de patología respiratoria. Madrid: Gráficas Enar; 2007.
8. Khawaja A, Bin Sarwar Zubairi A, Khan Durrani F, Zafar A. Etiology and outcome of severe community acquired pneumonia in immunocompetent adults. *BMC Infectious Diseases* 2013;13:94. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/13/94> [consultado el 17 de julio de 2017].
9. Chitrambalam P, Latha KVS, Naveenkumar P. Masquerading Pneumonia. Pulmonary Contusion. *JAPI* 2011;59:441-3.
10. Mittal V, Kulshrestha R, Arya A, Bajaj P. Acute fibrinous and organising pneumonia presenting as complete lung consolidation. *Singapore Med* 2011;52(5):e88-90.
11. Das KM, Lee EY, Al Jawder SE, et al. Acute Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus: Temporal Lung Changes Observed on the Chest Radiographs of 55 Patients. *Am J Roentgenol* 2015;205(3): W267-74.
12. Sainz Menéndez B. Tumores benignos y malignos del pulmón. Clasificación, diagnóstico y tratamiento. *Rev Cubana Cir* 2006;45(3-4):1-28.
13. Zambrano J, Rangel C, Novelo V. Manifestaciones pulmonares en el lupus eritematoso generalizado. Una breve revisión. *Rev Med Hosp Gral de Mex* 2004;67(1):41-9.
14. Martín Villasclaras JJ, Dorado G. Neumonía adquirida en la comunidad, En: Soto Campos JG, ed. Manual de diagnóstico y terapéutica en neumología. Sevilla: Neumosur; 2010. 499-510.
15. Villoria M, García-Román A. Máster del dolor. En: Cátedra Extraordinaria del Dolor. Fundación Grunenthal. Disponible en: <http://www.catedradeldolor.com/PDFs/Cursos/Tema%202.pdf> [consultado el 17 de julio de 2017].

Página deliberadamente en blanco

Síndrome de insuficiencia respiratoria

Raul A. Uribe Olivares

INTRODUCCIÓN

La patología respiratoria es una de las más prevalentes, y la previsión de la Organización Mundial de la Salud es que, a lo largo de esta década, va a aumentar su importancia relativa, colocándose a la cabeza de las más importantes. La insuficiencia respiratoria (IR) es una de las complicaciones de un grupo importante de estas enfermedades (neumopatía obstructiva crónica [NOC], asma, fibrosis pulmonar, neumonía, etc.), pero también es consecuencia de patologías no respiratorias, como la cifoescoliosis y las diversas patologías neuromusculares. Asimismo, es causa de una importante mortalidad y una gran consumidora de recursos.¹

CONCEPTO

Hablamos de IR cuando el organismo es incapaz de mantener el equilibrio entre el aporte de oxígeno (O_2) a los tejidos y la eliminación de los productos residuales (CO_2), no consiguiendo niveles suficientes de presión arterial de O_2 (PaO_2), es decir, hipoxemia, con PaO_2 inferiores a 70-80 mmHg, y/o manteniendo valores excesivamente elevados de presión arterial de CO_2 ($PaCO_2$ superior a 45 mmHg, lo que se conoce como hipercapnia).²⁻⁵

Se debe diferenciar de la insuficiencia ventilatoria (IV), aunque puedan parecer sinónimos. Como se menciona antes, la IR se define por una PaO_2 baja en sangre (hipoxemia), sea cual sea la causa que la produzca, que en algunas ocasiones puede no estar asociada a un problema ventilatorio. Por el contrario, la IV hace referencia a la existencia de una alteración de la ventilación pulmonar (alteración de los flujos y/o volúmenes pulmonares) sin que se acompañe necesariamente de alteraciones en la oxigenación sanguínea.^{4,6}

BASES ANATOMOFISIOLÓGICAS

El aparato respiratorio es básicamente un intercambiador de O_2 y de CO_2 entre la sangre y el medio externo, y para ello cuenta con:²⁻⁶

- Una **bomba** o fuelle (caja torácica).
- Una **vía** que conduzca el aire (sistema de conductos, vía aéreas).
- Un órgano de **intercambio** (pulmón).

Estas partes artificialmente divididas están relacionadas por un sistema de conductos, que llevan el aire hacia un complejo sistema de intercambio, que son las unidades alveolocapilares, donde se produce el paso de gases. La bomba o fuelle está conformada por la caja torácica, que posee un sistema de movimiento dado por la contracción del diafragma e intercostal que es capaz de producir una presión negativa en la pleura y por ende en el pulmón, lo que conlleva la entrada del aire a los alvéolos, y luego la relajación de este sistema produce la exhalación. Para que este sistema funcione existe un sistema de transporte, que es la hemoglobina (Hb), y un sistema que regula, que es el sistema nervioso central (SNC), que envía órdenes a través del sistema nervioso a los músculos respiratorios, con un complejo sistema de retroalimentación.⁷⁻¹¹

Entonces, para una suficiencia respiratoria debe existir:

- Una **ventilación pulmonar**, cuya parte más importante es la **ventilación alveolar**, es decir, la parte que llega a los alvéolos.
- Una adecuada distribución del aire y de la circulación dentro del pulmón en las unidades alveolocapilares o **relación ventilación/perfusión (V/Q)**.
- Paso de los gases desde el capilar a los alvéolos y viceversa, o **difusión**.
- Que exista el mínimo de **shunt**, o **shunt** normal. Es decir, que exista una mínima cantidad de sangre que haga un **bypass** del pulmón (sin contacto con ventilación) y no exista cortocircuito o **shunt** intracardiaco.
- Que exista una adecuada regulación y una adecuada hemodinamia para evitar causas no pulmonares de IR.

Antes de revisar la fisiología de la ventilación es prudente dar un repaso a las leyes físicas de los gases, que se sintetizan en el [cuadro 36-1](#). Revisaremos algunos conceptos importantes.

CUADRO 36-1 LEYES DE LOS GASES EN LA FISIOLÓGÍA DE LA RESPIRACIÓN**Ley de Boyle**

La presión de una cantidad determinada de gas es inversamente proporcional a su volumen (a temperatura constante)

Ley de Charles

El volumen de una cantidad determinada de gas es directamente proporcional a su temperatura (a presión constante)

Ley de Dalton

La presión total de una mezcla de gases es igual a la suma de las presiones parciales de los gases individuales

Ley de Henry

En una interfase aire-agua, la cantidad de gas que se disuelve en el agua está determinada por su solubilidad en el agua y su presión parcial en el aire (a temperatura constante)

Presión y flujo de aire

El flujo (F) del aire respiratorio es directamente proporcional a la diferencia de presión entre dos puntos (ΔP) e inversamente proporcional a la resistencia (R):

$$F \propto \Delta P / R$$

La presión que determina la respiración es la presión atmosférica. A nivel del mar, esta es de 760 mmHg -1 atmósfera ($\hat{a}$). Una manera de cambiar la presión de un gas encerrado dentro de su contenedor consiste en cambiar el volumen de su contenedor (ley de Boyle). Si los pulmones contienen cierta cantidad de gas y aumenta el volumen pulmonar (como al inspirar), cae la presión interna (intrapulmonar), lo que genera movimiento del aire hacia adentro. Si la presión intrapulmonar (PIP) cae por debajo de la presión atmosférica, entonces el aire fluye hacia donde hay menos presión (pulmones). Por el contrario, si la PIP aumenta sobre la presión atmosférica, el aire fluye hacia donde hay menor presión (aire ambiente). Por tanto, todo lo que tiene que hacer para respirar es elevar y reducir intermitentemente la PIP, empleando mecanismos neuromusculares. Lo realmente importante para el flujo del aire es la diferencia entre la presión atmosférica y la PIP. Por tanto, en términos de presión relativa, una PIP de -3 mmHg es 3 mmHg menor que la presión atmosférica y una PIP de $+3$ mmHg es 3 mmHg mayor que la presión atmosférica. A una presión atmosférica de 760 mmHg, esto representaría, en presiones absolutas, 757 y 763 mmHg, respectivamente.^{6,7}

Los pulmones no ventilan por sí solos. Ese trabajo lo realizan los músculos estriados del tronco (**bomba respiratoria**); los principales son el diafragma y los músculos intercostales bajo control neural. El diafragma es el principal músculo inspiratorio, pero músculos accesorios también contribuyen al proceso, incluyendo los intercostales internos, el supraesternal y el esternocleidomastoideo, que, apoyados en las estructuras de la caja torácica, disminuyen la presión en el espacio pleural entre la caja torácica y el pulmón durante la inspiración, estableciendo un gradiente de presión entre la apertura de la vía aérea y el compartimento alveolar, que hace que el gas fluya en el pulmón.^{2,4,7}

Resistencia al flujo de aire

La presión es un determinante del flujo de aire. Otro es la resistencia. Cuanto mayor es la resistencia, más lento es el flujo. Hay tres factores importantes:^{6,8-10}

- 1. Diámetro de los bronquiólos:** a mayor diámetro, menor resistencia (ley de Charles). El aumento del diámetro de un bronquio o bronquiólo es la broncodilatación; su reducción es la broncoconstricción. La adrenalina y los nervios simpáticos estimulan la broncodilatación y aumentan el flujo de aire. La histamina, los nervios parasimpáticos (acetilcolina), el aire frío y los irritantes químicos son factores que conducen a la broncoconstricción.
- 2. Distensibilidad pulmonar:** facilidad con la que se expanden los pulmones, es decir, el cambio en el volumen pulmonar en relación con determinado cambio de presión. Depende de la elasticidad del parénquima pulmonar. Se ve reducida por neumopatías degenerativas (como la tuberculosis), en las que los pulmones se vuelven rígidos por la presencia de tejido cicatricial.
- 3. Tensión superficial alveolar:** los alvéolos están relativamente secos, pero tienen una delgada película de agua sobre el epitelio, necesaria para el intercambio gaseoso, pero que puede provocar que el saco alveolar colapse. Esto se evita por el surfactante pulmonar, que reduce la tensión superficial producida por el agua y evita el colapso. La importancia de este surfactante es muy evidente cuando falta, como en los bebés prematuros, y hace que sufran IR neonatal.

Control neurológico de la respiración. No se han encontrado células marcapasos (como en el corazón) para la respiración, y el mecanismo exacto se desconoce, pero se sabe que depende de estímulos repetitivos del encéfalo. Hay tres pares de centros respiratorios que controlan el ciclo automático e inconsciente de la respiración; se encuentran en la formación reticular del bulbo raquídeo y la protuberancia. El grupo respiratorio ventral genera el ritmo de la respiración. Su información va a un centro integrador espinal que lleva los nervios intercostales y frénicos a los músculos intercostales y al diafragma. El grupo respiratorio dorsal es un centro integrador que procesa información de varias fuentes y luego envía señales al grupo respiratorio ventral para que ajuste el

ritmo. El grupo respiratorio dorsal obtiene información de los centros encefálicos más elevados que intervienen en la influencia voluntaria y emocional sobre la respiración, a partir del grupo respiratorio pontino y del área quimiosensitiva del bulbo raquídeo y de receptores periféricos y de estiramiento por vía de los nervios vagos y glosofaríngeos. Información adicional que proviene de los centros nerviosos más altos va a los centros de integración espinales, que controlan los músculos accesorios de la respiración^{4,5-7} (fig. 36-1).

El control voluntario de la respiración es importante para cantar, hablar, bañarse, etc. Este control se origina en la corteza motora del lóbulo frontal del cerebro. Hay

límites para el control voluntario, como los niños que suelen amenazar con contener la respiración hasta morir, pero es imposible hacerlo. Al contener la respiración se acumula CO_2 en la sangre hasta que alcanza un punto, cuando los controles automáticos superan a la voluntad propia.⁵⁻⁷

VÍAS AÉREAS

Están constituidas por las vías aéreas superiores, la tráquea, los bronquios y los bronquiólos terminales, capaces de conducir el gas rápida y uniformemente desde el medio ambiente hasta el compartimento alveolar, donde el intercambio gaseoso puede ocurrir.^{2,4}

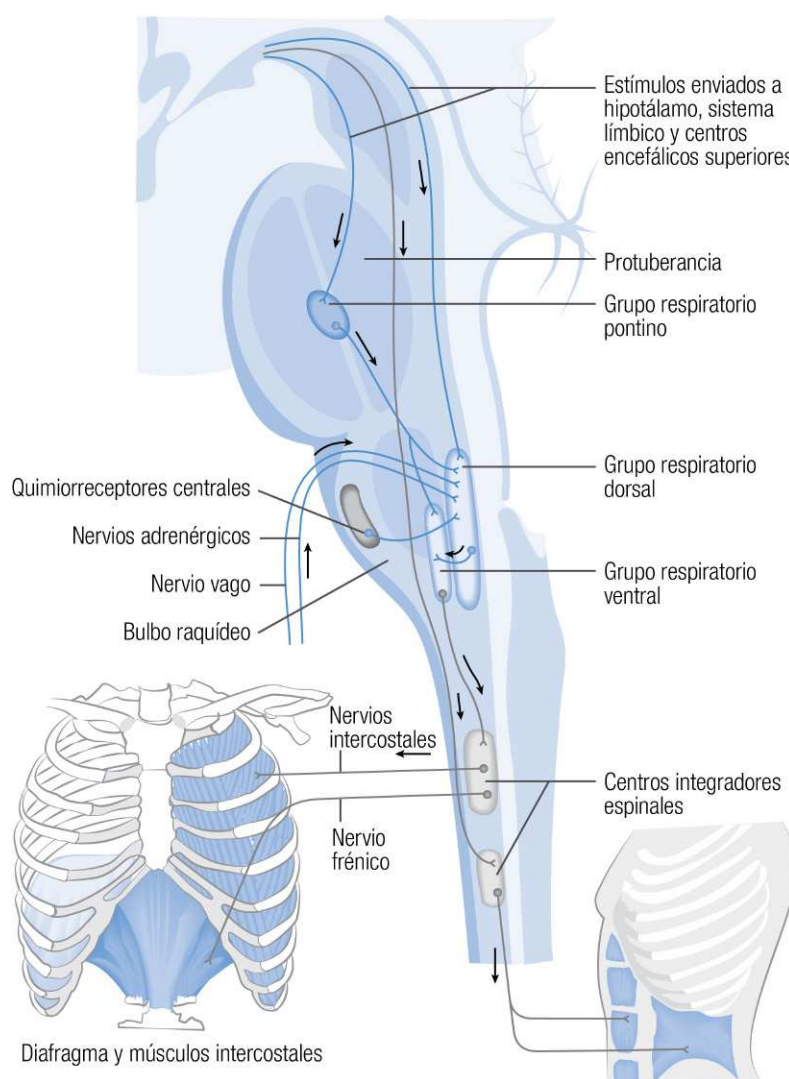


FIGURA 36-1

Centros de control respiratorio en el sistema nervioso central. El grupo ventral actúa como marcapasos y genera el ritmo a través de los nervios intercostales, frénicos y del diafragma. El grupo dorsal es de tipo integrador, procesa las señales procedentes de varias fuentes y luego envía señales al grupo ventral para ajustar el ritmo. El grupo dorsal está influenciado por las emociones y la conciencia desde el grupo pontino. Desde los centros superiores se envía información adicional a los centros de integración espinal, que controlan los músculos accesorios de la respiración, como los abdominales.

UNIDADES ALVEOLARES

Este sistema se encuentra constituido por los bronquiolos respiratorios, conductos alveolares y alvéolos, que nos proporcionan un área suficiente para realizar un intercambio gaseoso rápido y eficiente; además, cuentan con la elasticidad suficiente para expandirse en la inspiración y generar la presión de retroceso adecuada para vaciar el pulmón pasivamente durante la espiración.²

RED VASCULAR

Está constituida por una red de conductos capaces de transportar gases disueltos hacia y desde los órganos que funcionan en todas partes del cuerpo, y consiste en la red pulmonar capilar, asociada íntimamente con las unidades alveolares, pero distinta tanto en la estructura como en lo que concierne a los tipos de las enfermedades que pueden cambiar su función normal.^{2,3}

En consecuencia, la disfunción de uno o más de estos componentes esenciales acarrea insuficiencia de este sistema integrado, y se evidencia clínicamente IR.

Intercambio de gases

El transporte de O_2 es el producto del gasto cardíaco y de la cantidad de dicho gas contenido en la sangre. En la sangre, más del 97% de las moléculas de O_2 están ligadas de forma reversible con la Hb, y la cantidad disuelta es una fracción mínima del total, aunque sea la que determine la presión parcial del gas en la sangre. La mayoría del O_2 va unido al hierro de la Hb y forma oxihemoglobina. La relación entre la PaO_2 y la cantidad de la misma combinada con la Hb viene descrita por la curva de disociación de la Hb^{6,7,9} (fig. 36-2).

Podemos observar que, cuando la PaO_2 baja de 60 mmHg, la cantidad contenida por la sangre se reduce considerablemente; sin embargo, cuando la presión parcial está por encima de dicha cifra, solo se consiguen pequeños incrementos del contenido de O_2 . Como medida de esta afinidad se utiliza la denominada «P50» o cifra de PaO_2 necesaria para saturar la Hb en un 50%. En condiciones normales, su valor oscila entre 26-28 mmHg. Si la curva se desplaza hacia la derecha, es decir, si la P50 aumenta, la afinidad de la Hb para el O_2 disminuye. El fenómeno contrario se produce si la curva de disociación se desplaza hacia la izquierda (P50 disminuye).⁴⁻⁷

La disminución del pH plasmático o el aumento de la $PaCO_2$, de la concentración intraeritrocitaria de 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) o de la temperatura provocan un incremento de la P50, con lo que disminuye la afinidad de la Hb por el O_2 y se facilita su liberación a los tejidos. La alcalosis, la hipocapnia, la hipotermia y/o la disminución del 2,3-DPG tienen un efecto contrario.⁶

Si conocemos la PaO_2 podemos calcular el contenido arterial de O_2 (CaO_2) utilizando la siguiente fórmula: $CaO_2 = (1,36 \times Hb \times SO_2) + (0,003 \times PaO_2)$.

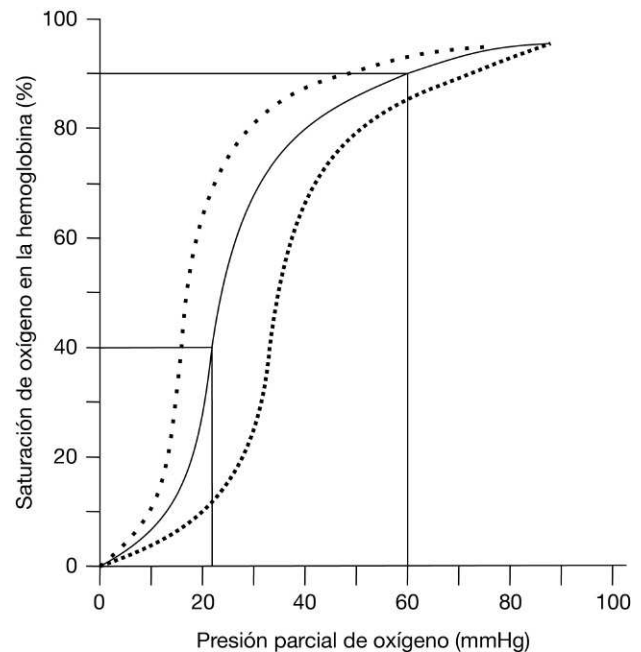


FIGURA 36-2

Curva de disociación de la hemoglobina. En el eje x está la PaO_2 en el plasma, y en el eje y, el porcentaje de SO_2 . En condiciones normales, con una PaO_2 superior a 60 mmHg se alcanzan valores de SO_2 superiores al 90% que garantizan una adecuada oxigenación tisular. Diversos factores, como la temperatura, el pH y la concentración de 2,3-difosfoglicerato, pueden desplazar a la derecha o a la izquierda esta curva, de manera que, para una misma PaO_2 , la SO_2 aumente o disminuya.

Respecto al CO_2 , una proporción significativa de moléculas de la sangre venosa sistémica también están ligadas reversiblemente con la Hb. Sin embargo, la mayor parte de las moléculas o están disueltas en solución o están involucradas en el equilibrio ácido carbónico-bicarbonato: $CO_2 + H_2O \rightleftharpoons H_2CO_3 \rightleftharpoons H + HCO_3^-$.

Este equilibrio explica las relaciones entre la $PaCO_2$ (reflejada en el número de moléculas de CO_2 disueltas) y el pH sanguíneo (una expresión logarítmica de la concentración de H^+). La elevación de la presión parcial de CO_2 disuelta desvía este equilibrio hacia la derecha e incrementa la concentración de H^+ , disminuyendo el pH; al igual que el O_2 , el CO_2 alcanza un equilibrio instantáneo con el ácido carbónico-bicarbonato y la carboxihemoglobina.^{6,10}

La igualdad local entre ventilación (V) y perfusión (Q) alveolar es el determinante principal del intercambio gaseoso. La distribución de la ventilación alveolar en relación con el flujo sanguíneo (equilibrio V/Q) optimiza la eliminación de CO_2 .

Las relaciones entre la ventilación y el flujo sanguíneo se muestran de forma esquemática en la figura 36-3.

En el centro, la ventilación y el flujo sanguíneo son uniformes (intercambio ideal del gas), por lo que no hay diferencias de PO_2 alveoloarterial. En las restantes

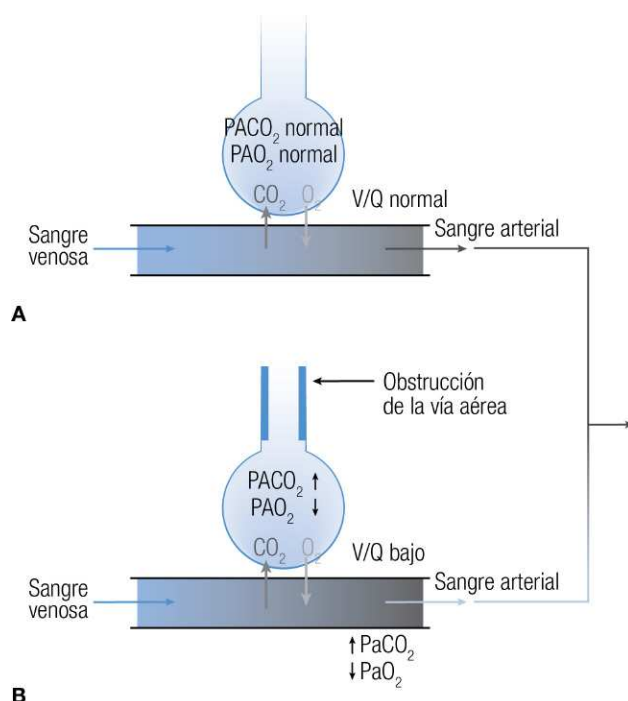


FIGURA 36-3

Difusión de gases entre el alvéolo y el capilar. **A.** En circunstancias normales, el CO_2 pasa al alvéolo desde el capilar, y el O_2 pasa del alvéolo al capilar, oxigenando adecuadamente la sangre. **B.** En caso de obstrucción de la vía aérea, la PaO_2 baja y la PaCO_2 se eleva, con un índice V/Q bajo, lo que provoca mala oxigenación sanguínea, con la PaO_2 baja y la PaCO_2 alta. Esto provoca el efecto *shunt*, que se caracteriza porque existen zonas pulmonares sin la adecuada ventilación (**B**), pero con perfusión mantenida. En esta zona no se realiza intercambio gaseoso y la sangre no se oxigenará adecuadamente, y al mezclarse con sangre de las zonas sanas del pulmón, se producirá una mezcla de sangre pobre en O_2 (hipoxemia) y más rica en CO_2 (la sangre de **A** se mezcla con la de **B**).

condiciones existirán diversas alteraciones en la relación V/Q . Sin embargo, el intercambio de gas no es perfecto, aun en el pulmón humano normal. Normalmente es más baja la ventilación alveolar que el flujo sanguíneo, y la relación V/Q global en el pulmón es de 0,8. Las zonas pulmonares bajas reciben mayor ventilación y flujo sanguíneo que las zonas superiores. Sin embargo, el gradiente gravitacional es mayor para la perfusión. Por lo tanto, las zonas pulmonares inferiores tienen por término medio una relación V/Q relativamente más baja, mientras que en las superiores es relativamente más alta. Además, los valores normales para la PaO_2 , pero no para la PaCO_2 , cambian de forma considerable con la edad, y ambos están influenciados por la altitud.⁶⁻⁹

FISIOPATOLOGÍA

La IR es un síndrome multicausal y está determinada por fallo en las funciones del sistema respiratorio. Como su función principal es el intercambio gaseoso entre la sangre y el aire ambiente, la IR se determina por fallo en este intercambio, es decir, fallo en la eliminación de

CO_2 y/o de la oxigenación (entrada de O_2). Estos dos parámetros —eliminación de CO_2 y oxigenación— se determinan mediante la gasometría en sangre arterial de la presión parcial de CO_2 (PaCO_2 , expresada en mmHg) y la presión parcial de O_2 (PaO_2 , también expresada en mmHg). Las causas que pueden producir IR son muy numerosas y pueden afectar a cualquier estructura del sistema respiratorio.⁶⁻¹⁰

La eliminación de CO_2 está estrechamente relacionada con la ventilación (volumen de aire efectivo alveolar) y se determina mediante la PaCO_2 , mientras que la oxigenación tiene relación con la ventilación, la difusión y la perfusión, y se mide a partir de la PaO_2 . Ambos parámetros se determinan mediante la gasometría en la sangre arterial. Actualmente, la oxigenación también puede valorarse de manera rápida y sencilla mediante la pulsioximetría.⁹

Por lo tanto, la IR se puede producir por:

- **Fallo del intercambiador:** que producirá IR hipoxémica con normocapnia o hipocapnia.¹⁰
- **Alteración de la bomba o fuente:** IR producida porque lleva a hipercapnia e hipoxemia, en que esencialmente existe alteración de la ventilación.
- **Mixta:** producida porque pueden existir fallos en que están alterados ambos sistemas.

Aunque a primera vista la IR y la IV pueden parecer iguales, no es así. La IV se define como la dificultad para la adecuada ventilación alveolar; no presupone necesariamente alteración en la oxigenación sanguínea, ya que en estadios iniciales se activan mecanismos adaptativos, como el mayor trabajo respiratorio por parte de las zonas pulmonares no afectadas. Sin embargo, conforme el proceso causal progresa, la IV terminará causando IR. Hay dos tipos de IV:⁶⁻¹¹

1. **IV obstructiva (IVO):** se caracteriza por obstrucción total o parcial de la vía aérea en cualquiera de sus niveles. El volumen espiratorio máximo en el primer segundo está disminuido y, en menor medida, la capacidad vital forzada.
2. **IV restrictiva (IVR):** está condicionada por disminución en el número total de unidades alveolares funcionantes, por dificultades para la adecuada expansión torácica (deformidades del tórax óseo o de la musculatura respiratoria) o por la sustitución del tejido pulmonar normal por tejido fibrótico (fibrosis pulmonar). En las enfermedades restrictivas están disminuidos de forma similar el volumen espiratorio forzado y la capacidad vital forzada.

La IR manifiesta el fracaso global del aparato respiratorio en el desempeño de su función primordial: el intercambio gaseoso y la adecuada oxigenación sanguínea. La consecuencia es la hipoxemia (descenso de la PaO_2), que puede o no asociarse con hipercapnia (aumento de la $\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg). Puede estar causada por una gran variedad de patologías, tanto pulmonares como

extrapulmonares, que alteran el intercambio gaseoso por alguno de los siguientes mecanismos:

1. Alteración en la ventilación alveolar (hipoventilación alveolar).
2. Alteración de la relación V/Q.
3. Alteración de la difusión alveolocapilar.

Clasificación

Podemos clasificar la IR de varias formas (cuadro 36-2), que se indican a continuación.

SEGÚN LA EVOLUCIÓN

Se tiene en cuenta la historia clínica, valorando signos y síntomas clínicos de agudeza o cronicidad, así como las respuestas bioquímicas y hematológicas a la IR, como la retención de bicarbonato (HCO_3^-) o la presencia de poliglobulia (exceso de eritrocitos). Se subdivide en:^{2,6-8}

- **IR aguda:** se instaura en un corto período de tiempo, en minutos, horas o días, sin que haya mecanismos de adaptación manifiestos.
- **IR crónica:** se instaura en días o más tiempo y puede ser el período final de muchas patologías, tanto pulmonares como extrapulmonares. Ya hay evidencia de mecanismos adaptativos.
- **IR crónica agudizada:** se establece en pacientes con IR crónica que sufren descompensaciones agudas de su enfermedad base y que hacen que empeore el intercambio gaseoso.

SEGÚN EL MECANISMO FISIOPATOLÓGICO

Se reconocen las IR debidas a las siguientes causas:⁶

- **Disminución de la fracción inspiratoria de O_2 (FiO_2):** situaciones en las que la presión barométrica o el aporte de O_2 disminuye. Se producen una

disminución en la cantidad de O_2 inspirado y secundariamente se reducirá la presión alveolar de O_2 (PAO_2), así como la PaO_2 , manteniéndose el gradiente alveoloarterial de O_2 . Esto lo vemos en las grandes alturas o en la inspiración de mezclas gaseosas con concentraciones reducidas de O_2 . Se corrige con incremento de la FiO_2 .

- **Hipoventilación alveolar:** en las patologías en las que falla la bomba ventilatoria, la hipoventilación ocasiona que disminuya la PAO_2 y la PaO_2 , con retención de CO_2 secundaria, como ocurre en alteraciones del SNC, enfermedades neuromusculares y alteraciones de la caja torácica. En este caso, el O_2 suplementario no corrige la IR, por lo que es imperativo tomar acciones para mejorar la función ventilatoria.
- **Alteración de la difusión (V/Q):** los procesos en los que se incrementa la separación física del gas y la sangre dificultan la difusión entre ambos, como ocurre en el engrosamiento de la membrana alveolocapilar, como neuropatías intersticiales difusas, o por acortamiento del tiempo de tránsito de los hematíes por capilares, como en el enfisema pulmonar con pérdida del lecho capilar, lo que podremos corregir parcialmente incrementando la FiO_2 .
- **Alteración de la relación V/Q:** es el mecanismo más frecuente de causa de hipoxemia. Las unidades pulmonares mal ventiladas en relación con su perfusión determinan la desaturación, aunque este efecto depende en parte del contenido de O_2 en la sangre mixta venosa. Un menor contenido en O_2 empeora la hipoxemia. Las causas más frecuentes son los trastornos que determinan la existencia de unidades pulmonares mal ventiladas (obstrucción de la vía aérea, atelectasias, consolidación o edema de origen cardiogénico o no pulmonar, que deriva la sangre de las zonas mal ventiladas a otras, determina el grado en el cual la reducción en la ventilación contribuye a la hipoxemia). Como la sangre capilar que abandona las zonas bien ventiladas está ya saturada de O_2 , la hiperventilación con incremento de la PaO_2 no compensa por completo la desproporción V/Q. Sin embargo, la administración suplementaria de O_2 hace desaparecer la hipoxemia asociada a la desproporción V/Q, a la hipoventilación o a alteraciones en la difusión, porque aumenta lo suficiente la PaO_2 , incluso de las zonas mal ventiladas, para permitir la saturación completa de la Hb. Cuando los pacientes respiran O_2 al 100%, solo los alvéolos completamente no ventilados (unidades de cortocircuito) contribuyen a la hipoxemia.
- **Efecto de shunt o cortocircuito izquierda-derecha:** se conoce como cortocircuito o *shunt* cuando parte de la sangre venosa llega al sistema arterial sin pasar a través de regiones ventiladas del pulmón. Puede ser anatómico o fisiológico; intracardiaco, como en las cardiopatías congénitas derecha-izquierda, o deberse al paso de sangre por unos vasos anómalos dentro del pulmón (p. ej., fistulas arteriovenosas pulmonares). Las causas más frecuentes son las enfermedades

CUADRO 36-2 CLASIFICACIÓN DE LA INSUFICIENCIA RESPIRATORIA

Según su evolución

Aguda
Crónica
Crónica agudizada

Según su fisiopatología

Disminución de la fracción inspiratoria de O_2
Hipoventilación alveolar
Alteración en la difusión
Alteración en la relación V/Q
Efecto *shunt*

Según su gasometría

Tipo I: hipoxémica
Tipo II: hipercápica
Tipo III: perioperatoria
Tipo IV: choque o hipoperfusión

pulmonares que alteran el cociente V/Q regional, con desaparición total o prácticamente total de la ventilación regional.

La mezcla de sangre venosa anómalamente desaturada con sangre arterial reduce la PaO_2 en los pacientes con enfermedades pulmonares y alteraciones en el intercambio gaseoso pulmonar. La saturación de O_2 en la sangre venosa mixta (Sv-O_2) está influida directamente por cualquier desequilibrio entre el consumo y el aporte de O_2 . Por tanto, una anemia no compensada con un incremento en el gasto cardíaco o un gasto cardíaco que no satisface las necesidades metabólicas pueden producir una disminución de Sv-O_2 y PaO_2 , incluso aunque no se produzcan cambios en la patología pulmonar (figs. 36-4 y 36-5).¹¹⁻¹⁹

SEGÚN LAS CARACTERÍSTICAS GASOMÉTRICAS

En la IR es necesario medir los gases arteriales para documentar, especificar y cuantificar esta disfunción, ya que, en una gasometría arterial, la PaO_2 nos da información sobre la oxigenación arterial y tisular; para presiones parciales de O_2 inferiores de 60 mmHg, la saturación de la Hb (SO_2) cae a valores muy por debajo del 90%, lo que afecta a la adecuada oxigenación de los tejidos. La PaCO_2 depende de la producción y de la eliminación del CO_2 , que se relaciona inversamente con la ventilación alveolar. El pH y el HCO_3^- nos permiten establecer el grado de la compensación renal de los trastornos respiratorios; de esta forma, la presencia de HCO_3^- elevado nos permitirá discriminar una IR crónica de una aguda.^{9,10}

En una gasometría arterial, las variables medidas son las siguientes:

- PaO_2 :
 - 60-80 mmHg: hipoxemia arterial.
 - < 60 mmHg: IR.
- PaCO_2 :
 - < 35 mmHg: hipocapnia (hiperventilación alveolar).
 - 45 mmHg: hipercapnia (hipoventilación alveolar). La presencia de hipercapnia o hipocapnia puede acompañarse o no de acidosis o alcalosis respiratorias, que deben diferenciarse de la acidemia (aumento de la concentración de iones hidrógeno en la sangre) y de la alcalemia (disminución de la concentración de iones de hidrógeno en la sangre), respectivamente.
- pH:
 - < 7,35: acidosis (retención de CO_2).
 - > 7,45: alcalosis (mayor eliminación de CO_2).

El gradiente alveoloarterial de O_2 es un excelente indicador de la eficacia del parénquima pulmonar en el intercambio gaseoso y es muy útil para complementar el diagnóstico gasométrico. Partimos de la ventilación alveolar:

$$\text{PAO}_2 = [(PB - 47) \times \text{FiO}_2] - (\text{PACO}_2 / R) = 149 - \text{PaCO}_2$$

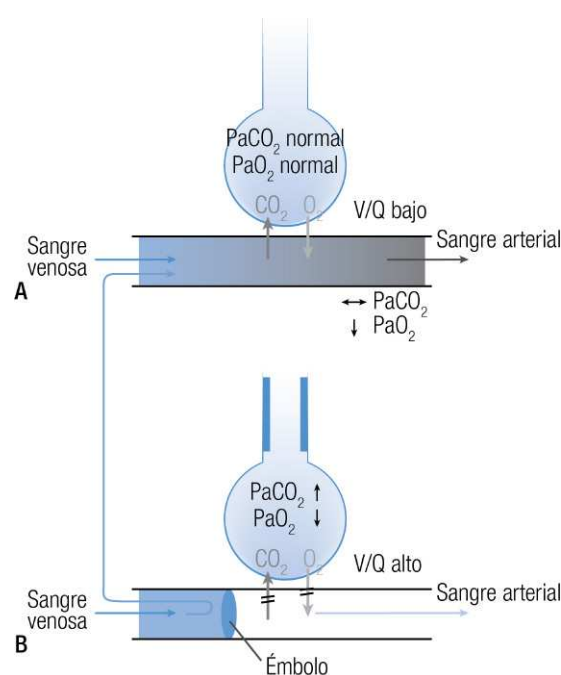


FIGURA 36-4

Efecto de espacio muerto. En esta situación, la perfusión de una zona alveolar está anulada (por el émbolo), mientras que la ventilación se mantiene constante. No habrá mezcla venosa, pero la zona afectada provoca sobrecarga de sangre en las zonas no afectadas, lo que condiciona mala oxigenación, con la consecuente hipoxia.

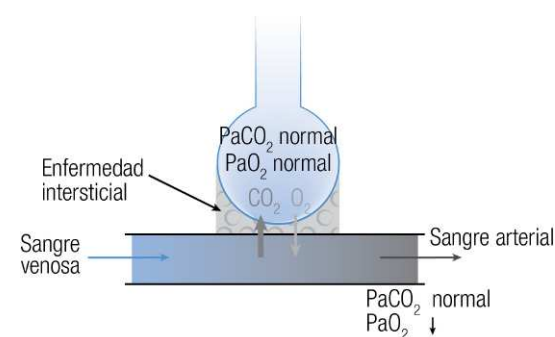


FIGURA 36-5

En las enfermedades que afectan al intersticio pulmonar se engrosa la membrana alveolocapilar, lo que genera dificultad para el intercambio gaseoso. El CO_2 difunde mucho mejor que el O_2 , por lo que predomina hipoxemia con normocapnia.

donde PAO_2 es la media de la presión alveolar de O_2 ; FiO_2 , la concentración fraccional de O_2 en el gas inspirado; PB, la presión barométrica; PH_2O , la presión del vapor de agua a 37 °C (usualmente se asume en 47 mmHg); PACO_2 , la medida de la presión parcial alveolar de CO_2 (se asume que debe ser igual a la PaCO_2), y R, el índice de intercambio respiratorio o cociente respiratorio (0,8).^{2-4,7,9}

Y concluimos con la siguiente ecuación:

$$\text{Gradiente alveoloarterial} = \text{PAO}_2 - \text{PaO}_2 = 15 - 20 \text{ mmHg}$$

Insuficiencia respiratoria de tipo I

Llamada también «oxigenatoria» o «hipoxémica», se define por hipoxemia con PaCO_2 normal o baja y gradiente alveoloarterial de O_2 incrementado ($> 20 \text{ mmHg}$). Entonces, deberemos buscar la causa de la IR en el parénquima pulmonar o en el lecho pulmonar. Constituye el tipo más habitual de IR. Las causas más frecuentes las vemos en el [cuadro 36-3](#). Se han descrito otros dos tipos de IR que por su importancia clínica y su mecanismo fisiopatológico se considera necesario clasificar como un tipo separado.

Insuficiencia respiratoria de tipo II

Denominada asimismo «ventilatoria» o «hipercápica», se caracteriza por hipoxemia con PaCO_2 elevada y gradiente alveoloarterial de O_2 normal ($< 20 \text{ mmHg}$). Podemos decir que el pulmón es intrínsecamente sano y que la causa de IR se localiza fuera del pulmón, por lo que tendremos que pensar en otras enfermedades. En estos casos debemos considerar la necesidad de ventilación asistida y no limitarnos tan solo a la administración de O_2 . Las causas más frecuentes las vemos en el [cuadro 36-4](#). Se

CUADRO 36-4 CAUSAS DE INSUFICIENCIA RESPIRATORIA DE TIPO II

Enfermedad pulmonar previa

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Fiebre y sepsis
Asma muy grave
Fibrosis quística
Fibrosis pulmonar
Escoliosis

Pulmones normales

Disminución de la ventilación:

- Sistema nervioso central
- Lesión medular
- Guillain-Barré
- Botulismo
- Miastenia
- Esclerosis lateral
- Polimiositis
- Distrofias musculares
- Patología torácica
- Anomalías metabólicas: mixedema, hipopotasemia

han descrito otros dos tipos de IR que por su importancia clínica y su mecanismo fisiopatológico se considera necesario clasificar como un tipo separado.

Insuficiencia respiratoria de tipo III

Denominada también «perioperatoria». En ella se asocia un aumento del volumen crítico de cierre, como ocurre en el paciente anciano con una disminución de la capacidad vital (limitación de la expansión torácica por obesidad marcada, dolor, íleo, cirugía toracoabdominal mayor, drogas, trastornos electrolíticos, etc.).

Insuficiencia respiratoria de tipo IV

Asociada a choque o hipoperfusión, en ella hay una disminución de la entrega de O_2 y disponibilidad de energía a los músculos respiratorios, y un incremento en la extracción tisular de O_2 con una marcada reducción de la PaCO_2 .

Mecanismos adaptativos a la insuficiencia respiratoria

Como se dijo antes, la IR de cualquier causa conduce a hipoxemia con o sin hipercapnia. Como respuesta, el organismo pone en marcha diversos mecanismos adaptativos que intentan mantener la oxigenación de los tejidos, entre los que destacan:^{6,7,12-14}

- **Hiperventilación:** tanto la hipoxemia como la hipercapnia, mediante receptores centrales y periféricos, estimulan el centro respiratorio, que aumentará la frecuencia respiratoria para mejorar la oxigenación. La frecuencia respiratoria es uno de los signos más fiables para establecer la gravedad de la IR, sobre todo si es agu-

CUADRO 36-3 CAUSAS DE INSUFICIENCIA RESPIRATORIA DE TIPO I

Shunt o cortocircuito

Infarto agudo de miocardio
Insuficiencia ventricular izquierda
Insuficiencia mitral
Estenosis mitral
Disfunción sistólica
Sepsis
Aspiración
Traumatismos
Pancreatitis
Reacción a medicamentos
Ahogamiento
Neumonía
Lesión por reperfusión
Lesión por inhalación
Grandes altitudes
Reexpansión pulmonar

Desequilibrio V/Q

Obstructivas: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma
Inflamación intersticial
Obstrucción vascular (embolismo pulmonar)
Disminución de la fracción inspiratoria de O_2 inspirada
Grandes altitudes
Inhalación de gases tóxicos
Anemia

da. Puede llegar incluso a la utilización de los músculos respiratorios accesorios, que se evidencia con tiraje intercostal, aleteo nasal y disociación toracoabdominal.

- **Aumento del gasto cardíaco:** la estimulación de los centros respiratorios por la hipoxemia e hipercapnia genera impulsos a los centros de control cardiovascular y mayor actividad simpática, lo que aumenta la frecuencia cardíaca para aumentar la cantidad de O_2 por unidad de tiempo que llega a los tejidos.
- **Poliglobulia:** la hipoxia mantenida (crónica) es el estímulo más importante en la síntesis de eritropoyetina renal. La poliglobulia (aumento en el número de eritrocitos) aumenta la capacidad de transporte de O_2 por la sangre.
- **Aumento de la capacidad de cesión de O_2 por la Hb a los tejidos:** la hipoxia tisular provoca la generación de energía por la vía anaeróbica y, por lo tanto, acidosis láctica, que aumenta el pH (acidosis). Este hecho produce desplazamiento hacia la derecha de la curva de disociación de la Hb. La acidosis también favorece, dentro del eritrocito, la producción de 2,3-DPG, que produce el mismo efecto en la Hb. Ambas condiciones facilitan la liberación de mayor cantidad de O_2 de la Hb a los tejidos.

Hipercapnia y cianosis

En casos graves de IR, además de la hipoxemia, puede elevarse la $PaCO_2$ (hipercapnia). La consecuencia directa de la hipercapnia es la elevación de hidrogeniones (H^+) en el interior del eritrocito al unirse el CO_2 con agua y formar ácido carbónico.¹¹

Como ya se dijo antes, la acidosis aumenta la liberación de O_2 de la Hb a los tejidos, por lo que aumenta la proporción de Hb desoxigenada o reducida (que tiene un color más violáceo). Cuando la Hb reducida supera los 5 g/100 ml de sangre arterial, se produce la cianosis, que es un signo clínico consistente en la coloración azul-verdosa de la piel y las mucosas. Es un signo de gravedad.

Otras consecuencias de la hipercapnia son:^{6,9,13-19}

- **SNC:** el CO_2 es un potente vasodilatador y aumenta el flujo sanguíneo cerebral, lo que provoca cierto grado de hipertensión intracraneal y, por lo tanto, cefalea. Si la concentración aumenta más, puede producir disminución progresiva del estado de conciencia, como estupor y coma.
- **Centro respiratorio:** además de ser un potente estímulo del centro respiratorio, la hipercapnia, a la larga, provoca insensibilidad de estos centros al CO_2 .
- **Aparato cardiovascular:** a nivel circulatorio, la hipercapnia deprime la contractilidad del miocardio y dilata las arteriolas periféricas. En contraste, produce vasoconstricción en las arteriolas pulmonares.

El *cor pulmonale* (insuficiencia cardíaca derecha secundaria a patología pulmonar) constituye una complicación de muchas enfermedades respiratorias de larga evolución.

Como ya se ha mencionado, tanto la hipercapnia como la hipoxia tienen un importante efecto vasoconstrictor sobre las arterias pulmonares, que se traduce en aumento de la presión arterial pulmonar (reflejo de Von Euler). Si esta hipertensión es mantenida, ocasiona disfunción ventricular derecha y, finalmente, insuficiencia cardíaca derecha. De las muchas enfermedades que pueden provocar *cor pulmonale*, la que lo produce con mayor frecuencia es la NOC, que se estudia en el capítulo 38.

RESUMEN

La IR se define como el síndrome de instalación aguda, crónica o crónica agudizada, que es incapaz de mantener en rangos de normalidad las presiones parciales de O_2 y CO_2 en la sangre arterial, es decir, hipoxia e hipercapnia, respectivamente. Sus causas pueden ser variadas y seguir alguno de los mecanismos fisiopatológicos siguientes: hipoventilación, alteraciones en la difusión, desequilibrio en la relación V/Q, y cortocircuitos intrapulmonares (*shunt*) y mixtos.

Cualquier mecanismo que siga la IR puede cursar con hipoxemia ($PaO_2 < 60$ mmHg) o con hipercapnia ($PaCO_2 > 50$ mmHg). A estas formas se les suele llamar, en el primer caso, «IR de tipo I» o «hipoxémica», y, en el segundo, «IR de tipo II» o «hipercápica». Al analizar cada una por separado, la PaO_2 baja causa hipoxia tisular, que se manifiesta como cianosis en piel y mucosas; asimismo, se generan impulsos simpáticos que aumentan la frecuencia y el gasto cardíaco, elevando la presión arterial, por una parte; por otra, la piel está fría y sudorosa por vasoconstricción, así como en la circulación esplácnica, con redistribución del flujo sanguíneo por vasodilatación en las arteriolas cerebrales, el hígado y el corazón.

La hipoxia tisular crónica estimula la producción de 2,3-difosfoglicerato y eritropoyetina; el primero desvía la curva de disociación de la Hb a la derecha para facilitar la liberación del O_2 , y la segunda incrementa la cantidad de eritrocitos circulantes con el propósito de transportar mejor el escaso O_2 arterial hacia los tejidos. La hipoxia también actúa como potente estimulante de quimiorreceptores, aumentando la frecuencia respiratoria, por una parte, y por otra, provocando acidosis por la utilización de la vía anaerobia para generar ATP. Por último, la hipoxia en el SNC genera grados variables de excitación, confusión y letargo, que pueden llegar al coma.

La hipercapnia también contribuye al estímulo simpático; asimismo, produce vasodilatación cerebral, que favorece el edema cerebral, e hipertensión intracraneal, lo que se manifiesta como cefalea y edema de papila (en el ojo). Además, genera vasodilatación arteriolar pulmonar y eleva la presión arterial pulmonar.

Tanto la hipoxia como la hipercapnia contribuyen a la acidosis, una metabólica y otra respiratoria, con el consecuente descenso del pH arterial.

CASO CLÍNICO

Paciente de 69 años, con antecedente de tabaquismo hasta hace 6 años, fumador de una cajetilla/día durante más de 30 años (30 paquetes/años), con diagnóstico de EPOC, en tratamiento con broncodilatadores (β -estimulantes de acción prolongada más esteroides inhalatorios y anticolinérgicos de acción prolongada). Ingresa con historia de varios días de tos con escasa expectoración, disnea progresiva, sin fiebre.

En la exploración física se observa un paciente disneico; taquicárdico (110 latidos/min), taquipneico (32 respiraciones/min), normotenso, con cianosis de los lechos subungueales positiva y venas yugulares planas. En la exploración pulmonar se auscultan espiración prolongada, sibilancias difusas, disminución difusa del murmullo pulmonar, sin crepitantes. Hemograma: 13.500 leucocitos; dos baciliformes; antígeno de superficie de la hepatitis (VHS), 35 UI; proteína C reactiva,

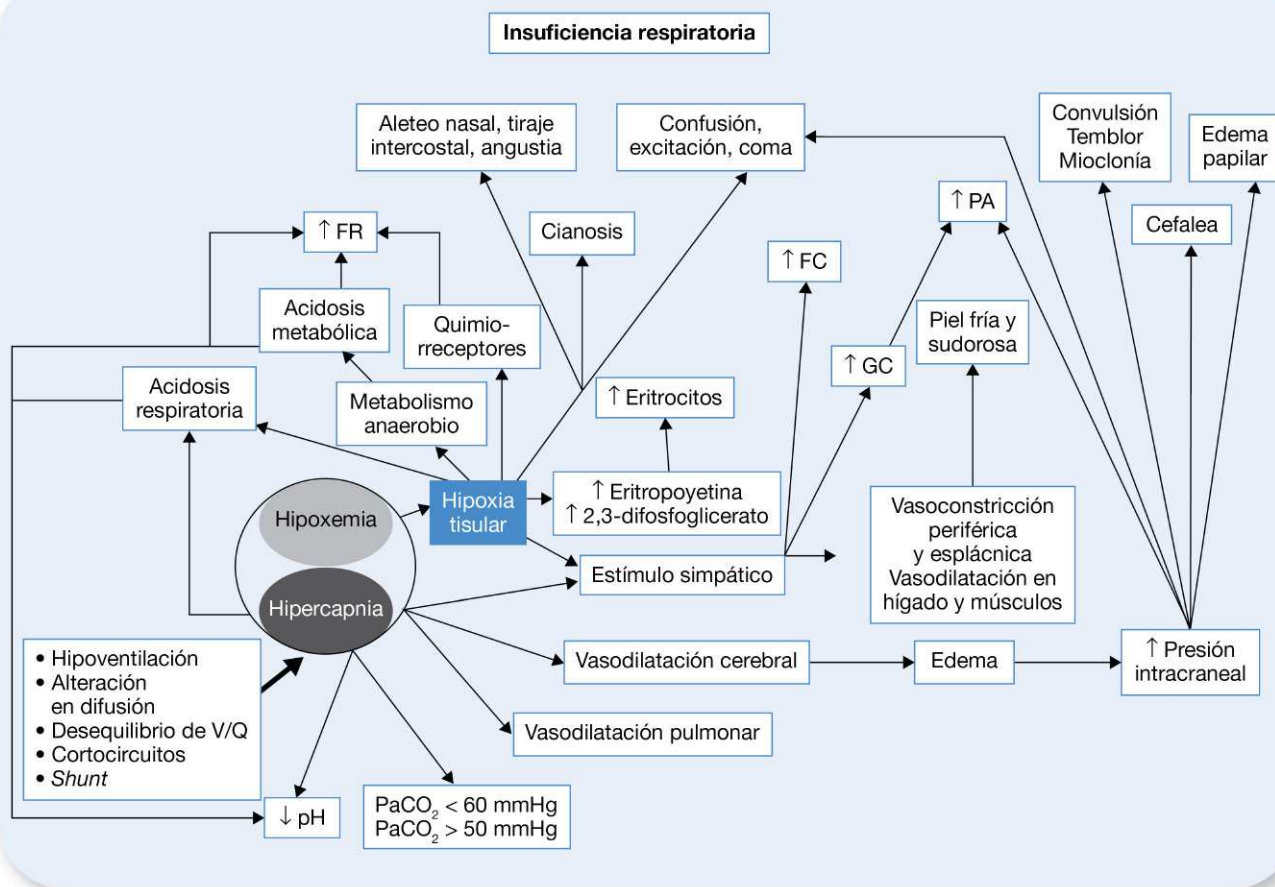
5,10 mg/dl. Gases: PaO_2 , 50 mmHg; PaCO_2 , 52 mmHg; pH, 7,412; exceso de bases, 6,4, indicativo de IR hipoxémica e hipercápnica; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 = 238$ mmHg.

Se inician nebulizaciones con asociación de ipratropio y fenoterol, esteroides sistémicos, fisioterapia respiratoria y mascarilla de O_2 al 30%.

Gases de control: PaO_2 , 93 mmHg; PaCO_2 , 50 mmHg; pH, 7,43; BE, +10 = corrección de PaO_2 con aporte de O_2 con mejoría de la alteración de la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, $93/0,3 = 310$.

En suma, es un paciente que padece EPOC reagudizada. La radiografía no muestra neumonía. Gases con IR hipoxémica e hipercápnica, con mejoría importante con el aporte de O_2 , lo que demuestra la existencia de alteración de V/Q. Por las alteraciones propias de la EPOC, obstrucción bronquial, secreciones y alteración vascular.

392



MAPA CONCEPTUAL

Fisiopatología de la insuficiencia respiratoria.

Bibliografía

1. González Mangado N, Aguarón Pérez J, Pimentel Leal M, Quintano Jiménez JA. Guía de Buena Práctica Clínica en Insuficiencia Respiratoria. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo-Organización Médica Colegial de España; 2011.
2. Gutiérrez Muñoz FR. Insuficiencia respiratoria aguda. *Acta Med Per* 2010;27(4):286-97.
3. Mc Lean B, Zimmerman JL. Diagnóstico y manejo de la insuficiencia respiratoria. En: Society of Critical Care Medicine, ed. Apoyo fundamental de cuidados críticos. 4.ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica AWE; 2007. p. 167-71.
4. West JB. Fisiología Respiratoria. Fundamentos. 9.ª ed. Filadelfia: Lippincott; 2012.
5. Cristancho Gómez W. Fundamentos de fisioterapia respiratoria y ventilación mecánica. 3.ª ed. Bogotá: Manual Moderno; 2015.
6. Pastrana Delgado J, García-Casola G. Insuficiencia ventilatoria e insuficiencia respiratoria. En: Pastrana Delgado J, García de Casola Sánchez G, eds. Fisiopatología y patología general básicas para ciencias de la salud. Barcelona: Elsevier; 2013. p. 104-9.
7. Saladin KS. Anatomía y Fisiología. La unidad entre forma y función. México, D. F.: McGraw-Hill; 2013.
8. Parazzi PL, Marson FA, Ribeiro MA, Schivinski CI, Ribeiro JD. Ventilatory efficiency in children and adolescents: A systematic review. *Dis Markers* 2015;2015:546891.
9. Goligher EC, Fan E, Slutsky AS. Year in review 2012. *Critical Care-Respirology. Crit Care* 2013;17(6):249.
10. Øymar K, Skjerven HO, Mikalsen IB. Acute bronchiolitis in infants, a review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2014;3:22-3.
11. Annexstad EJ, Lund-Petersen I, Rasmussen M. Duchenne muscular dystrophy. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2014;134(14):1361-4.
12. Hulse EJ, Davies JO, Simpson AJ, Sciuto AM, Eddleston M. Respiratory complications of organophosphorus nerve agent and insecticide poisoning. Implications for respiratory and critical care. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190(12):1342-54.
13. Tsutsui M, Tanimoto A, Tamura M, et al. Significance of nitric oxide synthetases: Lessons from the oxide synthetases null mice. *J Pharmacol Sci.* 2015;127(1):42-52.
14. Williams AE, Chambers RC. The mercurial nature of neutrophils: still an enigma in ARDS? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2014;306(3):217-30.
15. Park CK, Kwon YS. Respiratory review of 2014. tuberculosis and no tuberculous mycobacterial pulmonary disease. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2014;77(4):161-4.
16. Ramirez JM. The integrative role of the sigh in psychology, pathology and neurobiology. *Prog. Brain Res* 2014;209:91-129.
17. Manigold T, Vial P. Human hantavirus infections: epidemiology, clinical features, pathogenesis and immunology. *Swiss Med Wkly* 2014;144:13937.
18. Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet* 2014;383(9918):736-47.
19. Sarkar P, Rasheed HF. Clinical review. Respiratory failure in HIV-infected patients—a changing picture. *Crit Care* 2013;17(3):228.

Página deliberadamente en blanco

Síndrome de derrame pleural

Raul A. Uribe Olivares

INTRODUCCIÓN

La patología pleural es el reflejo de la enfermedad pulmonar subyacente, así como de procesos inflamatorios sistémicos. El derrame pleural suele estar presente debido a que el líquido extravascular se mueve por el gradiente de presiones desde el intersticio pulmonar al espacio pleural a través del mesotelio, por el aumento de la permeabilidad capilar resultante de la inflamación existente, ya sea del tejido subpleural o por afectación directa de la pleura. La presencia de derrame pleural permite al médico diagnosticar o estrechar el diagnóstico diferencial y encontrar la etiología a partir del líquido recolectado. El diagnóstico de trasudado confirma el desequilibrio entre la presión hidrostática y la oncótica, la pleura normal y el diagnóstico diferencial limitado, que suele ser evidente a partir de la presentación clínica, como es el caso de la insuficiencia cardíaca, mientras que los exudados son el resultado de infecciones, neoplasias, inflamación, drenaje linfático deteriorado o efectos de las drogas, que suponen mayor desafío diagnóstico.^{1,2}

CONCEPTO

El derrame pleural se desarrolla cuando la tasa de filtración del líquido pleural supera la velocidad de eliminación linfática.³ La presión negativa dentro del espacio pleural, la presión positiva en la circulación arterial pulmonar y la circulación linfática tienen como objetivo mantener el equilibrio dinámico en el espacio pleural. Por lo tanto, la perturbación de este delicado equilibrio da como resultado la acumulación de líquido en el espacio pleural, lo cual es favorecido por el aumento en la presión capilar sistémica y el aumento en la permeabilidad de la pleura parietal y/o visceral o la fuerte limitación al flujo de drenaje linfático. Las condiciones más comunes que dan lugar al derrame pleural son la insuficiencia cardíaca, la neumonía, las neoplasias malignas que afectan a la pleura y el embolismo pulmonar. El diagnóstico de derrame pleural comienza con la obtención de la historia clínica del paciente y mediante la realización del examen físico, seguido por radiografías de tórax y análisis del líquido pleural en los casos apropiados.^{4,5}

BASES ANATOMOFISIOLÓGICAS

Las pleuras, parietal y visceral, consisten en dos membranas que protegen los pulmones, permiten su movimiento, contribuyen a su forma y previenen que los alvéolos en la superficie pleural se sobredistendan. Dentro de la cavidad torácica, la pleura se extiende 2-3 cm superiormente por encima de la primera costilla, y se eleva por debajo del músculo esternocleidomastoideo, formando la cúpula o domo del pulmón.^{3,6}

Durante la tercera semana de gestación, el mesodermo se diferencia para crear el mesodermo lateral como uno de los primeros precursores del saco pleural. El mesodermo lateral forma los mesodermos somático y esplácnico, que se convertirán en las pleuras parietal y visceral, respectivamente. El diafragma divide los mesodermos somático y esplácnico para formar los sacos peritoneal y pleural durante la séptima semana de gestación; la cavidad pleural se completa dentro del tercer mes de vida.^{6,7}

La cavidad pleural plenamente desarrollada contiene entre 0,5 y 2 ml de líquido pleural, lo que permite la estrecha aposición de las pleuras visceral y parietal.⁷

Las membranas están constituidas por el mesotelio, células escamosas planas esencialmente, apoyadas sobre la capa de espacio intersticial submesotelial. Las células están conectadas por uniones estrechas y adherentes en sus porciones apicales, y desmosomas en su parte basal. Las aberturas en estas uniones representan la vía difusional para pequeños solutos, y la permeabilidad es similar a la del endotelio microvascular; la superficie luminal de las células, especialmente en el lado visceral, se presenta como el cepillo bien desarrollado de microvellosidades largas y numerosas.^{3,8,9}

Las células mesoteliales no solo pavimentan la pared de la cavidad pleural, sino que también funcionan como barrera de protección continua contra la mecánica pulmonar y sintetizan fosfolípidos insaturados con la capacidad de reducir el coeficiente de fricción entre las superficies deslizantes. De hecho, las superficies pleurales pasan muy cerca una de la otra, pero en realidad no se tocan entre sí, debido a las fuerzas de repulsión recíproca de cargas del mismo signo causadas por los fosfolípidos

polares adsorbidos en las superficies pleurales opuestas. Las células mesoteliales también sintetizan ácido hialurónico, un mucopolisacárido que proporciona las propiedades viscoelásticas de la matriz extracelular. Esta viscosidad está inversamente relacionada con la velocidad de cizallamiento, que desempeña, junto con los fosfolípidos, el papel en la lubricación de superficies pleurales, lo que permite el deslizamiento sin fricción de los dos mesotelios opuestos^{3,4} (fig. 37-1).

La cavidad pleural está encerrada entre el mesotelio visceral, que cubre la superficie del pulmón y las fisuras intralobulares, y el mesotelio parietal, que recubre el interior del tórax, la cúpula diafragmática y las estructuras mediastínicas; ambas estructuras pleurales forman el espacio pleural.³ El líquido pleural viene del filtrado microvascular que se elimina por los linfáticos pleurales, proceso similar al que existe en el intersticio de todos los órganos del cuerpo.⁹ En adultos sanos, el espacio pleural contiene el estimado de 5 a 10 ml de líquido pleural (0,1 mg/kg de peso corporal).^{4,10} El líquido pleural se filtra a través de las hendiduras intercelulares entre las células mesoteliales adyacentes de la pleura parietal por la existencia del gradiente de presión pasiva; la pleura visceral está excluida de la renovación de líquido pleural en condiciones fisiológicas, ya que, debido a su mayor espesor, su permeabilidad es 10 veces menor en comparación con la de la pleura parietal. Las microvellosidades apicales de las células mesoteliales aumentan el área de superficie disponible para el intercambio y pueden actuar en asociación con vesículas en el transporte transcelular. Aunque su composición iónica es refleja a la del líquido del compartimento extracelular, la concentración fisiológica de proteínas es baja en comparación con otros espacios intersticiales, de 1,5 g/dl, de modo que la relación de la concentración fisiológica de proteínas del líquido pleural/plasma es de 0,2. La concentración

pleural de glucosa y lactato deshidrogenasa es similar o ligeramente menor que en el suero; durante la inflamación, su aumento proporciona, junto con el pH bajo (pH normal de 7,6), el indicador clínico más importante para distinguir entre trasudado o exudado.^{3,4,9}

La fina capa de líquido presente entre las superficies pleurales tiene la importante función de proporcionar el acoplamiento mecánico entre la pared torácica y el pulmón, lo que garantiza la transmisión instantánea de las fuerzas perpendiculares entre las dos estructuras y permite su deslizamiento en respuesta a las fuerzas de cizallamiento. También proporciona la lubricación de los movimientos recíprocos de las dos estructuras durante la respiración.⁸ El espesor uniforme de la capa lubricante se mantiene por la recirculación del líquido pleural impulsado por la gravedad y los movimientos ventilatorios y cardiogénicos.⁹ Este líquido pleural secretado y reabsorbido desde el espacio entre las capas visceral y parietal ayuda a crear la presión intratorácica negativa, que conserva la inflación pulmonar durante la inspiración.¹¹

La pleura parietal tiene fibras nerviosas somáticas, simpáticas y parasimpáticas. Estas fibras se suministran a través de los nervios intercostales y se cree que son la única inervación de la pleura.⁶

Existen distintas vías de eliminación del líquido del espacio pleural, como la absorción activa de líquido acoplado a solutos, la transcitosis y el transporte intracelular a través de las acuaporinas, que no parecen proporcionar la contribución significativa a la regulación del volumen de fluido de los tejidos en condiciones normales o patológicas. La transcitosis es el transporte dependiente de la energía de agua y solutos a través de la membrana plasmática y el citoplasma a través de pequeñas vesículas. Se sabe que está involucrada en el transporte de los ácidos grasos de la albúmina, las hormonas y otras macromoléculas. Al ser independiente de los gradientes de presión, la transcitosis podría, en principio, proporcionar movimientos de fluidos desde el intersticio extrapleural parietal o visceral hacia el espacio pleural, contribuyendo de esta manera a la filtración o salida del fluido hacia el intersticio visceral y parietal adyacente.³

La absorción activa de líquido acoplado a solutos es el mecanismo de salida de líquido pleural que aún debe confirmarse bajo condiciones fisiológicas; los estudios han revelado la existencia de cotransportadores en la membrana luminal Na^+/H^+ , $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ de intercambio doble y el cotransportador de $\text{Na}^+/\text{glucosa}$ acoplado a la bomba Na^+ , K^+ -ATPasa en la membrana basolateral.⁸

El espacio pleural está equipado con la extensa red de vasos linfáticos que suministran la pleura parietal costal, diafragmática y mediastínica. El sistema linfático pleural comienza con los llamados «estomas», discontinuidades circulares y/o elípticas del mesotelio parietal con un diámetro medio que varía de 0,5 a 20 μm . Los estomas se forman en la confluencia entre las células mesoteliales y las células

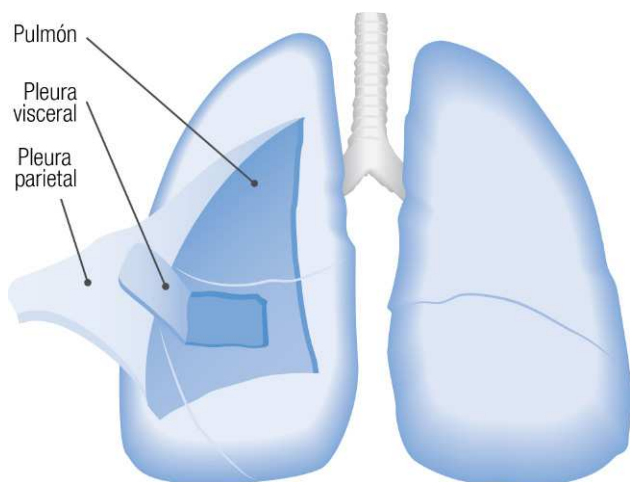


FIGURA 37-1

Esquema de la anatomía de la pleura. Se observan sus dos capas: la visceral, estrechamente adherida al pulmón, y la parietal, adherida a la caja torácica. Entre ambas se encuentra el espacio pleural.

endoteliales linfáticas submesoteliales, y realizan así la conexión del tubo entre la cavidad pleural y los linfáticos pleurales submesoteliales. La extensión de la red linfática se desarrolla principalmente en la superficie diafragmática y en el lado mediastínico, por lo que estas superficies constituyen la principal vía de drenaje. El promedio de volumen de recambio de líquido pleural es de 0,2 ml/kg/h, lo que asegura la renovación completa de fluido en 1 h. La extensa red de las lagunas linfáticas submesotelial drena en los colectores centrales, donde estas reciben la nueva linfa formada en la pleura y el peritoneo, que alcanza el tronco linfático derecho y el conducto torácico a través de vasos linfáticos mamarios, intercostales y mediastínicos. Los estomas no se han encontrado en la pleura visceral cuyo intersticio submesotelial lo suministra la ramificación periférica de vasos linfáticos pulmonares que no llegan a la capa mesotelial, por lo que queda excluida del proceso de renovación del fluido pleural.^{3,4,6,8,12}

El volumen del líquido pleural está estrictamente controlado y se mantiene al mínimo gracias a la capacidad de los vasos linfáticos para que coincida con el aumento de la tasa de filtración; esta configuración tiene importantes correlatos funcionales: para el espacio pleural, el volumen mínimo de líquido asegura la máxima expansión intratorácica del pulmón. Por lo tanto, cabe subrayar que los vasos linfáticos, a diferencia de otras vías para la eliminación de líquidos, sí actúan como un sistema de retroalimentación negativa eficiente para regular la dinámica de fluidos pleurales a través de dos mecanismos: 1) que fijan la presión subatmosférica gracias a su potente acción de drenaje, y 2) que pueden aumentar notablemente el flujo de drenaje en respuesta al aumento de la filtración.^{4,12}

FISIOPATOLOGÍA

El aumento del volumen en el espacio pleural en sí representa el factor limitante de mayor acumulación de líquido, lo que implica cambios en la correlación de las fuerzas transpleurales y el aumento forzado en el drenaje linfático. Cuando la filtración excede el drenaje de líquido pleural, causa derrame pleural; se refiere a la condición en la que el mecanismo de control se vuelve ineficaz debido a que el flujo máximo linfático no puede igualar el aumento de la tasa de filtración. El derrame pleural se produce por el desequilibrio en la relación de las fuerzas de presión hidrostática de Frank-Starling, la presión osmótica y la permeabilidad capilar. En esta condición, el derrame pleural se producirá y el aumento en el volumen de líquido pleural reflejará el nuevo equilibrio entre las presiones que actúan a través de los compartimentos^{4,8,13} (fig. 37-2).

Hay cuatro mecanismos fisiopatológicos responsables de la acumulación de líquido pleural:

1. Aumento de la presión transpleural: insuficiencia cardíaca congestiva.
2. Aumento de la permeabilidad capilar: derrame paraneumónico.

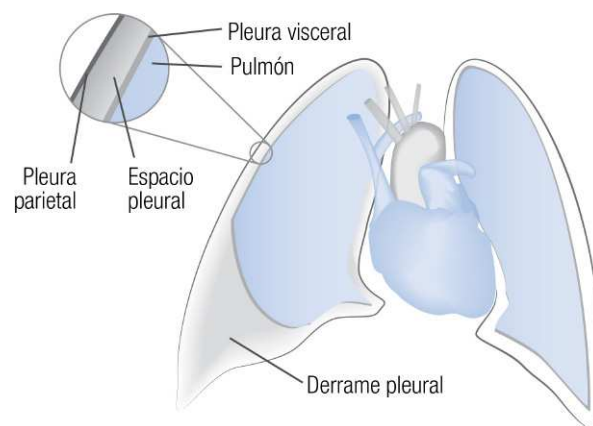


FIGURA 37-2

Representación esquemática del derrame pleural.

3. Drenaje linfático alterado: malignidad, quilotórax.
4. Movimiento transdiafragmático de fluido desde el espacio peritoneal que produce derrames pleurales de origen extratorácico: hidrotórax hepático, diálisis peritoneal.

Los derrames se separan en trasudado, que es el resultado del ultrafiltrado de plasma resultante del aumento de la presión hidrostática o la profunda disminución de la presión oncótica sérica, o exudado, que es el líquido rico en proteínas resultante del aumento de la permeabilidad capilar. El trasudado tiene un bajo recuento celular y poco contenido de proteínas, e indica que las membranas pleurales se mantienen intactas. El exudado tiene la relación de proteínas del líquido/sérico total mayor que 0,5, o el nivel de lactato deshidrogenasa en el líquido pleural supera el 60% del nivel en el suero.^{2,5,13}

Los derrames pleurales pueden deberse a:

- **Aumento de la filtración de líquido a través del mesotelio parietal:** puede aumentar durante la hipertensión sistémica, con aumento de la presión en los capilares sistémicos y en el intersticio pleural parietal, a consecuencia de:
 - Disminución de la concentración de proteínas plasmáticas junto con la disminución de la presión osmótica coloidal.
 - Aumento de la permeabilidad de proteínas durante la inflamación.
- **Aumento de la filtración de líquido a través del mesotelio visceral:** puede convertirse en la fuente de producción de líquido pleural mediante el estado de lesión hidráulica grave caracterizado por el aumento de la filtración de líquido de los capilares pulmonares. En la etapa inicial de desarrollo del edema, cuando el cumplimiento de la matriz intersticial pulmonar es todavía fisiológicamente bajo, la acumulación de líquido en el parénquima es impedida por la eliminación de líquido a través de los vasos linfáticos pulmonares. En la etapa posterior del edema, el tejido de la

matriz intersticial se ve afectado y el fluido se comienza a acumular en el intersticio como consecuencia de:

- Aumento de la permeabilidad capilar pulmonar y la tasa de filtración.
- Drenaje linfático pulmonar saturado y/o dañado.

En efecto, la desorganización de la arquitectura de la matriz intersticial pulmonar probablemente deprime la función linfática pulmonar, cuya eficiencia en la adaptación a una mayor acumulación de líquido depende en gran medida de la integridad de los filamentos en el anclaje de la superficie endotelial linfática al de la matriz. En esta condición, aumenta la presión intersticial pulmonar, lo que conduce el fluido intersticial pulmonar hacia el espacio pleural.³

Las causas del síndrome de derrame pleural se enumeran en la [tabla 37-1](#).

Insuficiencia cardíaca congestiva

Representa casi la mitad de los derrames pleurales. El aumento de la presión hidrostática a partir de la insuficiencia cardíaca altera el equilibrio de las fuerzas de Starling y provoca el aumento de la acumulación de líquido en el intersticio pulmonar. Si el drenaje linfático de los pulmones está saturado, el exceso de líquido puede drenar en el espacio pleural. El derrame pleural se vuelve detectable solo cuando el fluido que llega a la cavidad pleural excede su capacidad de drenaje. Por lo tanto, el hallazgo de derrame pleural en la insuficiencia cardíaca por lo general indica una sobrecarga de líquidos significativa. Aunque es poco frecuente, los derrames pleurales pueden ocurrir en pacientes con insuficiencia cardíaca derecha.¹⁴

Derrame paraneumónico

El derrame paraneumónico es la acumulación de líquido exudativo en el espacio pleural asociado a la infección pulmonar concurrente. Las cuatro etapas son las siguientes:

1. **Pleuritis seca:** inflamación sin derrame pleural.
2. **Pleuritis exudativa:** derrame pleural con pH normal.
3. **Pleuritis fibrinopurulenta:** líquido pleural con cualquier combinación de pH inferior a 7,2, pus franco o bacterias en el Gram o cultivo.
4. **Etapla organizacional:** membranas de fibrina organizadas en el espacio pleural.

La mayoría de estos derrames permanecen estériles y se resuelven con tratamiento antibiótico (llamados «derrames paraneumónicos no complicados»), pero las infecciones de la cavidad pleural se desarrollan en cierto pequeño porcentaje de los pacientes y requieren drenaje para la recuperación completa (llamados «derrames paraneumónicos complicados»). Sin drenaje efectivo, el derrame paraneumónico complicado progresa a pus franco intrapleural, que define la presencia del empiema. La progresión a empiema se produce en tres fases. La fase exudativa se desarrolla cuando el líquido inflamatorio entra en el espacio pleural a través de membrana vascular y la pleura visceral, que han aumentado la permeabilidad debido a la neumonía. La inflamación que no ha remitido produce depósitos de fibrina que recubren la pleura visceral y promueve la formación de lóculos que impiden la reexpansión pulmonar durante los intentos de drenaje de líquido. El líquido pleural se vuelve purulento y cada vez más viscoso. Esta fase fibrinopurulenta puede responder a la terapia con antibióticos y drenaje torácico, pero a

TABLA 37-1 Causas de derrame pleural

	Causas más comunes	Causas menos comunes
Trasudado	Insuficiencia cardíaca congestiva Cirrosis hepática Hipoalbuminemia Díalisis peritoneal	Síndrome nefrótico Enfermedad pericárdica Embolismo pulmonar Hipotiroidismo Urinotórax Síndrome de la vena cava superior Atelectasias Amiloidosis Síndrome de Meigs Otras infecciones (fúngicas, virales, parasitarias) Abscesos subfrénicos, hepáticos o esplénicos Pancreatitis Ruptura esofágica Quilotórax, hemotórax Uremia Síndrome de la uña amarilla
Exudado	Derrame paraneumónico bacteriano Neoplasias Tuberculosis Embolismo pulmonar Derrame postquirúrgico Derrame inducido por drogas Enfermedades del tejido conectivo Derrame asociado a asbesto	

menudo requiere intervención para romper las adherencias. Si el derrame fibrinopurulento queda sin el drenaje, los fibroblastos finalmente depositan su tejido fibroso que recubre el pulmón en las pleuras inelásticas. En esta fase, la resolución del empiema requiere procedimientos quirúrgicos para drenar el pus, obliterar el espacio del empiema y permitir la reexpansión del pulmón.¹⁵

La característica más importante de la afectación pleural en las enfermedades sistémicas, especialmente en las enfermedades del tejido conectivo, es la alta permeabilidad capilar. La lesión puede ser causada por la infiltración directa de la pleura o por algún mecanismo inmunitario. Se ha demostrado que en enfermedades como la artritis reumatoide o el lupus eritematoso sistémico hay complejos inmunitarios circulantes, tanto en la sangre como en el líquido pleural, que pueden ser localizados en el tejido subpleural o en los capilares pleurales y activar el sistema del complemento, lo que iniciaría la lesión endotelial que permitiría el líquido rico en proteínas que se acumulan en el intersticio pulmonar o en el espacio pleural.¹

Tuberculosis

El derrame pleural es una de las más comunes manifestaciones extrapulmonares de TB y una de las causas más comunes de los derrames pleurales. La pleuritis tuberculosa puede desarrollarse a partir de la infección por micobacterias primarias que fueron adquiridas en los meses anteriores o después de la reactivación de la infección tuberculosa latente. Se desarrolla después de la ruptura del foco caseoso del parénquima subpleural en el espacio pleural.¹⁴

Derrame pleural de origen linfático

La alteración del flujo linfático puede ser primariamente de los vasos linfáticos pleurales o extrapleurales. El derrame pleural se encuentra a menudo en la forma infantil, juvenil o adulta de linfoedema primario, síndrome congénito raro de transmisión autonómica dominante caracterizado por la mutación de los genes encargados del desarrollo embriológico de los vasos linfáticos. La malformación congénita de los vasos linfáticos puede conducir a derrames pleurales y pericárdicos recurrentes bajos en proteínas y, esporádicamente, al derrame pleural quiloso. Otras causas pueden ser ruptura del conducto torácico de origen traumático o durante cirugía de tórax o de cuello, neoplasias malignas, radiación o varias formas de enfermedades torácicas y sistémicas. El quilotorax consiste en la entrada de la linfa (rico en quilomicrones) del conducto torácico en el espacio pleural, con rápido aumento del volumen de fluido pleural y la concentración de proteínas.³

Intercambio pleuroperitoneal a través de la red linfática diafragmática

En el diafragma normal, los flujos de la linfa diafragmática pleural y peritoneal son transmitidos de forma

independiente y centrípeta hacia los colectores linfáticos profundos a lo largo de la dirección establecida por las válvulas linfáticas unidireccionales, que, mediante la prevención de retorno del flujo, garantizan la separación funcional entre las dos cavidades. La compartimentación hidráulica de la pleura desde el espacio peritoneal facilita el mantenimiento de volumen de líquido pleural bajo y, a su vez, el acoplamiento de la pared torácica mecánica.³

Derrame pleural de origen extrapleural y extratorácico

Además de los que tienen su ubicación primaria en la pleura y/o el pulmón, los derrames pleurales pueden ser secundarios a enfermedades en órganos extratorácicos. El derrame pleural se puede desarrollar en los pacientes con cirrosis hepática, en los pacientes con síndrome nefrótico, en los pacientes que reciben diálisis peritoneal continua y en los pacientes que sufren pancreatitis aguda o crónica. En estas patologías, todas caracterizadas por la presencia de líquido ascítico, el diafragma y su red linfática se sobrecargan y a menudo se inflaman. Las propiedades mecánicas de la matriz de tejido diafragmático y de las células musculares lisas y endoteliales linfáticas pueden alterarse, mientras que las válvulas unidireccionales pueden volverse incontinentes y aumentar su permeabilidad, lo que lleva a la transferencia de fluido peritoneal a pleural a través de la alteración linfática diafragmática.³

El **hidrotórax hepático** es una complicación relativamente poco frecuente de la hepatopatía en fase terminal, con una prevalencia estimada en los pacientes cirróticos del 5 al 10%. Se define como el derrame pleural (> 500 ml) en pacientes con cirrosis sin la presencia de enfermedades cardiopulmonares. Es la manifestación de la enfermedad hepática crónica descompensada, similar a la llegada de la ascitis, encefalopatía hepática o hemorragia varicosa. La formación de ascitis implica la combinación de la hipertensión portal y la vasodilatación arterial esplácnica. Estos dos eventos modifican la microcirculación intestinal y dan como resultado la formación del exceso de linfa en relación con la capacidad de absorción en la cavidad peritoneal. La disminución de la presión oncótica del plasma debido a la hipoalbuminemia contribuye a la formación de líquido. La causa más probable es el paso de la gran cantidad de líquido ascítico de la cavidad peritoneal a la cavidad pleural a través de defectos diafragmáticos, que son hoyos pequeños usualmente menores de 1 cm en la porción tendinosa del diafragma, aunado a la presión intratorácica negativa que favorece la transferencia de líquido a través de estos defectos.^{14,16}

DIAGNÓSTICO

Los criterios para el diagnóstico de derrame pleural se enumeran en el [cuadro 37-1](#).

Varios aspectos en las manifestaciones clínicas del derrame pleural deben recibir atención especial. El examen

de tórax, por lo general, revela matidez en la percusión, ausencia de frémito y ruidos respiratorios disminuidos o ausentes en la auscultación.¹⁷

Los síntomas más comunes relacionados directamente con el derrame son tos, disnea y dolor torácico pleurítico.

Muchos pacientes con derrame pleural tienen tos no productiva, que es consecuencia de la inflamación de la pleura o compresión de las paredes bronquiales. Aunque este síntoma es raramente útil en el diagnóstico del derrame pleural, si va acompañado de esputo purulento sugiere neumonía, y si se complica con hemoptisis, sugiere cáncer o embolia pulmonar. (Véase también el capítulo 13.)

La disnea es la consecuencia de la combinación del defecto pulmonar restrictivo, el desajuste de la ventilación-perfusión y la disminución en el gasto cardíaco. Aunque los grandes derrames pleurales reducen el volumen pulmonar y generalmente se asocian con disnea, los síntomas pueden estar fuera de proporción con el tamaño del derrame, y los pacientes con derrames de pequeños a moderados también pueden tener falta de aire si su función pulmonar basal es pobre. (Véase también el capítulo 8.)

El dolor en el pecho que acompaña al derrame pleural sugiere la inflamación de la pleura parietal, pero podría deberse a cáncer en la pared del pecho y las costillas o indicar alguna enfermedad benigna de la pared torácica, como fractura de costilla o costocondritis.

400

El dolor de origen pleural puede permanecer localizado en el área adyacente del pecho, pero a veces se refiere en otras áreas. Si la pleura diafragmática está involucrada, el dolor está en muchos casos referido en el hombro ipsilateral.

El dolor pleurítico se describe como peor con la inspiración profunda o al acostarse. Es común en los pacientes con embolia pulmonar, derrame paraneumónico, pleuritis viral, pero también puede ocurrir en pacientes con neumotórax o pericarditis. El dolor de tipo sordo en el pecho puede deberse a alguna neoplasia maligna pleural subyacente.¹⁰

La radiografía convencional puede mostrar la presencia de derrame pleural (figs. 37-3 y 37-4). Las radiografías de tórax laterales se pueden utilizar para detectar pequeños derrames. En caso de duda, la ecografía torácica es útil en la detección de pequeños derrames, diferenciando el líquido pleural de engrosamiento pleural, y con la posibilidad de aspirar el líquido de derrames, especialmente los pequeños. La TC torácica con contraste puede mostrar cambios patológicos pulmonares, como neumonía

o tumoración, engrosamiento pleural y nodularidad, que pueden ser susceptibles a la biopsia percutánea. Si la historia clínica y los hallazgos son sugestivos de embolia pulmonar, a continuación puede estar indicada la TC helicoidal.⁵

El primer paso durante la expresión paraclínica es determinar si el derrame es trasudado o exudado mediante el uso de los criterios de Light. Si es exudado, se necesitan más exámenes para determinar la causa de la enfermedad local, mientras que, si es trasudado, el médico debe establecer o excluir el diagnóstico de insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis o embolismo pulmonar.^{9,18} El cuadro 37-1 muestra los criterios de Light. La toracocentesis es el estudio diagnóstico y terapéutico que se utiliza en presencia de un derrame pleural clínicamente significativo (más de 10 mm de espesor en la ecografía o la radiografía en decúbito lateral) sin causa conocida.¹⁷

El aspecto macroscópico del líquido pleural proporciona información útil. La mayoría de los aspirados consisten en líquido amarillo; este hallazgo es inespecífico, ya que se produce en muchos tipos de derrame pleural. El aspecto sangriento del líquido pleural estrecha el diagnóstico diferencial en condiciones tales como neumonía, neoplasia maligna, embolia pulmonar con infarto, derrame benigno relacionado con la exposición al amianto y trauma. En el derrame franco con sangre, el nivel de hematocrito líquido superior a la mitad del nivel de hematocrito sérico es indicativo de hemotórax. La turbidez del líquido pleural puede ser causada por las células y los desechos o por un alto nivel de lípidos; en estos casos, la centrifugación es útil en la diferenciación de empiema de quilotórax o pseudoquilotórax. El olor del líquido pleural también proporciona información útil. Un olor pútrido indica que el paciente probablemente tiene una infección debida a bacterias anaerobias, y un olor de la orina indica urinotórax probable.^{5,17}

El examen citológico del líquido pleural es un procedimiento de rutina y un método eficaz para confirmar el derrame pleural maligno. La gran mayoría de los tumores que implican la pleura los causan tumores metastásicos. En las muestras de citología pleural que presentan células mesoteliales reactivas se da frecuentemente el diagnóstico de mesotelioma maligno difuso.¹⁸

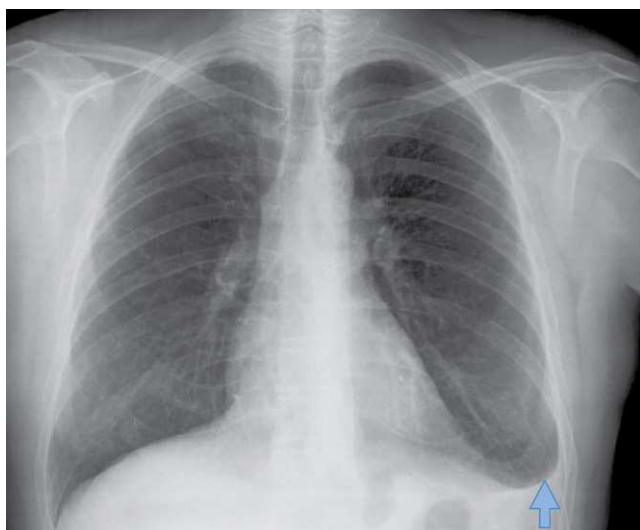
El análisis microbiológico de rutina incluye el envío de muestras de líquido para Gram y cultivos de Ziehl-Neelsen para detectar micobacterias y otras bacterias. La carga micobacteriana suele ser baja y explica por qué el líquido pleural o el cultivo de tejidos para micobacterias

CUADRO 37-1 CRITERIOS DE LIGHT PARA EL DERRAME PLEURAL

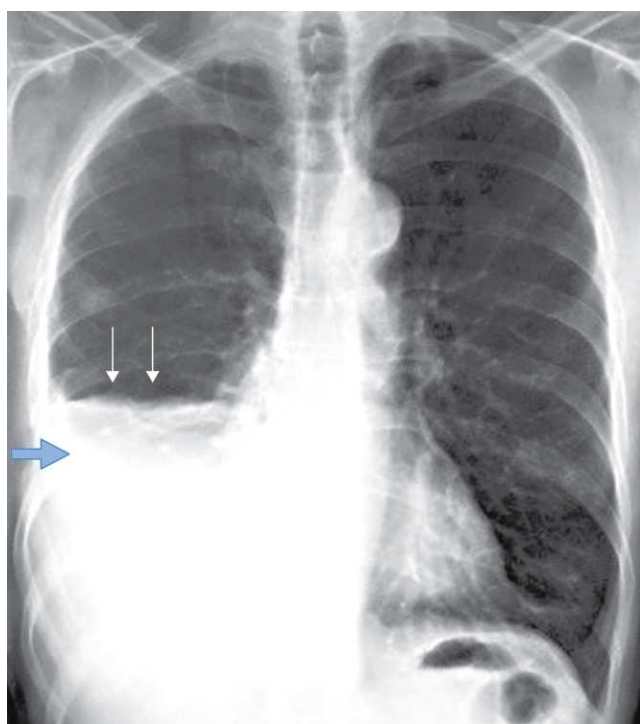
1. Proteínas del líquido pleural/proteínas séricas > 0,5
2. LDH del líquido pleural/LDH sérica > 0,6
3. LDH del líquido pleural > dos tercios del límite superior normal para el suero (50-150 U/l).

LDH, lactato deshidrogenasa.

Tomado de Hooper C, Lee YC, Maskell N, et al. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic society Pleural Disease guideline 2010. Thorax 2010;65(Suppl 2):ii4-17.

**FIGURA 37-3**

Radiografía de un paciente con derrame pleural izquierdo mínimo (*flecha*) en la que se observa borramiento del ángulo costodiafrágico.

**FIGURA 37-4**

Radiografía de un paciente con derrame pleural izquierdo moderado (*flecha gruesa*) en la que se observa la línea de líquido en el espacio pleural (*flechas finas*).

tienen un rendimiento pobre. Los niveles de adenosina desaminasa (ADA) son particularmente útiles en zonas en las que la prevalencia de la tuberculosis es alta. En derrames de predominio linfocitario, la especificidad de la ADA para la tuberculosis aumenta a más del 95%. La ADA elevada también ocurre con neoplasias malignas, empiema y artritis reumatoide. Hay que destacar que los

niveles de ADA pueden ser normales en el líquido pleural de los pacientes positivos para el virus de la inmunodeficiencia humana que tienen tuberculosis.^{10,14}

RESUMEN

Las pleuras, parietal y visceral, consisten en dos membranas que protegen los pulmones, permiten su movimiento, contribuyen a su forma y previenen que los alvéolos en la superficie pleural se sobredistiendan. Las membranas están constituidas por el mesotelio, células escamosas planas esencialmente que no solo pavimentan la pared de la cavidad pleural, sino que también funcionan como barrera de protección continua contra la mecánica pulmonar y sintetizan fosfolípidos insaturados con la capacidad de reducir el coeficiente de fricción entre las superficies deslizantes. El líquido pleural viene del filtrado microvascular que se elimina por los linfáticos pleurales, proceso similar al que existe en el intersticio de todos los órganos del cuerpo. Su función es proporcionar el acoplamiento mecánico entre la pared torácica y el pulmón, lo que garantiza la transmisión instantánea de las fuerzas perpendiculares entre las dos estructuras, y permite su deslizamiento en respuesta a las fuerzas de cizallamiento. La presión negativa dentro del espacio pleural, la presión positiva en la circulación arterial pulmonar y la circulación linfática tienen como objetivo mantener el equilibrio dinámico en el espacio pleural. El volumen del fluido pleural está estrictamente controlado y se mantiene al mínimo gracias a la capacidad de los vasos linfáticos para que coincida con el aumento de la tasa de filtración.

El derrame pleural se desarrolla cuando la tasa de filtración del líquido pleural supera la velocidad de eliminación linfática; se refiere a la condición en la que el mecanismo de control se vuelve ineficaz debido a que el flujo máximo linfático no puede igualar el aumento de la tasa de filtración. El derrame pleural se produce por el desequilibrio en la relación de las fuerzas de presión hidrostática de Frank-Starling, la presión osmótica y la permeabilidad capilar.

El examen del tórax por lo general revela matidez en la percusión, la ausencia de frémito y ruidos respiratorios disminuidos o ausentes en la auscultación. Los síntomas más comunes relacionados directamente con derrame son tos, disnea y dolor torácico pleurítico.

El primer paso durante la expresión paraclínica es determinar si el derrame es trasudado o exudado mediante el uso de los criterios de Light. El trasudado es el resultado del ultrafiltrado de plasma resultante del aumento de la presión hidrostática o profunda disminución de la presión oncótica sérica, mientras que el exudado es el líquido rico en proteínas resultante del aumento de la permeabilidad capilar. Si es exudado, se necesitan más exámenes para determinar la causa de la enfermedad local, mientras que, si es trasudado, el médico debe establecer o excluir el diagnóstico de insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis o embolismo pulmonar.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 69 años de edad que se presenta en el hospital por disnea progresiva, dolor de pecho y somnolencia. Los familiares del paciente refieren que su padecimiento actual comenzó hace 6 meses, cuando desarrolló dificultad para respirar, mientras que la capacidad de hacer ejercicio disminuyó gradualmente. También mencionan que 2 días antes del ingreso se encontraba menos interactivo y con dificultad para caminar apenas unos cuantos pasos. Tiene como antecedente ser diabético de evolución desconocida, enfermedad coronaria arterial tratada con revascularización hace 10 años, y padecer hipertensión e hiperlipidemia. Los familiares dicen que es plomero retirado, que estuvo expuesto al asbesto mientras trabajaba en un astillero por más de 15 años y que tiene historia de fumar una cajetilla de cigarros al día durante más de 50 años.

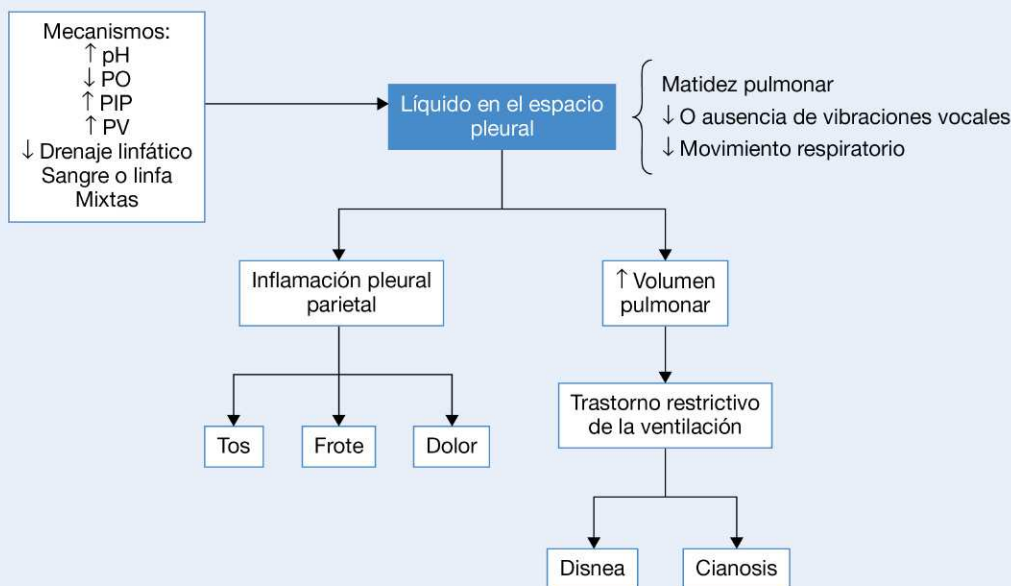
La exploración muestra presión arterial de 105/43 mmHg, frecuencia cardíaca de 81 latidos/min, frecuencia respiratoria de 28 respiraciones/min y saturación de O_2 del 78%. Se aprecia paciente masculino somnoliento, pálido, con tos seca persistente y aparente estado caquético. Los movimientos respiratorios son regulares,

pero de patrón lento. En la percusión se aprecia mate en la base pulmonar derecha. En la auscultación se aprecia murmullo vesicular y transmisión de la voz disminuidos acentuados en las bases pulmonares, y ruidos crepitantes en los campos pulmonares superiores de ambos pulmones con sibilancias espiratorias ocasionales.

La radiografía de tórax revela una placa pleural calcificada en el hemidiafragma derecho, opacidades reticulares del espacio aéreo en forma difusa y asimétrica predominante en el campo pulmonar medio e inferior de ambos pulmones, y un pequeño derrame pleural del lado derecho. La tomografía computarizada muestra aumento de los ganglios linfáticos hiliares, de aproximadamente 2 cm. Se procede a realizar una toracocentesis y estudio del derrame; el líquido extraído resulta ser exudado. Se realiza un estudio histopatológico que revela fibrosis con exposición acumulativa de asbesto.

El diagnóstico clínico del paciente es enfermedad pulmonar intersticial crónica por exposición al asbesto. Los diagnósticos diferenciales son enfermedad pulmonar obstructiva crónica y mesotelioma.

Síndrome de derrame pleural



MAPA CONCEPTUAL

Fisiopatología del síndrome de derrame pleural. PIP, presión intrapleural; PO, presión parcial de oxígeno; PV, presión venosa.

Bibliografía

1. Ferreiro L, Álvarez-Dobaño JM, Valdés L. Systemic Diseases and the Pleura. *Arch Bronconeumol* 2011;47(7):361-70.
2. Sahn SA. Getting the most from pleural fluid analysis. *Respirology* 2012;17:270-7.
3. Negrini D, Moriondo A. Pleural function and lymphatics. *Acta Physiol* 2013;207:244-59.
4. Miserocchi G. Mechanisms controlling the volume of pleural fluid and extravascular lung water. *Eur Respir J* 2009;18:244-52.
5. McGrath EE, Anderson PB. Diagnosis of Pleural Effusion: A Systematic Approach. *Am J Crit Care* 2011;20:119-28.
6. Finley DJ, Rusch VW. Anatomy of the Pleura. *Thorac Surg Clin* 2011;21:157-63.
7. Jason Akulian J, Yarmus L, Feller-Kopman D. The Evaluation and Clinical Application of Pleural. *Physiology Clin Chest Med* 2013;34:11-9.
8. Zocchi L. Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover. *Eur Respir J* 2002;20:1545-58.
9. Lai-Fook SJ. Pleural Mechanics and Fluid Exchange *Physiol Rev* 2004;84:385-410.
10. Diaz-Guzman E, Budev MM. Accuracy of the physical examination in evaluating pleural effusion. *Cleveland Clin J Med* 2008;75(4):297-303.
11. Yalcin NG, Choong CKC, Eizenberg N. Anatomy and Pathophysiology of the Pleura and Pleural Space *Thorac Surg Clin* 2013;23:1-10.
12. Miserocchi G. Physiology and pathophysiology of pleural fluid turnover. *Eur Respir J* 1997;10:219-25.
13. Lew SQ. Hydrothorax: pleural effusion associated with peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2010;30(1):13-8.
14. Thomas R, Lee YC. Causes and Management of Common Benign Pleural Effusions. *Thorac Surg Clin* 2013;23:25-42.
15. Singh G, Pitoyo CW, Nasir AU, Rumende CM, Amin Z. Update on the Role of Intrapleural Fibrinolytic Therapy in the Management of Complicated Parapneumonic Effusions and Empyema. *Acta Med Indones* 2012;44(3):258-64.
16. Cardenas A, Kelleher T, Chopra S. Review article: hepatic hydrothorax. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:271-9.
17. Light RW. Pleural Effusion. *N Engl J Med* 2002;346(25):1971-7.
18. Cagle PT, Allen TC. Pathology of the pleura: What the pulmonologists need to know. *Respirology* 2011;16(3):430-8.

Página deliberadamente en blanco

Neumopatía obstructiva crónica

Raul A. Uribe Olivares

INTRODUCCIÓN

La neumopatía obstructiva crónica (NOC) es el resultado de una compleja interacción entre factores de riesgos clínicos y moleculares (p. ej., factores genéticos). Esta interacción es la razón por la que dos personas pueden tener factores de riesgo clínicos idénticos, pero solo una desarrollará NOC. La identificación de factores de riesgo para la NOC y la mejor comprensión de sus interacciones y fisiopatología pueden conducir a estrategias que reduzcan la prevalencia de la NOC.¹⁻³

CONCEPTO

Con el conocimiento actual sobre las enfermedades de las vías respiratorias, se hace evidente que ni la NOC ni el asma son enfermedades fácilmente definidas. Se han propuesto varias nuevas definiciones,⁴⁻⁶ que en gran parte se centran en la identificación de subgrupos por la caracterización clínica detallada o diferencias en la patobiología. Estos subgrupos se denominan comúnmente «fenotipos», y en algunos casos se corresponden con la definición del diccionario inglés de Oxford de un fenotipo: «La suma total de las características observables de un individuo, considerado como la consecuencia de la interacción del genotipo del individuo con el medio ambiente». Esta definición no incluye el tratamiento o el pronóstico, pero tiene la fortaleza de que nos ayuda a observar grupos de características y delinear nuevos fenotipos que, muchos años después, nuevas investigaciones pueden conducir al tratamiento. Sin embargo, la utilidad de algunos fenotipos en la práctica clínica sigue siendo incierta debido a la inconsistencia de la definición, la acumulación de enfermedades comórbidas, la propensión del asma y la NOC para cambiar con el tiempo, y la falta de una clara relación con las estrategias de tratamiento definidas.

De este modo, NOC es un término genérico que describe y engloba todos los problemas pulmonares obstructivos crónicos, incluyendo el asma, el enfisema y la bronquitis crónica, por separado o en combinación. Por lo tanto, es más bien un síndrome que una enfermedad e incluye la bronquitis crónica, el enfisema y el asma; es por eso

que algunos autores preferimos el término «NOC»; sin embargo, el empleo del término «enfermedad pulmonar obstructiva crónica» (EPOC) es prácticamente universal y difícil de erradicar.

BASES ANATOMOFISIOLÓGICAS

De acuerdo con la definición tradicional de sistemas y aparatos (el sistema está integrado por un conjunto de aparatos), es evidente que existen diferencias entre el aparato respiratorio y el sistema respiratorio. El aparato respiratorio está compuesto por las vías respiratorias altas y bajas, la caja torácica y sus músculos, el tejido pulmonar y sus vasos, y la pleura. El sistema respiratorio consta, además del aparato respiratorio, del sistema cardiovascular, el sistema nervioso central (centros respiratorios), el sistema nervioso periférico (nervios frénico e intercostales) y el sistema hematopoyético. La vía aérea es el sistema de ductos que transportan aire hasta las unidades de intercambio (alvéolos). Se dividen en las vías aéreas de conducción, con funciones de conducción, y las vías respiratorias o de difusión propiamente dicha, constituidas por los alvéolos⁷ (fig. 38-1).

En la vía aérea, el moco se mezcla con las secreciones del epitelio bronquial y alveolar, y el trasudado de los vasos bronquiales, que entre ambos aportan la denominada «fase sol» (más profunda), que está en contacto con los cilios, mientras que la fase mucosa es más superficial y está en contacto con el aire. La relación entre ambas fases es esencial para que el aparato mucociliar pueda depurarlo. La secreción acuosa del epitelio traqueobronquial no escapa a los mecanismos comunes de secreción (bombas, transportadores y canales). Los canales de cloro son importantes, sobre todo en la fibrosis quística, en la cual son defectuosos. La estimulación β -adrenérgica aumenta la fase sol, en tanto que la estimulación α -adrenérgica lo hace con la fase mucosa. La irritación de la mucosa bronquial por la inhalación de humo, amoníaco, formol, etc., puede aumentar la secreción de moco. El mecanismo mucociliar es esencial para mantener la vía aérea libre de detritus, bacterias y otros contaminantes del ambiente. Los cambios en las propiedades del moco (ambiente muy seco, invierno, etc.) hacen más difícil

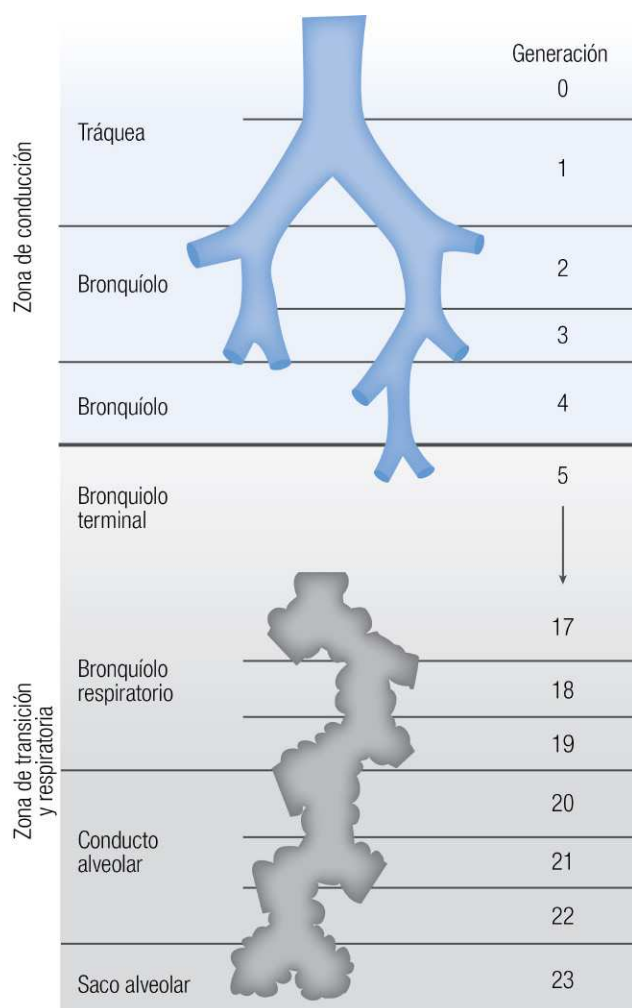


FIGURA 38-1

Composición de la vía aérea. La zona de conducción abarca desde la tráquea hasta los bronquiolos; la zona de transición, desde el bronquiolos terminal hasta los bronquiolos respiratorios, y la zona respiratoria, los conductos alveolares y los alvéolos. Los responsables principales de la resistencia son los bronquiolos y los bronquiolos terminales (*generaciones 4 y 5*).

el trabajo mucociliar, y las alteraciones propias de los cilios, como el humo de tabaco (causan disminución del movimiento ciliar), predisponen a las infecciones.⁷ Los nebulizadores generan microgotas de agua, disminuyen la viscosidad del moco y facilitan su eliminación (v. capítulo 13).

La vía aérea es la responsable de la resistencia no elástica del pulmón. El radio de los bronquiolos membranosos está regulado por factores físicos (como la presión transbronquial) y de factores humorales que producen broncoconstricción o broncodilatación. La adrenalina actúa sobre receptores β_2 , produce broncodilatación y disminuye la resistencia de la vía aérea. Como factores broncoconstrictores están la acetilcolina, la histamina, la serotonina y la hipoxia alveolar.

La caja torácica se encuentra formada por músculos y la columna, las costillas y el esternón. La forma de las costillas y sus articulaciones con la columna y el esternón hacen que al subir las costillas por acción muscular, aumenta el diámetro anteroposterior, lo que genera presión negativa en el pulmón, que está adherido a la parrilla costal mediante la pleura (inspiración). Sin embargo, el mayor cambio de volumen se debe a la acción del diafragma, que aumenta el diámetro vertical (fig. 38-2).

Los músculos respiratorios son: el diafragma (el más importante); los intercostales externos e internos; los accesorios, como el esternocleidomastoideo y los escalenos, que se originan en el cuello y cráneo, y los abdominales. La espiración es un proceso pasivo, en el que se relajan los músculos respiratorios. La gravedad baja las costillas a su posición original, reduciendo el diámetro anteroposterior, y la relajación del diafragma reduce el diámetro vertical. Ambos procesos reducen la presión negativa y dejan salir el aire desde los alvéolos al medio ambiente.⁷

En cuanto a la **inspiración**, los gases en el exterior se encuentran a la presión atmosférica, que a nivel del mar es de 760 mmHg. En condiciones normales, cuando todos los músculos del aparato respiratorio están en reposo (al final de la espiración), la presión alveolar es igual a la atmosférica, es decir, 760 mmHg. La diferencia entre ambas presiones es igual a cero, por lo que se utiliza como referencia; entonces la presión en la boca y la alveolar es la misma, es decir, 0. Para desplazar un volumen de aire hay que generar un gradiente de presión, es decir, mayor presión en uno de los extremos y menor en el otro (v. fig. 38-2).

Cualquier mecanismo que desplace un volumen gaseoso generando presión en la boca por encima de este valor se

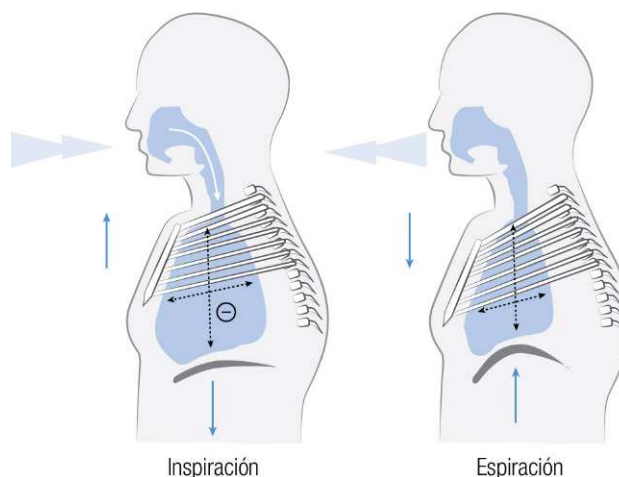


FIGURA 38-2

Mecánica ventilatoria. En la inspiración se elevan el esternón y las costillas, y se contrae el diafragma, lo que produce aumento de los diámetros vertical y anteroposterior, y genera presión negativa, que permite entrar al aire. En la espiración se relajan los músculos respiratorios y se produce descenso del esternón y las costillas, y elevación del diafragma, con lo que disminuyen los diámetros vertical y anteroposterior, y se genera presión positiva, que permite salir el aire.

denomina «ventilación en presión positiva». Disminuir la presión en el alvéolo es el mecanismo fisiológico. De hecho, el movimiento inspiratorio es un proceso cuyo objetivo es generar presión negativa intraalveolar para desplazar el aire hacia el alvéolo. El efecto de los músculos inspiratorios es incrementar el volumen intratorácico, lo que disminuye la presión, y entonces ingresa aire a los alvéolos. El diafragma es el responsable del 60-75% del desplazamiento del volumen corriente, en tanto que los músculos intercostales lo son del 25-40% restante. Cuando el grupo de los músculos respiratorios se contrae, genera el gradiente de presión entre la boca y el alvéolo, y el aire comienza a fluir. A medida que esto sucede, la presión alveolar empieza a aumentar secundariamente al ingreso de aire, hasta que la caja torácica deja de expandirse. En este punto se igualan las presiones entre la boca y el alvéolo, y concluye el movimiento respiratorio.⁷

Terminado el movimiento inspiratorio, comienza el espiratorio, que es totalmente pasivo, producto de la relajación muscular y la elasticidad de la caja torácica. Si bien entre los movimientos inspiratorio y espiratorio hay solo una fracción de segundo, es en este intervalo cuando se produce la hematosis. En ciertas circunstancias, el movimiento espiratorio puede convertirse en activo, como en la hiperventilación, el ejercicio, la tos, problemas obstructivos de la vía aérea, etc., y requerir trabajo muscular. Los músculos más importantes son los de la pared abdominal, que, al contraerse, incrementan la presión abdominal y desplazan el diafragma hacia arriba.

Los volúmenes y capacidades se muestran en la [figura 38-3](#).

La prueba más utilizada para medir los volúmenes pulmonares que se pueden espirar es la espirometría. En el caso del volumen residual (VR), puesto que no puede exhalarse, se deben utilizar otras pruebas, como la pletismografía, o métodos de dilución de gases inertes. Para realizar la espirometría forzada se le solicita al paciente que inspire todo lo que pueda y retenga el aire unos segundos; en este punto, el pulmón se encuentra en su capacidad pulmonar total (CPT). Luego se le pide que exhale de forma forzada (espiración activa) y máxima hasta alcanzar el VR, es decir, su capacidad vital forzada (CVF), pues incluye todos los volúmenes excepto el VR (que no se puede espirar). Se repite por lo menos en tres ocasiones, y la diferencia debe ser menor del 5%.

Las curvas de medición en la espirometría pueden mostrar tanto el flujo de aire (relación de volumen de aire exhalado y el tiempo que tarda en exhalarse) o la relación entre el flujo de aire y el porcentaje de volumen de aire espirado, tanto en inspiración como en espiración. La espirometría forzada se suele repetir tras la administración de un broncodilatador para evaluar la reversibilidad de una posible obstrucción, y los valores de la CVF durante el primer segundo y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VFE_1) deben aumentar alrededor del 15%.

El volumen total de aire expulsado durante la maniobra se llama CVF. Los individuos sanos pueden espirar al menos el 75% de la CVF durante el primer segundo (VEF_1). La relación entre el VEF_1 y la CVF (VEF_1/CVF) se conoce como «índice de Tiffeneau», que debe ser mayor de 0,75. Los determinantes principales de esta relación son el esfuerzo del paciente y la resistencia de las grandes

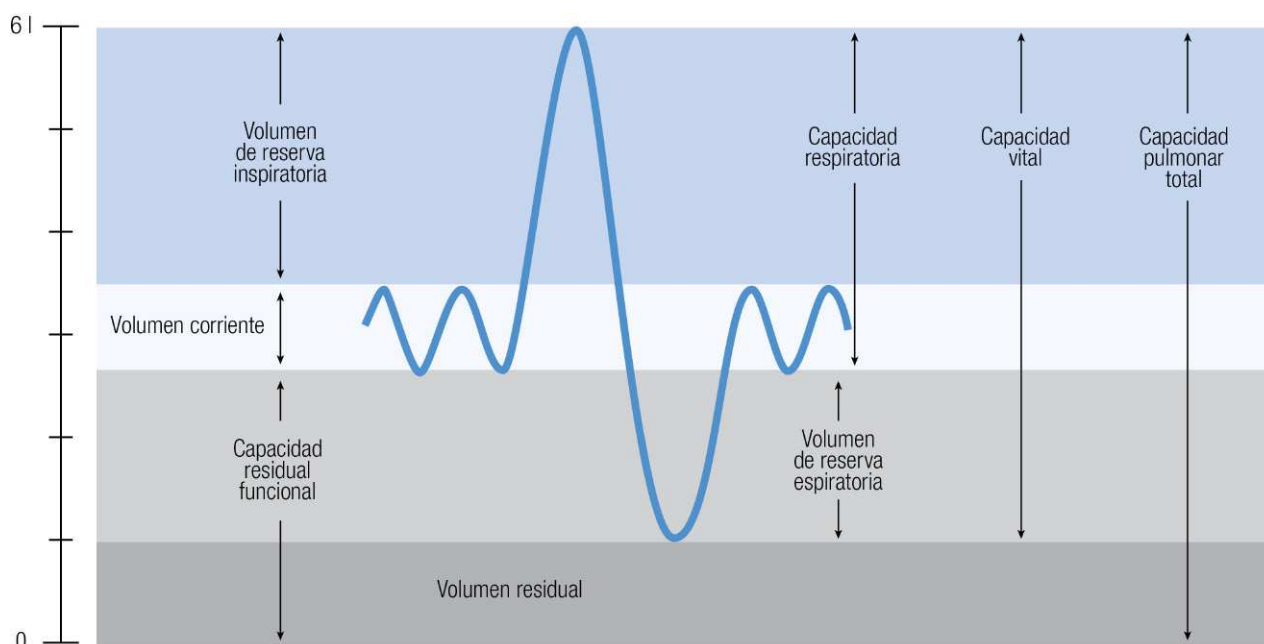


FIGURA 38-3

Capacidades y volúmenes pulmonares.

vías aéreas. Conviene aclarar que una espirometría forzada anormal es patológica, pero una normal no descarta la patología.⁷

Cuando la velocidad del flujo es baja, es decir, cuando el volumen de aire circula con lentitud y el diámetro de la vía aérea es pequeño, tiene las características de flujo laminar. Es decir, al circular por un tubo recto sin ramificaciones, el aire se dispondrá en cilindros concéntricos que se deslizan unos sobre otros y a distintas velocidades: el periférico más lento y el central más rápido, lo que significa que el cono de aire que circula más rápido permite la llegada de aire al alvéolo sin la necesidad de que llegue todo el volumen inspirado. En este flujo laminar, la resistencia al mismo depende de la ley de Poiseuille:

$$R = 8 \ln / r^4$$

donde R, es la resistencia; l, la longitud, y η , la viscosidad. Entonces, la resistencia es directamente proporcional a la longitud del tubo y la viscosidad del aire, e inversamente proporcional a la cuarta potencia del radio. En la realidad no esperaríamos cambios en la longitud de la vía aérea o en la viscosidad del aire. Sin embargo, si el calibre de la vía aérea disminuye a la mitad, la resistencia aumentará 16 veces; en cambio, si la longitud del tubo o la viscosidad aumentan al doble, la resistencia solo aumentaría al doble. Dado que la ley de Poiseuille establece que para el flujo laminar la resistencia es inversamente proporcional a la cuarta potencia del radio, es fácil creer que la mayor resistencia se encuentra en la vía aérea pequeña. Sin embargo, mediciones directas en esta zona demostraron que los bronquios de calibre menor de 2 mm de diámetro aportan menos del 20% de la resistencia total. Esto sucede porque los bronquios pequeños son muy numerosos y están distribuidos en paralelo. Si sumáramos todos los pequeños calibres, obtendríamos una vía aérea de gran tamaño y, por lo tanto, de menor resistencia. Entonces, los sitios de mayor resistencia quedarían representados por los bronquios de mediano calibre, que además son los que pueden presentar broncoconstricción y broncodilatación por carecer de cartílago y tener musculatura lisa.⁷

La función pleural se revisa en el capítulo 37, y la hematosi, en el capítulo 35.

FISIOPATOLOGÍA

La función pulmonar aumenta normalmente cuando los pulmones crecen durante la infancia y la adolescencia, en picos poco después de los 20 años de edad, y luego comienza a disminuir gradualmente. Los factores de riesgo para NOC y causar uno o más patrones anormales de la función pulmonar son:

- Reducción del crecimiento pulmonar.
- Disminución de la función pulmonar precoz.
- Disminución acelerada de la función pulmonar.

La disminución de la función pulmonar acelerada es más común. Sin embargo, cada uno de estos patrones anormales puede reducir la función pulmonar en una medida que el individuo se considera que tiene NOC.

Factores de riesgo

Los factores de riesgo definidos para la NOC son el tabaquismo y el aumento de la capacidad de respuesta de las vías respiratorias.⁸⁻¹⁰ Las exposiciones ambientales distintas de fumar, la atopía y la deficiencia de antioxidantes también pueden ser factores de riesgo.

TABAQUISMO

Numerosos estudios epidemiológicos indican que el consumo de tabaco es abrumadoramente el factor de riesgo más importante para la NOC.¹¹⁻¹² A modo de ejemplo, un estudio de cohorte retrospectivo ($n = 8.045$) encontró que los sujetos que fumaban cigarrillos a lo largo de un período de observación de 25 años eran más propensos que los no fumadores a desarrollar NOC (36 frente a 8%).¹¹ Fumar tabaco a través de un narguile también se asocia con un mayor riesgo de NOC en comparación con los no fumadores (OR ajustada, 10,61; IC del 95%, 6,89-16,34), desafiando la suposición de que filtrar el humo del tabaco a través del agua podría ser protector.¹²

Las influencias genéticas pueden aumentar la susceptibilidad de una persona a los efectos perjudiciales del humo del cigarrillo. Esto lo apoya un estudio observacional que encontró que la capacidad de respuesta broncodilatadora (una medida sustituta de riesgo de deterioro de la función pulmonar acelerada) se incrementó entre los fumadores actuales o anteriores que tenían un familiar de primer grado con NOC grave de inicio temprano, en comparación con los que no lo tenían.¹³ Fumar tabaco y marihuana aumenta sinérgicamente el riesgo de NOC y síntomas respiratorios.¹⁴

RESPUESTA DE LA VÍA AÉREA

El aumento de la capacidad de respuesta de las vías respiratorias a los alérgenos u otros factores desencadenantes externos es un factor de riesgo para NOC, según numerosos estudios observacionales. A modo de ejemplo, un estudio de cohorte retrospectivo ($n = 9.651$) encontró que la incidencia de NOC durante más de 11 años fue mayor entre las personas con mayor capacidad de respuesta de las vías respiratorias, en comparación con los que no tienen mayor capacidad de respuesta de las vías respiratorias (OR 4,5; IC del 95%: 3,3-6).¹⁵

Si bien es cierto que tanto la capacidad de respuesta de las vías respiratorias y el tabaquismo son factores de riesgo independientes para NOC, datos contradictorios hacen que no sea clara su interacción. Mientras que varios estudios sugieren que el consumo de cigarrillos aumenta el efecto de la capacidad de respuesta de las vías respiratorias en el desarrollo de NOC,¹⁶ otros estudios no lo hacen.¹³

EXPOSICIÓN AMBIENTAL

Numerosos estudios indican que la exposición ambiental a partículas de materia, polvo, gases, humos o antígenos orgánicos también puede ser un factor de riesgo para NOC. A modo de ejemplo, una muestra basada en población ($n = 8.515$) encontró que la NOC es más común entre las personas expuestas al polvo en el trabajo que los no expuestos (OR 1,5; IC del 95% 1,17-2,8). La NOC también es más común en las mujeres expuestas al humo de biomasa en interiores (cocina de leña).^{17,18}

ATOPIA

La atopia puede aumentar el riesgo de un individuo para NOC, según un estudio observacional de 1.025 hombres de edad avanzada (edad media, 61 años) sin asma que fueron sometidos a punción cutánea basal y pruebas de función pulmonar, y seguidos durante una media de 3 años. La atopia se consideró presente cuando se produjo un tamaño medio de la roncha ≥ 2 mm en respuesta a cuatro antígenos: polvo doméstico, hierbas mixtas, árboles mixtos y ambrosía. La atopia predijo una tasa anual superior al descenso del VEF₁ (9,5 ml por año) y el VEF₁/CVF (0,3% anual), en comparación con los pacientes atópicos. Hay estudios en animales que proporcionan más apoyo de que la atopia y la NOC están relacionadas.³

DEFICIENCIA DE ANTIOXIDANTES

Existen datos limitados que sugieren que la deficiencia de vitaminas antioxidantes (p. ej., vitaminas C y E) puede ser un factor de riesgo para NOC.¹⁹ En teoría, la deficiencia de vitaminas antioxidantes deja al huésped sin poder defenderse contra los efectos destructivos de los radicales oxidativos, que derivan tanto de fuentes exógenas (p. ej., el humo del cigarrillo) como de fuentes endógenas (p. ej., los fagocitos del pulmón).

DISPLASIA BRONCOPULMONAR

La displasia broncopulmonar, también conocida como «enfermedad pulmonar crónica neonatal» (EPCN), es una consecuencia del parto prematuro que se define por la dependencia de oxígeno suplementario durante más de 28 días después del parto. Se han observado enfisema radiográfico y evidencia de limitación del flujo aéreo en las pruebas de función pulmonar en jóvenes adultos sobrevivientes de una displasia broncopulmonar moderada y grave.²⁰

TUBERCULOSIS

La tuberculosis pulmonar puede contribuir a la obstrucción del flujo de aire a través de la obstrucción por la infección endobronquial y posterior broncoestenosis, o por medio de la destrucción del parénquima pulmonar. En un estudio de 8.784 sujetos chinos de 50 años o más, la evidencia radiográfica de tuberculosis pulmonar previa se asoció con mayor riesgo de obstrucción al flujo aéreo, independientemente del consumo de

cigarrillos, la exposición a biomasa y el diagnóstico previo de asma.²¹

FACTORES DE RIESGO MOLECULAR

Los estudios observacionales indican que existen factores de riesgo moleculares para la NOC.^{13,22} A modo de ejemplo, un estudio observacional encontró que el riesgo de NOC fue aproximadamente tres veces mayor entre los familiares de primer grado de pacientes con NOC grave prematura relacionada con la deficiencia de α_1 -antitripsina (A1AT).

Los factores de riesgo moleculares para NOC se han evaluado utilizando varios métodos diferentes, incluyendo estudios de polimorfismos de genes, la función de la enzima antioxidante, la desregulación de la metaloproteína y anomalías que causan el exceso de elastasa.

Polimorfismos de genes

Se han identificado varios polimorfismos genéticos de un solo nucleótido (SNP) que pueden aumentar el riesgo de NOC.^{23,24} Las funciones de muchos de estos genes todavía se desconocen. Algunos ejemplos se enumeran aquí:

- Factor de crecimiento transformante $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$): el TGF- $\beta 1$ es miembro de una gran superfamilia de los polipéptidos implicados en el crecimiento, la diferenciación y la activación celular. SNP del gen que codifica el TGF- $\beta 1$ se han asociado con el desarrollo de NOC en fumadores.²⁵
- Gen *SERPINE2*: también se conoce como «inhibidor de la serpina peptidasa»; en un principio se identificó basado en el pulmón fetal humano y de ratón, y luego se evaluó en un estudio de casos y controles. *SERPINE2* parece un gen de susceptibilidad para NOC que puede estar influenciado por la interacción del gen y fumar.²⁶
- Estudios de asociación amplia del genoma (GWAS) han identificado tres locus separados asociados a NOC: 15q25 (CHRNA3/CHRNA5/IREB2),²⁷ 4q31 (cerca de Hhip)²³ y 4q22 (FAM13A).²⁴ Dos locus adicionales se han identificado, uno en 19q13 (cerca de CYP6A6),²⁴ un locus también asociado con el consumo de cigarrillos, y otro en 5q32 (cerca del gen para el receptor de 5-hidroxitriptamina 4 [HTR4]),²⁴ un locus que también se asocia con la función pulmonar en la población general. Hay un menor número de locus identificados para el asma. Las razones de esto aún no están claras.
- Se realizó un GWAS independiente en una cohorte de base poblacional (Estudio Multiétnico de Aterosclerosis [MESA]-SNP Health Association Resource [SHARe]) en EE. UU. que encontró dos SNP asociados con el porcentaje de enfisema pulmonar determinado por tomografía computarizada.²⁸ Además, los genes relacionados con la α -manosidasa parecían estar asociados con una mayor relación de enfisema del lóbulo inferior en algunos grupos étnicos.

Enzimas antioxidantes relacionadas

La variación genética en función de la enzima antioxidante o su regulación pueden afectar al riesgo de NOC.²⁹ En particular, los genes de las glutatión-S-transferasas P1 (GSTP1) y M1 (GSTM1), la cisteína ligasa glutamato y la superóxido dismutasa parecen estar implicados. Estudios de asociación de genes no están disponibles para otras enzimas antioxidantes (p. ej., tiorredoxina, γ -glutamyl-transferasa) que podrían llegar a ser importantes.

La GSTP1 ayuda en la desintoxicación de una serie de sustancias que se encuentran en el humo del cigarrillo. La disminución de la actividad de la GSTP1 debido a polimorfismos genéticos puede aumentar la frecuencia de NOC. Varios estudios de casos y controles han identificado un polimorfismo específico en el exón 5 (Ile105Val) que es más común entre las personas con NOC que en los controles. La delección homocigota del GSTM1 se ha asociado con mayor riesgo de NOC en algunos estudios.²⁹

La glutamato cisteína ligasa (GCL) es una de las tres enzimas que se relacionan con la síntesis de glutatión. Variantes genéticas en la región promotora y en la subunidad catalítica que causan disminución en los niveles de glutatión se han asociado con aumentar el riesgo de NOC.^{29,30}

Desregulación de la metaloproteínasa

Las metaloproteinasas de la matriz (MMP) son una familia de enzimas dependientes de cinc que degradan las proteínas de la matriz extracelular. La actividad de las MMP está regulada por inhibidores tisulares de la metaloproteínasa (TIMP). Numerosos estudios observacionales han demostrado asociación entre NOC y la actividad anormal de ciertos subtipos de MMP o TIMP.^{31,32}

- Un estudio de casos y controles comparó el lavado broncoalveolar de pacientes con enfisema a los controles normales. Los pacientes con enfisema presentaban aumento de la expresión de MMP-1 (colagenasa 1) y ausencia de actividad de MMP-12 (elastasa de macrófagos).
- El esputo de pacientes con asma y NOC tiene aumentada la actividad de la MMP-2 (gelatinasa A), la MMP-9 (gelatinasa B), la MMP-8 (colagenasa 2) y la TIMP-1, en comparación con los controles. Además, los pacientes con NOC estable tienen un aumento en la concentración de TIMP-1 sérica en comparación con los controles y los pacientes con asma estable.
- *MMP12* se ha identificado como un gen asociado con la función pulmonar reducida en el asma y la disminución temprana de la función pulmonar en NOC. Este gen se ha asociado con enfisema en modelos de NOC en el ratón.
- Las relaciones entre las MMP, las TIMP y la NOC son un área de investigación en curso, con inhibidores de MMP bajo investigación como agentes terapéuticos para NOC.

Exceso de elastasa

La posibilidad de que el exceso de elastasa contribuye a la NOC la sugieren dos observaciones principales:³¹

1. El enfisema precoz se asocia con la deficiencia de A1AT, un inhibidor de la elastasa de los neutrófilos.
2. Los ratones deficientes de elastasa en los macrófagos no desarrollan enfisema a pesar de la intensa y prolongada exposición al humo del cigarrillo. Esto es incluso cierto si las células inflamatorias en exceso son atraídas al pulmón con proteína quimioatrayente de monocitos administrada exógenamente.

Reducción del riesgo

La mayoría de los factores de riesgo clínico para la NOC se pueden modificar. Sin embargo, es difícil medir directamente el impacto de la modificación de los factores de riesgo en la incidencia de la NOC debido a la duración extensa entre la exposición al factor de riesgo y la aparición de la obstrucción medible de las vías. Los estudios deben llevarse a cabo durante varias décadas para la medición directa.

Como un enfoque alternativo, la mayoría de los estudios determinan la tasa de disminución de la función pulmonar y la utilizan como una medida indirecta del riesgo de desarrollar NOC. El objetivo de la modificación del factor de riesgo es mitigar la disminución de la función pulmonar, ya que los pacientes con aumento de la disminución de la función pulmonar son más propensos a desarrollar NOC.

Una evidencia indirecta sugiere que dejar de fumar tiene el mayor impacto en la prevención de NOC. La actividad física y evitar la exposición por inhalación también pueden reducir la incidencia de NOC. La terapia antiinflamatoria y la terapia antioxidante se han estudiado, pero parecen tener un impacto mínimo sobre el desarrollo de NOC.

ABANDONO DEL HÁBITO TABÁQUICO

Dejar de fumar reduce la disminución acelerada de la función pulmonar que se asocia con el tabaquismo, lo que disminuye la probabilidad de que se desarrolle la NOC.

Esto fue ilustrado por un estudio retrospectivo de cohortes ($n = 8.045$), que encontró que la incidencia de NOC durante más de 25 años fue menor entre los pacientes que nunca habían fumado o dejaron de fumar que entre los pacientes que siguieron fumando.³³ En concreto, la incidencia de NOC entre los no fumadores, los fumadores que dejaron de fumar antes del estudio, los fumadores que dejaron de fumar durante los primeros 5 años del estudio, los fumadores que lo dejaron a los 5-15 años del estudio, los fumadores que lo dejaron a los 15-25 años del estudio y los fumadores que no dejaron de fumar fue del 4, el 12, el 5, el 14, el 24 y el 41%, respectivamente, entre los hombres. La incidencia fue del 9, el 11, el 20, el 25, el 29 y el 31%, respectivamente, entre las mujeres.

EVITAR LA EXPOSICIÓN AMBIENTAL

La reducción de la exposición ambiental a biomásas (material particulado, polvos, gases, humos o antígenos orgánicos) se asocia con una disminución de la función pulmonar más lenta y en un grado mucho menor que dejar de fumar. Esto fue demostrado por un estudio retrospectivo de cohortes ($n = 9.651$), que encontró que la disminución de la concentración de material particulado se asoció con una pequeña reducción de la tasa anual de disminución del VEF_1 con seguimiento de más de 11 años. En concreto, $10 \mu\text{g}$ por disminución anual m^3 en la concentración de materia en partículas se asoció con una reducción de 3 ml de la disminución anual de VEF_1 . Este efecto es pequeño y de escasa relevancia clínica en los pacientes individuales, pero puede tener relevancia en la salud pública.^{34,35}

En un estudio prospectivo de cohorte de 9 años, la mejora de la ventilación de la cocina y/o el uso de biogás en lugar de combustible de biomasa se asociaron con una disminución de la reducción del VEF_1 .³⁶ Cuando se utilizaron ambas intervenciones, la disminución del VEF_1 se redujo en 16 ml/año (IC del 95%, 9-23).

Hay gran variedad de estrategias disponibles para reducir la carga de partículas y gases inhalados:^{1,35,36}

- Implementar, monitorizar y hacer cumplir un estricto control de exposición en el aire en el lugar de trabajo.
- Iniciar la educación intensiva y continua de los trabajadores, gerentes, médicos y legisladores.
- Promover dejar de fumar, ya que fumar agrava la exposición a otras partículas y gases.
- Mejorar la ventilación en áreas donde se utilizan combustibles de biomasa para cocinar, y promover el uso de combustibles limpios.

ACTIVIDAD FÍSICA

La actividad física puede mitigar la disminución en la función pulmonar de los fumadores activos. En un estudio de cohorte retrospectivo, 6.790 voluntarios fueron seguidos durante una media de 11 años.³⁷ Fumadores activos con un moderado-alto nivel de actividad física eran menos propensos a desarrollar NOC que los fumadores activos con bajo nivel de actividad física (OR, 0,77; IC del 95%, 0,61-0,97). Son necesarios estudios adicionales antes de que la actividad física pueda recomendarse como un medio de disminuir la incidencia de NOC.

Bronquitis crónica

La bronquitis crónica se define por la presencia de tos persistente y productiva con moco excesivo que dura 3 meses o más durante 2 años o más consecutivos, siempre y cuando se excluyan todas las demás causas de tos crónica. Es el resultado de varios cambios en los bronquios y bronquiólos en respuesta a la lesión crónica, que incluyen:

- Inflamación crónica de la vía respiratoria.
- Hiperplasia de las glándulas submucosas bronquiales.
- Hiperplasia del músculo liso bronquial.
- Destrucción de cilios.
- Metaplasia epidermoide.
- Engrosamiento de la pared bronquial y desarrollo de fibrosis.

El proceso inflamatorio crónico, la metaplasia, la fibrosis y la hiperplasia glandular y de músculo liso ocasionan obstrucción de la vía aérea por estrechamiento de su luz. La pérdida de epitelio ciliado permite que partículas y microorganismos puedan entrar y predisponen a infección. Es frecuente la disnea en etapas más avanzadas y se puede desarrollar enfisema.

Enfisema

El enfisema es el crecimiento irreversible de los espacios aéreos más allá de los bronquiólos terminales, de manera más notable en los alvéolos, lo que produce destrucción de las paredes alveolares y obstrucción al flujo aéreo. En etapas tempranas o en formas leves, la principal fuente de obstrucción es el desarrollo de inflamación en las vías pequeñas distales a los bronquiólos respiratorios. Si se detecta a tiempo y se maneja adecuadamente, es posible que la inflamación de estas vías pequeñas se reduzca y disminuya la obstrucción. En la enfermedad moderada a grave, la pérdida de recuperación elástica en los alvéolos es el mecanismo principal de la obstrucción aérea y es irreversible. Los cambios vasculares en los pulmones se desarrollan de forma simultánea a lo largo de la obstrucción de la vía respiratoria. El recubrimiento interno de las arterias y arteriolas que irrigan los pulmones se engrosa y se torna fibrótico, y contribuye aún más a la destrucción de los alvéolos y capilares. Los patrones de destrucción alveolar ocurren en los bronquiólos respiratorios y se esparcen a la periferia, centroacinar, o la destrucción es uniforme, panacinar.

La elasticidad es esencial en los alvéolos. La pérdida de esta propiedad afecta a su capacidad para contraerse y mover el aire hacia el exterior. Los espacios aéreos aumentan de tamaño y son ineficaces para la hematosis. Si las paredes alveolares se colapsan, el aire permanece atrapado en los alvéolos. El atrapamiento de aire disminuye la salida de dióxido de carbono y reduce el aporte efectivo de oxígeno. En respuesta, el organismo incrementa la cantidad de eritrocitos (poliglobulia), lo que da el aspecto característico a la persona de soplador rosado. Soplador porque se prolonga el tiempo espiratorio, y rosado por la poliglobulia. El principal problema que esto ocasiona es la hipercapnia, aunque también puede existir hipoxia (fig. 38-4).

Asma

El asma es una enfermedad crónica inflamatoria de las vías respiratorias que produce obstrucción intermitente o persistente por hiperreactividad bronquial, inflamación, broncoconstricción y producción excesiva de moco.

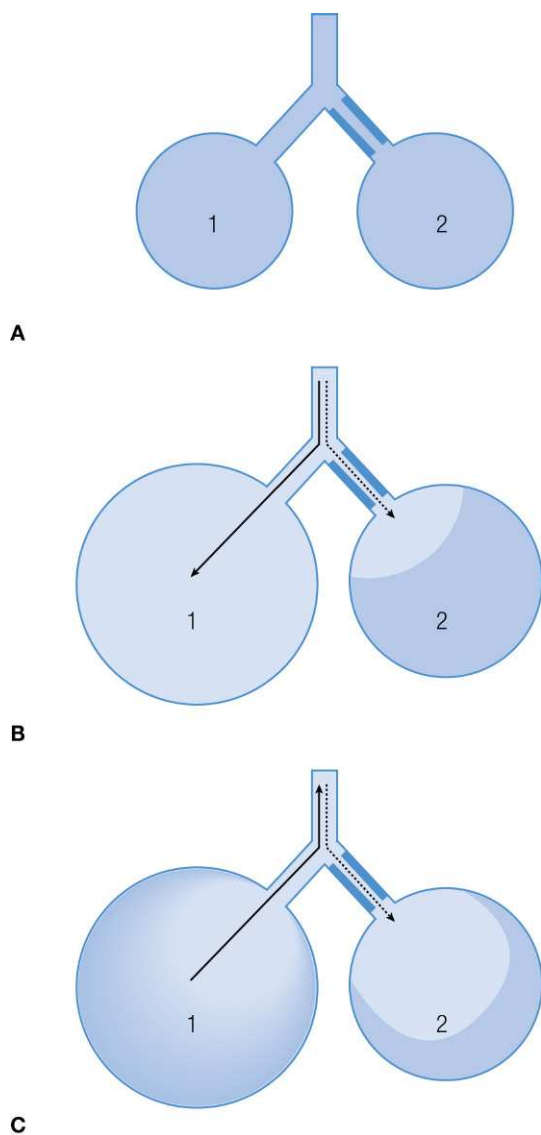


FIGURA 38-4

Llenado alveolar en la neumopatía obstructiva crónica. **A.** Fase al final de la espiración; la presión pulmonar y la atmosférica son iguales y no hay movimiento de aire. **B.** Inspiración; el alvéolo con obstrucción de la vía se sigue llenando cuando el alvéolo normal (1) ya lo ha hecho (sin obstrucción). **C.** Espiración; el alvéolo normal (1) ya se ha vaciado casi por completo, mientras que en el alvéolo con obstrucción de la vía aérea (2) aún sigue entrando aire. Esto origina atrapamiento de aire y mayor esfuerzo espiratorio.

A menudo se inicia desde la infancia, pero puede comenzar en cualquier edad. Los individuos más susceptibles son los que se consideran atópicos o los que tienen predisposición genética para desarrollar hipersensibilidad. La respuesta inflamatoria e inmunitaria es estimulada por la exposición a un alérgeno; este varía con cada individuo. Las exposiciones ambientales comunes que se sabe que causan reacciones de hipersensibilidad y desencadenan la respuesta inflamatoria incluyen el polvo, el humo, los ácaros del polvo, el moho o el pelo de animales. Otros desencadenantes son el ejercicio, las temperaturas extremas, la enfermedad y la ansiedad (fig. 38-5).

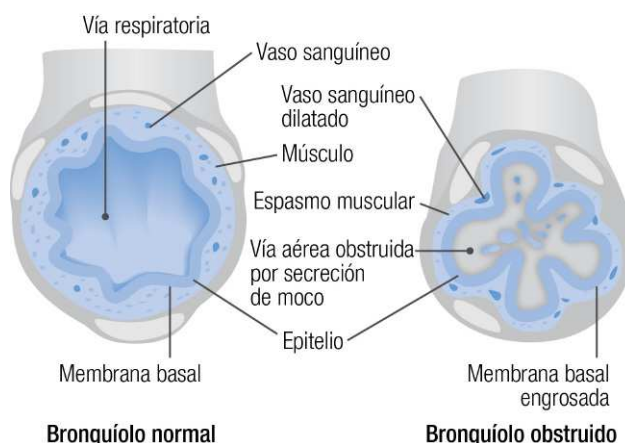


FIGURA 38-5

Características del bronquiolo obstruido, tanto por bronquitis crónica como por asma. Obsérvese la gran secreción de moco que obstruye la luz del bronquiolo, además de la contracción del músculo liso bronquial, la vasodilatación y el edema, que son componentes de la inflamación.

Una vez expuesto al agente desencadenante, el individuo presenta de inmediato una reacción de tipo I mediada por IgE (v. capítulo 22) a nivel bronquial, que causa obstrucción de la vía aérea, muchas veces grave, y que puede llevar a la insuficiencia respiratoria (v. capítulo 36).

La característica clínica del asma es la presencia de sibilancias (silbido), producidas por el estrechamiento de la vía aérea con la dificultad para respirar (disnea; v. capítulo 8), pulso paradójico, espiración muy prolongada, dermatitis atópica, eccema u otros trastornos alérgicos de la piel.

RESUMEN

La NOC es el resultado de interacciones complejas entre factores de riesgo clínico y molecular.

Los factores de riesgo definidos o posibles para NOC incluyen la exposición por inhalación (p. ej., fumar), el aumento de la capacidad de respuesta de las vías respiratorias, la atopia y la deficiencia de antioxidantes.

Los factores de riesgo moleculares para NOC incluyen una gran variedad de polimorfismos de genes, disfunción de enzimas relacionada a antioxidantes, desregulación de metaloproteinasas y anomalías que causan el exceso de elastasa.

Algunos de los factores clínicos de riesgo de NOC pueden ser modificados, lo que reduce la tasa de disminución de la función pulmonar:

- Dejar de fumar es la manera más importante para reducir la tasa de disminución de la función pulmonar y el riesgo de desarrollar NOC entre los que fuman.
- Siempre que sea posible, la exposición ambiental a las partículas, polvos, gases y vapores debe evitarse o reducirse.
- La actividad física puede mitigar la disminución de la función pulmonar, aunque se necesitan más estudios.

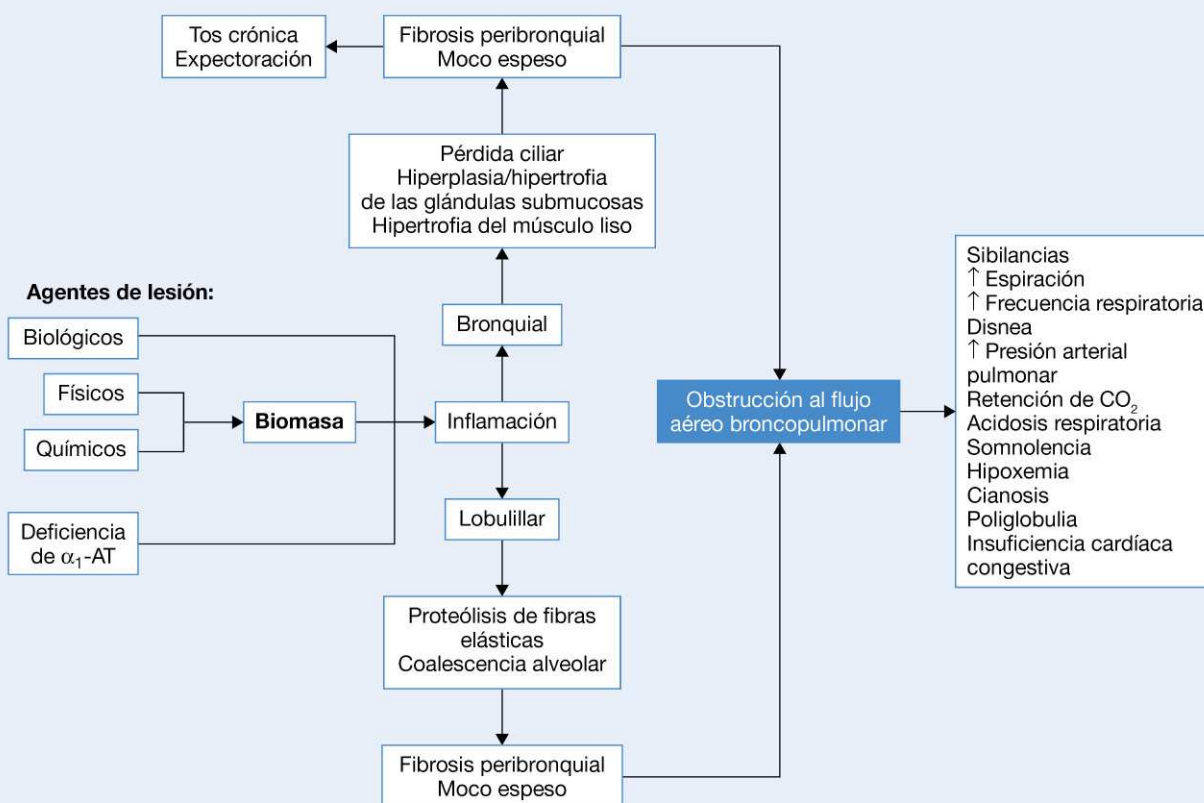
CASO CLÍNICO

Varón de 67 años que acude a consulta por disnea. Fumador de 30 cigarrillos/día con acumulado de 60 paquetes/años. Jubilado desde los 65 años. Con cuadros de bronquitis crónica sin tratamiento regular. Tos y expectoración blanquecina-amarillenta diariamente desde hace muchos años. Desde hace 5 años nota la aparición de dificultad para respirar que le impide caminar de prisa en terreno plano (grado 2). Presenta al menos dos cuadros catarrales por año con expectoración muy purulenta que necesitan tratamiento, generalmente con buena respuesta. Durante estos cuadros refiere empeoramiento de la dificultad para respirar. Entre los episodios no sigue ningún tratamiento. Paciente obeso, con índice de masa corporal de 32 kg/m^2 ; presión arterial de 111/89 mmHg; frecuencia cardíaca de 92 latidos/min, eupneico en reposo y saturación de oxígeno basal del 92%. La exploración cardiopulmonar no revela anormalidades, al igual que el resto de la exploración. Las pruebas de laboratorio muestran biometría hemática y química sanguínea dentro de la normalidad. Espirometría

con patrón obstructivo moderado ($\text{VEF}_1 = 1,634$ [64%], VEF_1/CVF del 56% sin cambios tras administrar broncodilatadores). Gasometría basal: pH, 7,39; PaO_2 , 67 mmHg; PaCO_2 , 41 mmHg. Electrocardiograma con bloqueo de rama derecha. Se establece diagnóstico de NOC con perfil de bronquitis crónica y agudizada frecuente y sintomática, y con patrón espirométrico obstructivo moderado; se clasifica como grupo D de la clasificación GOLD.

Por presentar cuadros de tos con expectoración de más de 3 meses de duración en más de 2 años consecutivos y el antecedente de tabaquismo intenso, se clasifica como bronquítico crónico.

El presente caso es clasificado como del grupo D (GOLD 2011),⁴⁻⁶ por la asociación de los síntomas y la intensidad de la disnea. (GOLD, *Guide Obstructive Lung Diseases*: A, NOC no agudizadora con enfisema o bronquitis crónica; B, mixto NOC-asma; C, NOC agudizadora con enfisema, y D, NOC agudizadora con bronquitis crónica.)



MAPA CONCEPTUAL

Fisiopatología de la neumopatía obstructiva crónica.

Bibliografía

1. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: Updated 2014. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Disponible en: www.goldcopd.org [consultado el 28 de marzo de 2014].
2. Postma DS, Bush A, van den Berge M. Risk factors and early origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2015;385:899.
3. Turner AM, Tamasi L, Schlech F, et al. Clinically relevant subgroups in COPD and asthma. *Eur Respir Rev* 2015;24(136):283-98.
4. Lotvall J, Akdis CA, Bacharier LB, et al. Endotypes asma: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *Allergy Clin Immunol* 2011;127(2):355-60.
5. Han MK, Agusti A, Calverley PM, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182(5):598-604.
6. Parr DG. Patient Phenotyping and Early Disease Detection of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc* 2011;8(4):338-49.
7. Grippi MA, Elias JA, Fishman JA, et al. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. 5.ª ed. Filadelfia: McGraw-Hill; 2015.
8. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182(5):693-718.
9. de Marco R, Accordini S, Marcon A, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183(7):891-7.
10. Perret JL, Dharmage SC, Matheson MC, et al. The interplay between the effects of lifetime asthma, smoking, and atopy on fixed airflow obstruction in middle age. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187(1):42-8.
11. van Durme YM, Verhamme KM, Stijnen T, et al. Prevalence, incidence, and lifetime risk for the development of COPD in the elderly: the Rotterdam study. *Chest* 2009;135(2):368-77.
12. She J, Yang P, Wang Y, et al. Chinese water-pipe smoking and the risk of COPD. *Chest* 2014;146(4):924-31.
13. Cledon JC, Speizer FE, Drazen JM, et al. Bronchodilator responsiveness and serum total IgE levels in families of probands with severe early-onset COPD. *Eur Respir J* 1999;14(5):1009-14.
14. Tan WC, Lo C, Jong A, et al. Marijuana and chronic obstructive lung disease: a population-based study. *CMAJ* 2009;180(8):814-20.
15. Brutsche MH, Downs SH, Schindler C, et al. Bronchial hyperresponsiveness and the development of asthma and COPD in asymptomatic individuals: SAPALDIA cohort study. *Thorax* 2006;61(8):671-7.
16. Aanerud M, Carsin AE, Sunyer J, et al. Interaction between asthma and smoking increases the risk of adult airway obstruction. *Eur Respir J* 2015;45(3):635-43.
17. Kurmi OP, Semple S, Simkhada P, et al. COPD and chronic bronchitis risk of indoor air pollution from solid fuel: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2010;65(3):221-8.
18. Po JY, FitzGerald JM, Carlsten C. Respiratory disease associated with solid biomass fuel exposure in rural women and children: systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2011;66(3):232-9.
19. Sanguinetti CM. Oxidant/antioxidant imbalance: role in the pathogenesis of COPD. *Respiration* 1992; 59(Suppl. 1):20-3.
20. Wong PM, Lees AN, Louw J, et al. Emphysema in young adult survivors of moderate-to-severe bronchopulmonary dysplasia. *Eur Respir J* 2008;32(2):321-8.
21. Byrne AL, Marais BJ, Mitnick CD, Lecca L, Marks GB. Tuberculosis and chronic respiratory disease: a systematic review. *Int J Infect Dis* 2015;32:138-46.
22. Marciniak SJ, Lomas DA. What can naturally occurring mutations tell us about the pathogenesis of COPD? *Thorax* 2009;64(4):359-64.
23. Zhou X, Baron RM, Hardin M, et al. Identification of a chronic obstructive pulmonary disease genetic determinant that regulates HHIP. *Hum Mol Genet* 2012;21(6):1325-35.
24. Cho MH, Castaldi PJ, Wan ES, et al. A genome-wide association study of COPD identifies a susceptibility locus on chromosome 19q13. *Hum Mol Genet* 2012;21(4):947-57.
25. Smolonska J, Wijmenga C, Postma DS, Boezen HM. Meta-analyses on suspected chronic obstructive pulmonary disease genes: a summary of 20 years' research. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180(7):618-31.
26. Demeo DL, Mariani TJ, Lange C, et al. The SERPINE2 gene is associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Hum Genet* 2006;78(2):253-64.
27. DeMeo DL, Mariani T, Bhattacharya S, et al. Integration of genomic and genetic approaches implicates IREB2 as a COPD susceptibility gene. *Am J Hum Genet* 2009;85(4):493-502.
28. Manichaikul A, Hoffman EA, Smolonska J, et al. Genome-wide study of percent emphysema on computed tomography in the general population. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis Lung/SNP Health Association Resource Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189(4):408-18.
29. Bentley AR, Emrani P, Cassano PA. Genetic variation and gene expression in antioxidant related enzymes and risk of COPD: a systematic review. *Thorax* 2008;63(11):956-61.
30. Liu S, Li B, Zhou Y, et al. Genetic analysis of CC16. OGG1 and GCLC polymorphisms and susceptibility to COPD. *Respirology* 2007;12(1):29-33.
31. Abboud RT, Vimalanathan S. Pathogenesis of COPD. Part I. The role of protease-antiprotease imbalance in emphysema. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12(4):361-7.
32. Hunninghake GM, Cho MH, Tesfaigzi Y, et al. MMP12, lung function, and COPD in high-risk populations. *N Engl J Med* 2009;361:2599-608.
33. Løkke A, Lange P, Scharling H, et al. Developing C.O.P.D. a 25 year follow up study of the general population. *Thorax* 2006;61:935-9.
34. Downs SH, Schindler C, Liu LJ, et al. Reduced exposure to PM10 and attenuated age-related decline in lung function. *N Engl J Med* 2007;357:2338-47.
35. Lippmann M. Health effects of airborne particulate matter. *N Engl J Med* 2007;357:2395.
36. Zhou Y, Zou Y, Li X, et al. Lung Function and Incidence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease after Improved Cooking Fuels and Kitchen Ventilation: A 9-Year Prospective Cohort Study. *PLoS Med* 2014;11(3):e1001621.
37. Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, et al. Regular physical activity modifies smoking-related lung function decline and reduces risk of chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175(5):458-63.

SECCIÓN

IV

Trastornos del sistema cardiovascular

Página deliberadamente en blanco

Arritmias

José Antonio Monroy Rodríguez

INTRODUCCIÓN

El conjunto de fenómenos mecánicos que ocurren durante cada ciclo cardíaco están coordinados por un sistema de conducción eléctrica altamente especializado. El correcto funcionamiento de este sistema requiere que la formación y propagación de los impulsos eléctricos se lleve a cabo de manera armónica, a fin de que la contracción miocárdica se realice de forma rítmica y eficiente. Un fallo en la formación o propagación de estos impulsos repercute en la función de bomba del corazón, lo cual provoca alteraciones sistémicas, que pueden ir desde ser asintomáticas hasta causar muerte súbita. En lo anterior radica la importancia de conocer el origen de las alteraciones del ritmo cardíaco (arritmias), a fin de poder diagnosticarlas, tratarlas y prevenir sus complicaciones de la manera más apropiada.¹

CONCEPTO

El término «arritmia» significa literalmente «ausencia de ritmo». A pesar de que el término más apropiado sería «disritmia», que significa «alteración del ritmo», que es lo que ocurre realmente cuando hablamos del corazón, arritmia se ha utilizado más ampliamente.²

En el ambiente médico, arritmia se usa para referirse a cualquier alteración del ritmo cardíaco normal. Las arritmias se originan básicamente por dos mecanismos: una alteración en la formación del impulso eléctrico o una propagación inadecuada del impulso desde el tejido marcapasos hacia el resto del tejido miocárdico. Según la alteración en el ritmo que produzcan, se clasifican de la siguiente manera: 1) taquiarritmias, en las que el corazón late a más de 100 latidos/min, 2) bradiarritmias, ritmos con frecuencia cardíaca (FC) menor de 60 latidos/min, y 3) extrasístoles, presencia de latidos ectópicos que no forman parte del ritmo regular.³

BASES ANATOMOFISIOLÓGICAS

Para poder comprender el mecanismo de producción de las arritmias es necesario conocer el funcionamiento básico del sistema de conducción cardíaca, el cual depende de las propiedades electrofisiológicas de las células

cardíacas, incluyendo las células marcapaso, las células de conducción y las fibras musculares. Estas células se organizan en un sistema encargado de llevar los impulsos eléctricos a toda célula del corazón, iniciando el proceso de contracción.⁴

Electrofisiología^{1,2}

MEMBRANA CELULAR

Todas las células están delimitadas por una membrana celular, la cual es una bicapa lipídica. Debido a que los fosfolípidos que forman la membrana exponen su porción hidrofóbica hacia el exterior y hacia dentro de la célula, impiden el paso de agua y electrólitos, y le dan a la membrana la cualidad de ser impermeable a partículas hidrofílicas.

Sin embargo, la membrana celular realmente es semipermeable, ya que es permeable a partículas hidrofóbicas. Además, existen diferentes canales y transportadores, que son proteínas transmembrana específicas para ciertos iones, que permiten el paso de estos a través de la membrana. Cuando estos canales requieren ATP para su funcionamiento, se les llama «bombas».

Una de las bombas más importantes en la célula es la bomba Na^+ , K^+ -ATPasa (dependiente de ATP), la cual saca tres iones de Na^+ y mete dos iones de K^+ a la célula. Esta impide el edema celular al sacar partículas osmóticamente activas y adicionalmente retira cargas positivas del espacio intracelular, lo que genera una diferencia de cargas entre el interior y el exterior de la membrana. Esto último hace que se le conozca también como «bomba electrogénica».

TRANSPORTE DE ELECTRÓLITOS

A través de la membrana semipermeable hay constantemente un intercambio de electrólitos por medio de los canales y bombas. Según su requerimiento de ATP, el transporte se clasifica en: activo, cuando requiere el consumo de ATP, y pasivo, cuando no lo necesita.

El transporte pasivo no consume energía, ya que se realiza en favor de un gradiente, por lo que se dice que es energéticamente favorable. Existen dos tipos de

gradiente: electroquímico y gradiente de concentración. El gradiente electroquímico ocurre cuando, de un lado de la membrana, por ejemplo, en el espacio intracelular, hay un mayor número de cargas negativas que en el espacio extracelular. Esto hará que los cationes del exterior, como Na^+ y Ca^{2+} , busquen transportarse hacia donde hay más cargas negativas, en busca de equilibrar las cargas. El gradiente de concentración funciona de manera similar. Siendo el Na^+ el catión más abundante del espacio extracelular, con una concentración de 145 mEq/l, y habiendo en el espacio intracelular aproximadamente 14 mEq/l, el Na^+ se moverá desde donde hay una mayor concentración hacia donde hay menor.

POTENCIAL DE MEMBRANA

En el espacio extracelular se acumulan iones como Na^+ y Ca^{2+} , debido a que no pueden entrar en la célula. Por otro lado, en el espacio intracelular existen gran cantidad de fosfatos (que forman ATP y ácidos nucleicos) y proteínas (estructurales y catalíticas), que contienen muchos grupos con polaridad negativa. El acúmulo de estos elementos dentro de la célula hace que haya una diferencia entre las cargas eléctricas dentro y fuera de la membrana, lo cual se conoce como «potencial de membrana».

Cuando el espacio intracelular resulta más negativo respecto al espacio extracelular, se denomina «potencial de membrana en reposo». Dicho potencial está mantenido por: 1) semipermeabilidad de la membrana; 2) bomba Na^+ , K^+ -ATPasa, y 3) aniones fijos en el espacio intracelular.

En el caso de los miocardiocitos, el sarcolema en estado de reposo es impermeable a casi todos los iones, a excepción del K^+ , para el cual existe un canal conocido como «rectificador de entrada». Este canal permite la salida del K^+ a favor de su gradiente de concentración, pero, al ocurrir esto, el interior se vuelve más negativo y «tira» del K^+ de vuelta, hasta llegar a un punto de equilibrio en el que no hay un cambio neto en la cantidad de potasio dentro y fuera de la célula, pues la cantidad que entra es la misma que la que sale. El potencial eléctrico dentro de la célula cuando el K^+ alcanza su estado de equilibrio es -90 mV aproximadamente. De esta manera, el potasio define el potencial de membrana en reposo del miocardiocito.

MIOCARDIO COMO TEJIDO EXCITABLE

En electrofisiología se utiliza el término «tejido excitable» para referirse a los tejidos que pueden generar potenciales de acción en su membrana. Existen en el organismo dos tejidos excitables por excelencia: el tejido muscular y el tejido nervioso.

En el miocardio se pueden diferenciar tres tejidos con propiedades electrofisiológicas diferentes: 1) células marcapaso; 2) células del sistema de conducción especializada, y 3) células especializadas en contracción. Tales diferencias provocan que el potencial de acción sea diferente en cada uno de esos tejidos.

POTENCIAL DE ACCIÓN

El potencial de acción es un cambio brusco en la polaridad de la membrana, que se propaga a través de la misma, para posteriormente volver a su estado de reposo.

En el tejido muscular de aurículas y ventrículos, así como en el sistema de conducción, el potencial de acción tiene cinco fases, de las que la fase 4 es la de reposo inicial (fig. 39-1):

- **Fase 4:** reposo. Es la fase en la que se encuentra el miocardio antes de ser estimulado. El potencial de membrana en reposo es de -90 mV. Solo se encuentra abierto el «rectificador de entrada» de potasio.
- **Fase 0:** despolarización rápida. Cuando un estímulo eléctrico o químico eleva el potencial de membrana en reposo, volviéndolo menos negativo, permite que se abran **canales rápidos de Na^+ activados por voltaje**, entrando así el Na^+ en favor de su gradiente de concentración y electroquímico. Si el estímulo inicial elevó el potencial de membrana hasta el **valor umbral** (-70 mV aproximadamente), se abrirán los suficientes canales de Na^+ para iniciar el potencial de acción y permitir la fase 0, que representa el cambio de polaridad de la membrana por la entrada de cationes, desde -90 hasta $+20$ mV aproximadamente. La única diferencia entre el potencial de acción de las células del sistema de conducción y los miocardiocitos auriculares y ventriculares es que esta fase ocurre mucho más rápido en los primeros.
- **Fase 1:** breve período de repolarización temprana. Se inicia con el cierre de los canales de Na^+ . El cambio de polaridad de la membrana provoca la apertura de **canales lentos de K^+** , permitiendo que el K^+ salga de la célula en favor del gradiente de concentración, sacando cationes como compensación a la entrada masiva de Na^+ .
- **Fase 2:** meseta. El inicio de esta fase está dado por la apertura de **canales lentos de Ca^{2+} de tipo L**. Estos permiten la entrada de Ca^{2+} en favor de su gradiente de concentración. Esto sucede debido a que tal catión es muy importante en el proceso de contracción. El hecho de que exista una corriente de entrada de Ca^{2+} y una de salida de K^+ hace que no haya un cambio neto

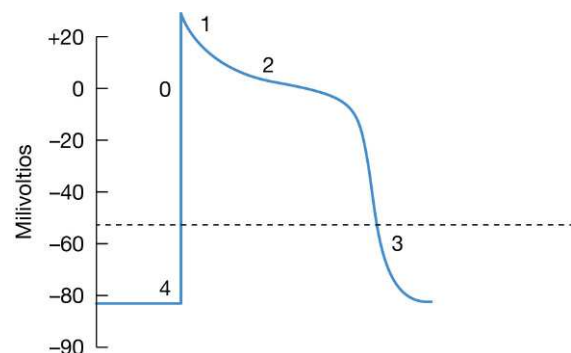


FIGURA 39-1
Potencial de acción cardíaco.

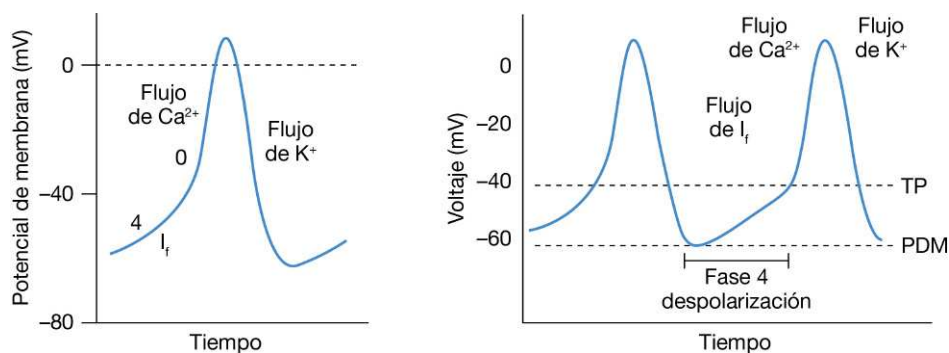


FIGURA 39-2

Potencial de acción de la célula marcapaso del corazón.

en el potencial de membrana, dándonos una **meseta** en la gráfica del potencial de acción.

- **Fase 3: repolarización.** Cuando los canales de Ca^{2+} se cierran, los de K^+ siguen abiertos. El continuo flujo de salida de K^+ permite una rápida repolarización de la membrana hacia su potencial de reposo.
- **Fase 4: reposo.** De vuelta en la fase 4, el potencial de membrana regresa a -90 mV y la bomba Na^+ , K^+ -ATPasa se encarga de devolver el Na^+ al espacio extracelular e introducir de nuevo el K^+ que salió durante el potencial de acción.

AUTOMATICIDAD EN LAS CÉLULAS MARCAPASO

El anterior es el patrón de las células miocárdicas que requieren un estímulo inicial para iniciar el potencial de acción. Sin embargo, existen células en el miocardio que tienden a despolarizarse sin ningún estímulo, es decir, tienen automatismo, y son las encargadas de iniciar la corriente eléctrica que despolariza todo el miocardio en cada contracción. Estas células marcapaso tienen un patrón de potencial de acción especial muy particular (fig. 39-2).

La primera diferencia consiste en que el potencial de membrana en reposo es menos negativo que en el resto del miocardio, y es aproximadamente de -60 mV . Este estado de «despolarización relativa» respecto a los otros miocitos hace que los canales rápidos de Na^+ de las células marcapaso sean disfuncionales, por lo que no tienen ningún papel en el potencial de acción. En cambio, existe un canal HCN activado por hiperpolarización, específico de estas células marcapasos, que permite la entrada de Na^+ a la célula de manera constante, lo que genera un flujo iónico llamado «corriente marcapaso».

Durante el estado de reposo de la célula marcapaso, esta corriente produce una pendiente en ascenso, despolarizando paulatinamente la célula hasta llegar al potencial umbral, momento en el cual se abren canales de Ca^{2+} , que es el encargado de la fase 0 de despolarización rápida. La repolarización ocurre de la misma manera que en las otras células, cuando los canales de Ca^{2+} se cierran y los de K^+ se abren. Cuando se repolariza la célula hasta -60 mV , los canales HCN se abren de nuevo y se repite el ciclo.

PERÍODO REFRACTARIO

Durante el estado de reposo, la célula puede ser despolarizada sin mayor problema, basta con que haya un estímulo que eleve el potencial hasta el umbral. Sin embargo, durante la mayor parte del potencial de acción, el miocito no puede ser reestimulado para contraerse, es decir, es refractario a un nuevo estímulo. Durante el período que abarca todas las fases 1 y 2, y aproximadamente un tercio de la fase 3, ningún estímulo podrá provocar una nueva despolarización, por lo que se conoce como «período refractario absoluto». Durante los últimos dos tercios de la fase 3, período conocido como «período refractario relativo», se requiere un estímulo de mayor intensidad que el normal para provocar una despolarización. Al final del período refractario relativo hay un corto período conocido como «período supranormal», en el que un estímulo menor del habitual puede iniciar el potencial de acción (fig. 39-3).

El grado de refractariedad se debe principalmente a la cantidad de canales rápidos de Na^+ disponibles para la despolarización. El canal de Na^+ tiene la particularidad de tener tres estados: desactivado, activado e inactivado. Durante el reposo, el canal se encuentra desactivado

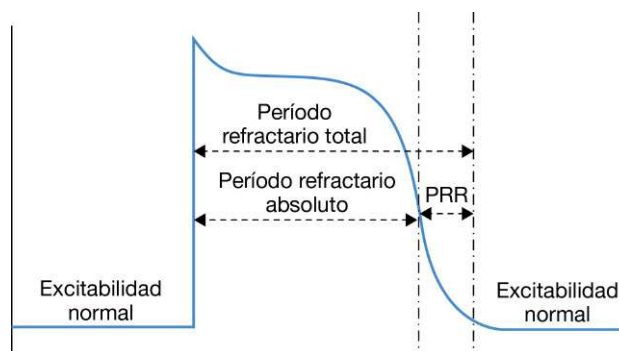


FIGURA 39-3

Período refractario. PRR, período refractario relativo.

(cerrado). Cuando el potencial de membrana alcanza el valor umbral, el canal pasa al estado activado (abierto) por unos instantes, para dar paso al estado inactivado (cerrado). Cuando la célula se repolariza de nuevo, el canal regresa a su estado desactivado. Si no hay proceso de repolarización, el canal continúa en estado inactivado y no está disponible para un nuevo proceso de despolarización. Por lo anterior, durante el período refractario absoluto, todos los canales están inactivados, pero, conforme se va repolarizando la célula, durante la fase 3 hay progresivamente más canales de Na^+ que pasan de inactivados a desactivados, y por ello disponibles para una nueva despolarización.

SISTEMA DE CONDUCCIÓN ELÉCTRICA

De manera fisiológica, el impulso eléctrico se inicia en las células marcapaso del **nodo sinusal**, localizado en la parte superior de la pared posterolateral de la aurícula derecha, justo debajo de la desembocadura de la vena cava superior (fig. 39-4).

Dicho nodo dispara con una frecuencia normal de 60 a 100 veces por minuto. Desde ahí, la despolarización viaja a través de los miocitos auriculares y de las células especializadas de conducción, que forman **haces internodales**, uno anterior o de Bachman, uno medio o de Wenckebach y uno posterior o de Thorel. El anterior es el encargado de llevar la despolarización a la aurícula izquierda. Posteriormente, estos tres haces se unen antes de llegar al **nodo**

auriculoventricular (AV), localizado en la base del tabique interauricular. Al llegar a este sitio, la despolarización sufre un retraso de 0,1 s, tiempo necesario para permitir que las aurículas se contraigan y vacíen su contenido a los ventrículos. Este conjunto de células marcapaso, sin estimulación externa, dispara a una frecuencia de 40-60 por minuto, pero, debido a que el nodo sinusal dispara con mayor frecuencia, hace que el nodo AV acelere su marcha y dispare con cada despolarización del nodo sinusal, mecanismo conocido como «supresión por sobreestimulación». Al nodo AV y a las fibras de Purkinje, que tienen la propiedad del automatismo, pero que no son los encargados de dirigir el ritmo eléctrico en situaciones fisiológicas, se les conoce como «marcapasos ectópicos latentes».

Desde el nodo AV, el impulso viaja a través del haz perforante o de His, que atraviesa el esqueleto fibroso del corazón, viaja a través del tabique interventricular y posteriormente se divide en dos ramas, rama derecha y rama izquierda, cada una para un ventrículo. La rama izquierda se divide de nuevo en fascículo anterior y fascículo posterior. La rama derecha y los fascículos de la rama izquierda se continúan con las fibras de Purkinje, que corren por el subendocardio y llevan la despolarización al resto de los ventrículos. Cabe mencionar que la despolarización, de manera normal, solo pasa de las aurículas a los ventrículos a través del haz de His, pues el esqueleto fibroso que sirve de estructura a las cámaras del corazón no permite el paso del impulso eléctrico. Las fibras de Purkinje tienen también cierto automatismo, y pueden disparar, en ausencia de estímulos externos, a una frecuencia de 30-40 veces por minuto.

Ritmo normal

Teóricamente se considera que el ritmo normal es el **ritmo sinusal**. La definición de ritmo sinusal incluye tres puntos: 1) FC de 60-100 latidos/min; 2) presencia de ondas P idénticas en el electrocardiograma (ECG), y 3) complejos QRS estrechos normales. Estos tres parámetros reflejan que el impulso se inicia en el nodo sinusal y se conduce sin interrupciones por el sistema de conducción hacia todo el miocardio (fig. 39-5).

Cabe mencionar que realmente el ritmo normal en una persona no es rítmico. Esto se debe a que la FC varía durante la inspiración y espiración, a fin de emparejar

420

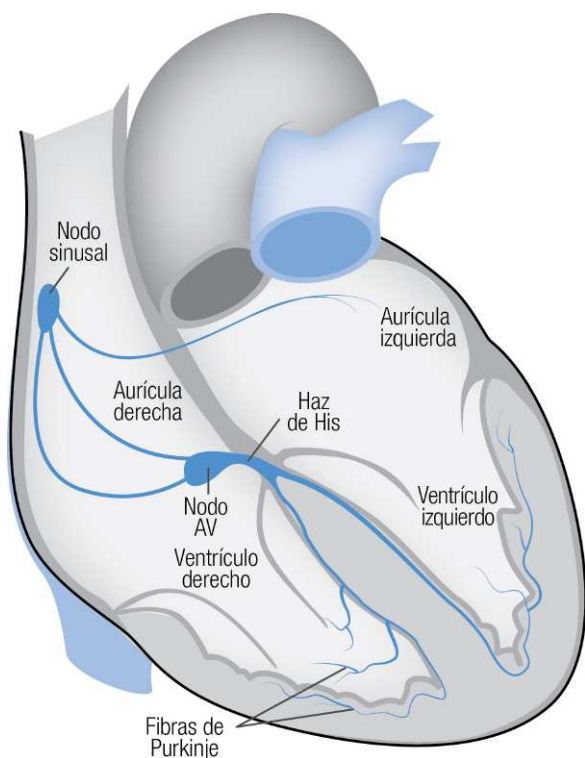


FIGURA 39-4

Sistema de conducción eléctrica del corazón.



FIGURA 39-5

Ritmo sinusal normal. FC, 60-100 latidos/min; onda P normal antes de cada QRS; QRS estrecho; intervalo P-R normal; segmento ST normal.

la irrigación pulmonar con la distensión y ventilación. Para esto, la FC aumenta durante la inspiración. Por lo anterior, se considera que el ritmo más fisiológico es la **arritmia sinusal respiratoria**, en la que el intervalo R-R se acorta durante la inspiración y se extiende durante la espiración.

FISIOPATOLOGÍA

Etiología

Las arritmias pueden deberse a distintas causas:

- Isquemia.
- Cicatriz de infartos previos.
- Alteraciones electrolíticas.
- Catecolaminas, teofilina y otras sustancias estimulantes.
- Fármacos que modifican el funcionamiento de los canales iónicos.
- Mutaciones de los canales iónicos.
- Modificaciones estructurales miocárdicas por patologías subyacentes:
 - Insuficiencia cardíaca.
 - Miocardiopatías
 - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
 - Hipertensión.

Mecanismos de producción^{4,5}

Las alteraciones en el ritmo eléctrico del corazón se pueden originar en dos principales mecanismos: una alteración en la formación del impulso eléctrico o una propagación inadecuada del impulso desde el tejido marcapasos hacia el resto del tejido miocárdico (fig. 39-6).

ANOMALÍAS DE LA FORMACIÓN DEL IMPULSO ELÉCTRICO

La génesis del impulso eléctrico se puede ver alterada básicamente de tres formas: 1) un aumento o decremento del automatismo normal de las células marcapasos; 2) un automatismo anormal en células musculares de aurículas o ventrículos, y 3) actividad desencadenada.

Automatismo normal alterado

La frecuencia de disparo del nodo sinusal, de 60 a 100 veces por minuto, está regulada por el sistema nervioso autónomo. Las catecolaminas del sistema nervioso simpático aumentan la automaticidad al favorecer la entrada de calcio a las células marcapaso. Otros factores metabólicos, como la hipoxia o la hipopotasemia, pueden afectar al potencial de membrana y elevar la automaticidad. Lo contrario sucede con el sistema nervioso parasimpático, donde la acetilcolina aumenta

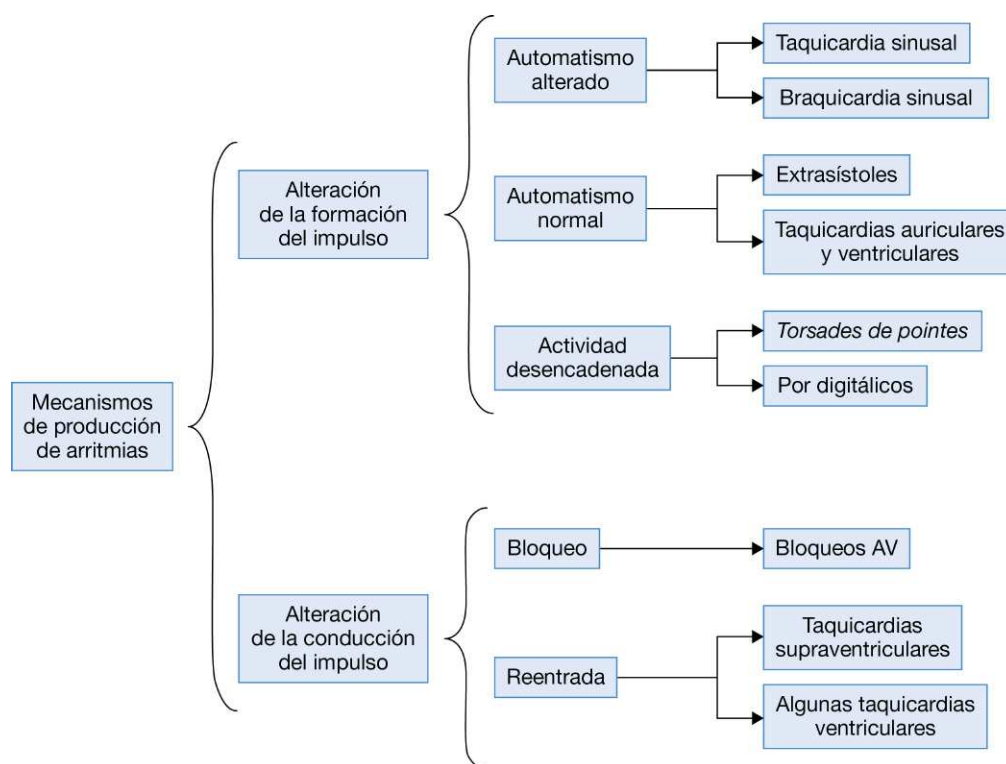


FIGURA 39-6

Mecanismos de producción de las arritmias cardíacas.

la permeabilidad al potasio y favorece la hiperpolarización de la célula, reduciendo su automatismo. Estos mecanismos dan origen a taquicardia y bradicardia sinusal.

La influencia de sustancias como catecolaminas, acetilcolina o fármacos, entre otras, puede afectar también a las células marcapasos del nodo AV o de las fibras de Purkinje, aumentando su automatismo. Si su velocidad de disparo aumenta lo suficiente, pueden superar la supresión por sobreestimulación del nodo sinusal, y se imponen como marcapasos principal.

El nodo sinusal podría ser víctima de procesos degenerativos que disminuyan su función parcial o totalmente, reduciendo su automaticidad y con ello la supresión por sobreestimulación que ejerce sobre el resto del sistema de conducción. Ante esta situación, otro conjunto de células marcapasos puede ejercer la función de marcapasos principal.

Los dos mecanismos explicados anteriormente, ya sea por disminución de la automaticidad del nodo sinusal o aumento del automatismo de los marcapasos ectópicos, son las explicaciones fisiopatológicas detrás de síndromes clínicos como latidos de escape, ritmos de escape y latidos prematuros/extrasístoles.

Automatismo anormal

De manera fisiológica, las células musculares contráctiles de aurículas y ventrículos carecen de automatismo. Sin embargo, ciertas situaciones, como la acidosis intracelular y el acúmulo de potasio extracelular por isquemia, el exceso de catecolaminas o la influencia de fármacos, pueden elevar el potencial de membrana de las células hasta alcanzar el valor umbral e iniciar un potencial de acción que se propaga. La frecuencia de disparo de este foco ectópico anormal dependerá de cuán negativo sea el potencial de membrana en reposo: cuanto menos negativo, con mayor frecuencia dispara. Esto puede dar origen a latidos ectópicos o taquicardias auriculares y ventriculares.

Actividad desencadenada

En ciertas situaciones, un potencial de acción en el miocito puede servir de gatillo o desencadenante de oscilaciones en el potencial de membrana de la célula, que ocurren durante o inmediatamente después del potencial de acción, conocidas como «posdespolarizaciones». Si las posdespolarizaciones alcanzan el valor umbral, pueden iniciar un potencial de acción, el cual puede servir de gatillo para más posdespolarizaciones, perpetuándose el ciclo por sí mismo. Lo anterior puede causar latidos ectópicos y taquiarritmias.

Las posdespolarizaciones se clasifican, según su tiempo de aparición, en tempranas y tardías (fig. 39-7). Las posdespolarizaciones tempranas son las que ocurren durante las fases 2 o 3 del potencial de acción. Durante la fase 2 pueden aparecer por un aumento de la corriente de entrada de Ca^{2+} o por una disminución de la corriente de salida de K^+ , teniendo como efecto neto una despolarización. En el caso de la fase 3, suelen aparecer por disminución de salida de K^+ , apoyados en parte por los canales de Na^+ desactivados que ya están disponibles. Una condición necesaria para la aparición de posdespolarizaciones tempranas es la prolongación del potencial de acción, manifiesta en el ECG como prolongación del QT. Esta puede estar causada por fármacos antiarrítmicos, hipopotasemia, bradicardia o síndromes de QT prolongado congénitos. También suele presentarse después de la pausa compensatoria seguida de una extrasístole. Se considera el mecanismo principal de producción de la taquicardia ventricular (TV) polimórfica (*torsades de pointes*).

Las posdespolarizaciones tardías ocurren durante la fase 4 del potencial de acción. Se originan principalmente por la acumulación de Ca^{2+} intracelular, lo cual puede deberse a estímulo catecolaminérgico o intoxicación por digitálicos. Este aumento de la $[\text{Ca}^{2+}]_i$ provoca las oscilaciones del potencial de membrana que pueden despertar despolarizaciones. Este mecanismo es el asociado a las taquiarritmias por digitálicos y a la TV polimórfica catecolaminérgica.

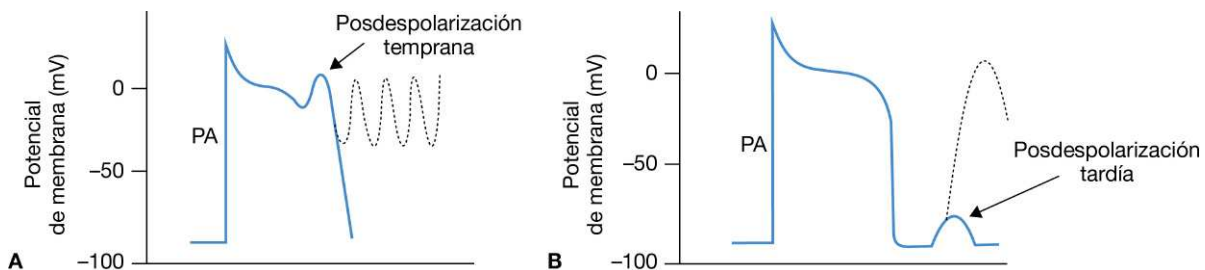


FIGURA 39-7

Actividad desencadenada. **A.** Una posdespolarización temprana ocurre antes de que el potencial de acción (PA) haya terminado totalmente. Posdespolarizaciones repetitivas (*curvas discontinuas*) pueden producir una secuencia rápida de potenciales de acción desencadenados y provocar arritmia. **B.** La posdespolarización retardada originada antes de que la célula se haya repolarizado totalmente puede desencadenar un potencial de acción propagado (*curva discontinua*).

ANOMALÍAS DE LA CONDUCCIÓN DEL IMPULSO ELÉCTRICO^{6,7}

Los mecanismos de alteración de la conducción son dos: 1) bloqueo, y 2) reentrada.

Bloqueo

De manera fisiológica, el impulso eléctrico se conduce de manera fluida a través de todas las fibras, sin interrupción. Cuando este impulso encuentra un obstáculo que retrase su conducción, o la detenga por completo, de manera intermitente o permanente, se dice que hay un bloqueo. Este puede estar producido por isquemia, fibrosis, fármacos, tejido en período refractario o un proceso degenerativo del tejido de conducción. Un sitio usual de bloqueo es el nodo AV y el haz de His, provocando bloqueos AV (v. más adelante).

El bloqueo, cuando es permanente, por tejido fibrótico incapaz de conducir el impulso, se considera bloqueo **fijo** o **anatómico**. En cambio, si se debe a causa de un tejido en período refractario, y por lo tanto solamente es transitorio, se considera bloqueo **funcional**. Además, el bloqueo puede ser **unidireccional**, cuando no conduce en un sentido, pero sí lo hace cuando es estimulado desde el extremo opuesto, o **bidireccional**, cuando no conduce en ningún sentido.

Reentrada⁶

Una característica importante del estímulo eléctrico es que se inicia en el nodo sinusal y se dispersa por todas las fibras, extinguiéndose cuando ya no encuentra tejido para despolarizar, pues todas las fibras adyacentes se encuentran ya en período refractario. Sin embargo, cuando existe un bloqueo, queda una porción de miocardio sin despolarizar, la cual puede servir posteriormente como una vía alterna para que el impulso continúe y vuelva a despolarizar tejido que ya estimuló anteriormente (y que ya se recuperó de su período refractario), produciendo un fenómeno conocido como «reentrada». Para que se produzca la reentrada, se requieren varias condiciones (fig. 39-8).

En la figura 39-8 A, se muestra la conducción eléctrica normal. Cuando un impulso viaja por una vía única que se bifurca en dos ramas (X e Y), sigue por ambas ramas a la misma velocidad. Cuando el impulso que viaja por ambas ramas se encuentra en el tramo comunicante Z, ambos se extinguen, ya que encuentran tejido despolarizado en su período refractario. Si hubiera una porción de bloqueo bidireccional en la rama Y (v. fig. 39-8 B), el impulso llegaría de forma anterógrada al bloqueo y se extinguiría, y podría continuar únicamente por la rama X. Posteriormente, estimularía el tramo Z y estimularía la porción distal de la rama Y de forma retrógrada, terminando en el extremo distal del bloqueo. Si el bloqueo obstruyera la conducción de forma anterógrada, pero permitiera la conducción retrógrada, es decir, si fuera un bloqueo unidireccional, el impulso podría regresar al tejido ya despolarizado (v. fig. 39-8 C). El bloqueo unidireccional sucede cuando existe tejido que se encontraba en período refractario cuando se intentó estimular de forma

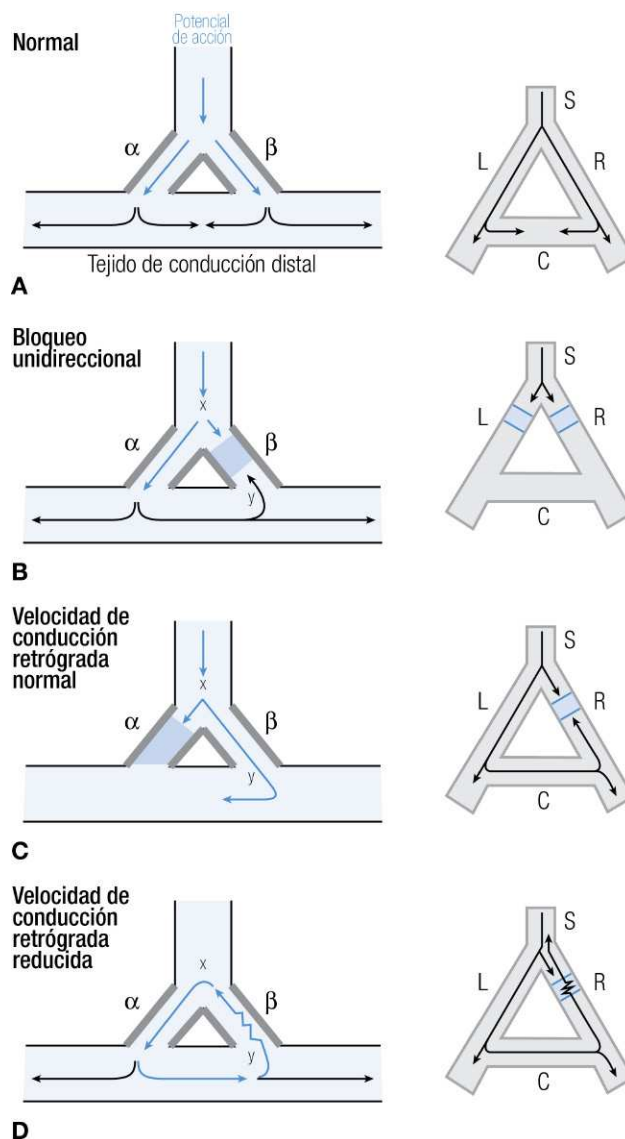


FIGURA 39-8

Mecanismos de reentrada (v. texto).

anterógrada, pero para el tiempo en que regresó el impulso vía retrógrada ya era capaz de conducir. Sin embargo, el bloqueo unidireccional por sí solo no produce una reentrada, pues al regresar el estímulo se encontraría con tejido despolarizado y se extinguiría. Otra condición que debe cumplirse es que la conducción retrógrada sea lenta, a fin de dar tiempo al tejido de la rama Y de repolarizarse y ser nuevamente estimulado (v. fig. 39-8 D).

Una última condición requerida para detonar la reentrada es una extrasístole. De esta manera, un impulso normal desde el nodo sinusal conduciría por ambas vías y las despolarizaría. Durante el proceso de repolarización, la rama X se recuperaría rápidamente, pero la rama Y tarda un poco más, lo cual ocasionaría el bloqueo unidireccional en el momento de producirse la extrasístole.

En resumen, el fenómeno de reentrada requiere: 1) bloqueo unidireccional; 2) conducción retardada por la vía

retrógrada de reentrada, y 3) extrasístole. Algunos factores que predisponen a la formación del bloqueo incluyen hiperpotasemia, isquemia, infarto y algunos fármacos que afecten al período refractario.

El circuito de la reentrada puede ser microscópico o abarcar grandes porciones de la pared cardíaca, y puede incluir miocitos, fibras de Purkinje y células marcapaso mezcladas de múltiples maneras. Existen dos tipos de reentrada: anatómica y funcional. La reentrada anatómica ocurre cuando hay un circuito fijo de reentrada, que puede ser alrededor de un punto fijo, como una cicatriz por infarto, a través de una vía de conducción accesoria o rodeando una estructura (p. ej., anillo fibroso de la válvula tricúspide). Este tipo de reentrada produce **taquicardias monomórficas**, es decir, ritmos cardíacos rápidos en los que los complejos QRS son iguales, ya que la estimulación se produce por la misma vía en cada latido. En la reentrada funcional no se requiere un circuito fijo. Esta ocurre en la presencia de un miocardio de propiedades electrofisiológicas heterogéneas y dinámicas. En dicha condición, el frente del impulso eléctrico se topa con tejido refractario, pero continúa rodeándolo, estimulando posteriormente esa porción una vez que se haya repolarizado, y continuando alrededor del nuevo tejido en período refractario. De esta manera se produce una especie de «onda en espiral», que es el patrón más común de reentrada funcional. El centro de la espiral cambia constantemente, moviendo la espiral por diferentes porciones. Debido a que el circuito no es estático, este tipo de reentrada produce **taquicardias polimórficas**, con complejos QRS diferentes por cada latido. La onda en espiral puede dividirse en dos cuando choca con tejido refractario, y dividirse múltiples veces más, produciendo muchos circuitos de reentrada y generando ritmos cardíacos caóticos, como la fibrilación auricular o ventricular.

Expresión clínica

Las manifestaciones clínicas más importantes de las arritmias se deben a la alteración de la función de bomba del corazón. En el caso de las bradiarritmias, se afecta el gasto cardíaco al disminuir la FC, produciendo múltiples manifestaciones que incluyen debilidad, letargo, mareo, síncope o hipotensión, entre otras. Cuando ocurre una pérdida súbita y transitoria del estado de conciencia secundario a hipoperfusión cerebral por bajo gasto cardíaco, se conoce como «crisis de Stokes-Adams». Las taquiarritmias producen manifestaciones según la FC. A frecuencias moderadamente altas (FC 100-150 latidos/min), la única manifestación podría ser palpitaciones en el pecho o la arteria carótida. Frecuencias más altas pueden disminuir el tiempo de la diástole, al punto de evitar el llenado apropiado del corazón, y reducir así el gasto cardíaco, causando los síntomas ya mencionados. El dolor precordial se ha descrito frecuentemente, posiblemente por aterosclerosis coronaria que limite el flujo necesario para el miocardio en ese momento de alta demanda. En ocasiones, la primera y única manifestación

de una arritmia es la muerte súbita, como en el caso de la fibrilación ventricular. Los signos y síntomas más específicos se discutirán en cada arritmia por separado.

Descripción de las arritmias

BRADIARRITMIAS⁵⁻⁷

Bradicardia sinusal

La bradicardia sinusal se caracteriza por FC < 60 latidos/min, así como ondas P idénticas, normales, seguidas de complejos QRS normales (fig. 39-9). El intervalo P-R es normal (0,12-0,2 s). Se produce por una disminución en la automaticidad del nodo sinusal, usualmente por aumento del tono vagal. Suele presentarse de manera fisiológica en atletas de alto rendimiento, que mantienen un alto volumen latido y tono vagal aumentado. Se encuentra también en el infarto agudo de miocardio de cara posteroinferior, hipotiroidismo, uso de β -bloqueantes, edad avanzada y procesos degenerativos del nodo sinusal, como esclerosis o daño por isquemia y miocardiopatía. Puede ser asintomática o causar síntomas de bajo gasto cardíaco.

Paro sinusal

Se presenta por el fallo del nodo sinusal para generar un impulso, y se observa en el ECG como ritmo sinusal normal que repentinamente se detiene, dejando una pausa. Después de la pausa puede empezar el ritmo sinusal nuevamente o puede iniciar un ritmo de escape (v. más adelante). En caso de que empiece nuevamente ritmo sinusal, puede haber controversias diagnósticas. Si el intervalo P-P entre el último latido antes de la pausa y el primero después de ella es múltiplo del intervalo P-P antes de la pausa, se considera que es un bloqueo sinusal. Si no es múltiplo, entonces se considera paro sinusal (fig. 39-10).



FIGURA 39-9

Bradicardia sinusal.

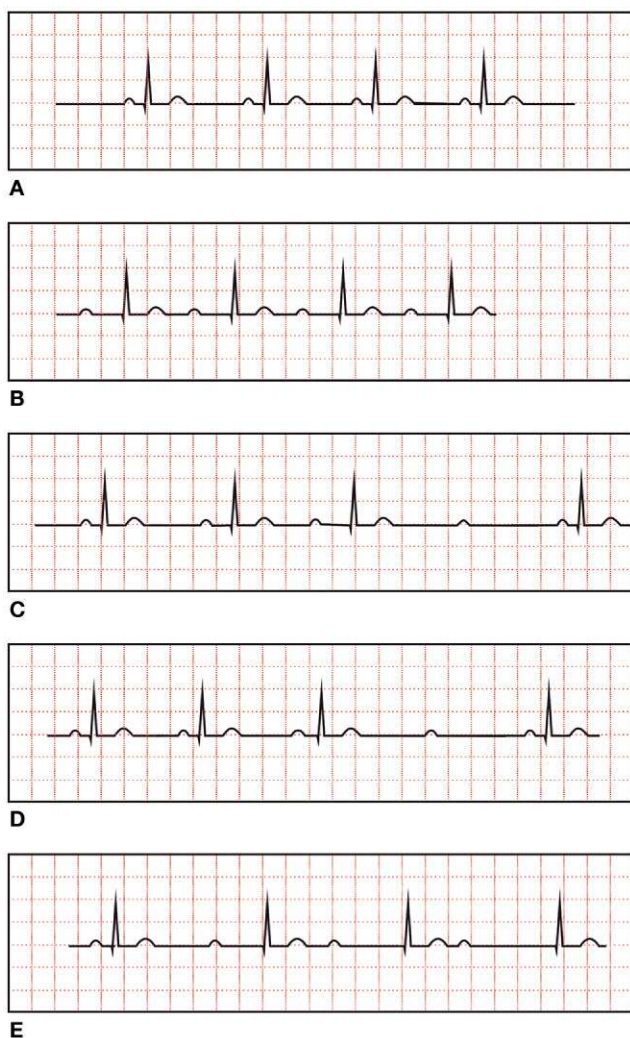


FIGURA 39-10

Paro sinusal (asistolia).

Bloqueo de salida sinusal

Ocurre cuando hay un obstáculo entre la conducción desde el nodo sinusal y el resto del miocardio auricular. Se clasifica en grados del primero al tercero según la gravedad (fig. 39-11). El bloqueo de primer grado se caracteriza por un retraso entre la formación del impulso y el inicio de la despolarización auricular. Ya que el momento de la formación del impulso no genera ninguna marca en el ECG, este no es posible diagnosticar. El bloqueo de segundo grado sí se puede detectar en el ECG, y existen dos tipos. En el bloqueo sinusal de segundo grado de tipo I, o fenómeno de Wenckebach, ocurre un retraso progresivo entre la formación del impulso y la despolarización auricular, manifiesto

**FIGURA 39-11**

Bloqueos auriculoventriculares (BAV). **A.** ECG normal. **B.** BAV de primer grado, en el que el intervalo P-R está prolongado. **C.** BAV de segundo grado de tipo Mobitz I (o Wenckebach), en el que la frecuencia de la onda P es constante, pero el intervalo P-R se prolonga progresivamente hasta que el QRS se bloquea. **D.** BAV de segundo grado de tipo Mobitz II, en el que aparece un bloqueo del QRS con intervalos P-R normales. **E.** BAV de tercer grado (completo), en el que las ondas P y los QRS son independientes.

como acortamiento del intervalo P-P, hasta el punto de que un impulso es completamente bloqueado, después de lo cual se conduce un impulso de manera normal y comienza el retraso progresivo para repetirse el ciclo nuevamente. El bloqueo de segundo grado de tipo II se caracteriza por un intervalo de tiempo normal entre la formación del impulso y la despolarización auricular, con fallo intermitente para la formación del impulso. El intervalo P-P entre el primer latido antes y después de la pausa dura de dos a cuatro veces el intervalo P-P antes de la pausa. En el bloqueo de tercer grado, el nodo sinusal no genera ningún impulso, y en el ECG se observan ritmos de escape (v. más adelante).

Síndrome del seno enfermo

Este término se utiliza para englobar una serie de alteraciones de la formación del impulso debido a la disfunción del nodo sinusal. La causa más común es la fibrosis degenerativa idiopática del tejido sinusal, y suele presentarse en personas de edad avanzada. Las anomalías que pueden presentarse incluyen bradicardia sinusal, paro sinusal, bloqueo de salida sinusal, alteraciones de la conducción sinoauricular o AV, taquiarritmias auriculares y períodos alternantes de taquicardia supraventricular y bradicardia (llamado «síndrome taquicardia-bradicardia»). En la mayoría de los casos es asintomático, y cuando se comunican, los síntomas más comunes son palpitaciones o los típicos de las bradiarritmias.

Bloqueo auriculoventricular

La conducción normal de impulsos desde la aurícula hacia los ventrículos consiste en que el impulso llega al nodo AV, se retrasa 0,1 s y posteriormente continúa a través del haz de His y las fibras de Purkinje. El tiempo que tarda el impulso en iniciar la despolarización auricular y comenzar la despolarización ventricular en las fibras de Purkinje se refleja en el intervalo P-R, que dura normalmente de 0,12 a 0,2 s. Cualquier alteración en el tejido de la unión (nodo AV y haz de His) que reduzca su capacidad de conducción producirá un bloqueo AV. La causa principal es la fibrosis del tejido secundaria a isquemia, aunque puede ser ocasionada también por aumento del tono vagal, fármacos, como antiarrítmicos, β -bloqueantes y digoxina, así como alteraciones electrolíticas e inflamación local. Los bloqueos se clasifican en grados del primero al tercero según la gravedad (v. fig. 39-11).

Bloqueo auriculoventricular de primer grado. Se caracteriza por un intervalo P-R de duración $> 0,2$ s, producido por un retraso en la conducción. A pesar del retraso, todos los impulsos se conducen a todo el corazón. En la mayoría de los casos, el retraso se localiza en el nodo AV, aunque en menos ocasiones puede encontrarse en el haz de His, y en el complejo QRS se muestra un patrón de bloqueo de rama. Suele ser producto de isquemia o inflamación.

Bloqueo auriculoventricular de segundo grado. La principal característica de este bloqueo es el fallo intermitente de la conducción a través del tejido de la unión, por lo que no toda onda P estará seguida por un complejo

QRS. Se clasifica en dos tipos: Mobitz I y Mobitz II. Un bloqueo Mobitz I, también llamado «fenómeno de Wenckebach», se caracteriza por un prolongamiento progresivo del intervalo P-R hasta que un impulso se bloquea completamente, dando una onda P que no es seguida por un complejo QRS. El siguiente latido se conduce de manera normal con el intervalo P-R original, y comienza a prolongarse con cada latido, repitiendo el ciclo. Usualmente es benigno y asintomático, y está causado principalmente por alteración en la conducción del nodo AV por aumento del tono vagal (deportistas, infarto posteroinferior). En el bloqueo Mobitz II se presenta bloqueo intermitente de los impulsos sin prolongamiento del intervalo P-R. Suele presentarse en infartos que afecten al tabique interventricular, dañando el haz de His y las fibras de Purkinje. Se considera de mayor gravedad, ya que puede progresar a bloqueo de tercer grado.

Bloqueo auriculoventricular de tercer grado. También llamado «bloqueo AV completo», este bloqueo se caracteriza por interrupción completa de la conducción AV. En este caso, la actividad eléctrica de las aurículas y los ventrículos está controlada por marcapasos diferentes. La aurícula suele mantener ritmos normales de frecuencia de 60-100 latidos/min, controlados por el nodo sinusal. Si el marcapasos ectópico se localiza justo debajo del sitio de bloqueo, en el haz de His, podrá haber complejos QRS normales con frecuencia de 40-60 latidos/min. En cambio, si el marcapasos se localiza en sitios distales (es decir, las fibras de Purkinje), tendrá < 40 y complejos QRS ensanchados. Las bajas frecuencias ventriculares producirán síntomas de bajo gasto cardíaco, como mareo y síncope. En el ECG se observan ondas P y complejos QRS con frecuencias regulares, pero disociadas entre sí.

Latidos y ritmos de escape

Si el nodo sinusal se daña y su capacidad de formación de impulso se detiene temporal o permanentemente, el mecanismo de supresión por sobreestimulación que mantenía a raya a los focos ectópicos latentes desaparece. Si la pausa del nodo sinusal es temporal, habrá una pausa prolongada, después de la cual un foco ectópico puede generar un impulso y generar un latido, llamado «latido de escape». Si el nodo sinusal sigue sin funcionar, el foco ectópico seguirá generando los impulsos, y provocará un ritmo de escape (fig. 39-12). Los ritmos de escape más comunes son el ritmo nodal y el ritmo idioventricular. El ritmo nodal, generado por el nodo AV, se define por: 1) ausencia de ondas P normales; 2) FC de 40 a 60 latidos/min, y 3) complejos QRS normales. En este ritmo, la aurícula se despolariza al mismo tiempo que los ventrículos, por lo que la onda P queda oculta por el complejo QRS. En ocasiones se puede ver una onda P invertida después del complejo QRS, debido a la despolarización retrógrada de la aurícula. El ritmo idioventricular, generado por las fibras de Purkinje, se define por: 1) ausencia de onda P normal; 2) FC < 40 latidos/min, y 3) QRS ensanchados (> 0,12 s).



FIGURA 39-12

Ritmos de escape. No se observan ondas P. **A.** Ritmo de escape de la unión con complejos QRS de anchura normal. **B.** Complejos QRS anchos característicos del ritmo de escape ventricular.

TAQUIARRITMIAS⁸⁻¹⁴

Extrasístole auricular

Son impulsos generados en algún punto de la aurícula que no es el nodo sinusal. Puede suceder en personas sanas o en las que tienen patología de base, como insuficiencia cardíaca. Suele estar asociada a catecolaminas, cafeína, tabaco o infarto de miocardio, y se vuelve más frecuente con el envejecimiento. Las manifestaciones en el ECG dependen de dónde se genere el impulso. De manera general, se describen como: 1) ondas P que aparecen antes del momento esperado para el siguiente impulso sinusal, y 2) una morfología diferente a la onda P normal del ritmo sinusal (fig. 39-13). Si el origen del impulso se encuentra cerca del nodo sinusal, la onda P ectópica podría ser similar a la original.

La presencia y características del complejo QRS que acompaña a la onda P dependerán del momento de aparición del impulso ectópico. En caso de que el impulso se genere inmediatamente después del latido previo, puede encontrar el nodo AV aún en período refractario y no conducirse, por lo que se llamaría «extrasístole auricular bloqueada». Su única manifestación sería una pequeña onda P deforme muy cerca de la onda T previa. Otra situación posible es que el impulso encuentre parte del haz de His aún en período refractario y se conduzca de manera aberrante. Usualmente la rama derecha tiene un período refractario más prolongado, que por el impulso



FIGURA 39-13

Extrasístole auricular conducida y bloqueada. La onda P aparece antes de lo previsto y su forma es irregular.

se conduciría con un patrón de bloqueo de la rama derecha, y nos daría un complejo QRS ancho. En este caso, se llamaría «extrasístole auricular con conducción aberrante». Si el impulso ectópico se encontrara con todo el sistema de conducción ya repolarizado, aparecería la onda P deforme acompañada de un complejo QRS normal.

Después de la extrasístole suele presentarse una pausa compensatoria antes del siguiente latido, ya que hay un reseteo del nodo sinusal. Cuando ocurren extrasístoles con mucha frecuencia, pueden aumentar la FC y volverse taquicardia (> 100 latidos/min).

Bajo situaciones específicas, las extrasístoles auriculares pueden detonar taquiarritmias mediante el mecanismo de reentrada. Tales situaciones se irán mencionando más adelante.

Taquicardias supraventriculares

Las taquicardias supraventriculares (TSV) se caracterizan por tener frecuencias > 100 latidos/min (taquicardia), además de producirse por encima de la bifurcación del haz de His (supraventricular), y pueden originarse en el tejido auricular (nodo sinusal y tejido muscular auricular) o en el tejido de la unión. Suelen ser recurrentes. En muchas ocasiones, principalmente en períodos prolongados de taquicardia, se ha descrito poliuria, probablemente por la secreción de péptido natriurético auricular.

Las frecuencias ventriculares que se desarrollan pueden o no superar los 100 latidos/min, debido a que, cuanto mayor sea la frecuencia de formación de impulsos por encima de los ventrículos, mayor será la cantidad de impulsos que encontrarán al tejido de la unión en período refractario. De las TSV, la taquicardia sinusal es la única considerada fisiológica. Las TSV más comunes patológicas son la fibrilación auricular, el aleteo auricular, la taquicardia de reentrada del nodo AV, la taquicardia de reentrada AV y la taquicardia auricular, en ese orden. Existen otras TSV que son extremadamente raras, como la taquicardia de reentrada del nodo sinusal, la taquicardia ectópica de la unión, la taquicardia retrógrada paroxística de la unión o la taquicardia de las fibras de Mahaim, las cuales no se abordarán en este texto.

La mayoría de las taquicardias suelen presentarse de forma paroxística, es decir, que comienzan y finalizan súbitamente. Por ello es común encontrar el término «taquicardia supraventricular paroxística». Este concepto se usa particularmente para describir a las taquicardias en las que hay regularidad en la formación de los impulsos y que se conducen de manera apropiada a los ventrículos, con complejos QRS estrechos. Suelen ser resultado de un mecanismo de reentrada, ya sea en el tejido auricular, en el nodo AV o a través de una vía accesoria. Siendo así, se incluyen la taquicardia de reentrada del nodo AV, la taquicardia de reentrada AV y la taquicardia auricular focal, las cuales cumplen con los siguientes requisitos: 1) frecuencias auriculares > 100 latidos/min (suelen ir de 140 a 250 latidos/min); 2) complejos QRS estrechos, y 3) carácter paroxístico. Quedan excluidas las taquicardias

sin presentación paroxística (taquicardia sinusal), las taquicardias con complejos QRS anchos (conducción con aberración y síndromes de preexcitación) y las taquicardias con irregularidad en la relación ondas P-complejos QRS (aletteo y fibrilación auricular).

Taquicardia sinusal. La taquicardia sinusal se caracteriza por una FC > 100 latidos/min, así como por ondas P idénticas, normales, seguidas de complejos QRS normales (fig. 39-14). El intervalo P-R es normal (0,12-0,2 s). Se produce por un aumento en la automaticidad del nodo sinusal, usualmente por aumento de la descarga simpática. Suele presentarse de manera fisiológica en situaciones de estrés físico o psicológico, como respuesta autonómica normal. Se encuentra también en el infarto agudo de miocardio de cara anterior y lateral, el hipertiroidismo, la fiebre, la insuficiencia cardíaca, la hipotensión y la anemia. Su aparición y término son de forma gradual, y los eventos son transitorios en caso de ejercicio o permanentes cuando se presenta en patologías concomitantes. Puede ser asintomática, presentar únicamente palpitaciones o, en caso de alcanzar frecuencias muy altas, tener manifestaciones de bajo gasto cardíaco.

Algunas personas, ante un mínimo esfuerzo físico, estrés ortostático o psicológico desarrollan frecuencias elevadas, lo cual puede suceder incluso en estado de reposo. Este fenómeno se conoce como «taquicardia sinusal inapropiada» y su fisiopatología no está bien esclarecida, aunque se asocia a aumento del automatismo sinusal por hipersensibilidad a las catecolaminas o disminución del tono vagal.

Aleteo auricular. También llamado «flúter auricular», se define como taquicardia auricular rápida, con frecuencia de 240 a 350 latidos/min y ondas P idénticas y continuas, que producen un patrón «en dientes de sierra» en el ECG (fig. 39-15). Es la segunda arritmia patológica más común. Se origina por el mecanismo de reentrada, del tipo anatómico, donde el impulso corre alrededor



FIGURA 39-14

Taquicardia sinusal. La onda P y los complejos QRS son normales, pero la frecuencia es > 100 latidos/min.



FIGURA 39-15

Aleteo auricular.

del anillo de la válvula tricúspide. En la forma típica, presente en el 90% de los casos, el impulso asciende por el tabique interauricular, cruza el techo de la aurícula y baja por la pared lateral, atraviesa el piso y regresa al tabique. La forma atípica corre en el sentido contrario. La diferencia principal es el patrón que genera en el ECG. La forma típica forma el patrón en dientes de sierra, con ondas P negativas en las derivaciones II, III y aVF. La forma atípica se manifiesta con ondas P positivas en las mismas derivaciones.

Se presenta principalmente en corazones con alteraciones estructurales, producidas por hipertensión, valvulopatías, cardiopatía isquémica, miocardiopatía, defectos congénitos y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Del 15 al 20% de los casos se presentan en corazones aparentemente sanos.

Dado que la velocidad de activación auricular es muy elevada, la mayoría de los impulsos llegan al nodo AV mientras este se encuentra en período refractario, de tal manera que la frecuencia ventricular suele ser inferior a la auricular. Usualmente existe una relación de 2:1 de activación auricular y ventricular, por lo que un aleteo a una frecuencia de 300 latidos/min se acompañará de una frecuencia ventricular de 150 latidos/min, que es la más común en el aleteo auricular. En algunas ocasiones puede encontrarse una relación 1:1, que produce taquicardias ventriculares de 220-250 latidos/min y causa fuerte sintomatología clínica. En los ancianos, la relación puede llegar a ser 3:1 o 4:1.

El patrón de «diente de sierra» puede no ser tan evidente cuando hay una relación de 2:1. Por ello, en muchas ocasiones es de gran utilidad realizar un masaje carotídeo, estimulando el seno carotídeo, lo cual aumenta el tono vagal y aumenta el bloqueo AV, que ayuda a evidenciar el patrón típico en el ECG.

El aleteo auricular aparece de forma súbita, y puede ser transitorio, temporal o permanente. La sintomatología puede ser nula si la respuesta ventricular es < 100 latidos/min. En frecuencia > 100 latidos/min puede haber múltiples síntomas, progresando desde palpitaciones, disnea y cansancio hasta síncope, entre otras manifestaciones de bajo gasto cardíaco.

Fibrilación auricular. Es la taquicardia supraventricular patológica más común. Se caracteriza por la activación auricular caótica por la generación y propagación de impulsos a razón de > 350 impulsos/min, que pueden llegar a 600 impulsos/min. Se debe principalmente a la generación de ondas de reentrada que se dividen, colisionan y se propagan en todas direcciones, sin haber una contracción auricular efectiva. Se considera que el detonador de la fibrilación auricular es mediante el mecanismo de actividad desencadenada, particularmente en las pequeñas porciones de músculo auricular que entran en las venas pulmonares, las cuales tienen un potencial de acción más corto. La perpetuación de esos

estímulos a través del mecanismo de reentrada requiere cambios morfológicos, como dilatación, remodelamiento y fibrosis auricular.

Dada la ausencia de actividad auricular organizada, no se aprecian ondas P en el ECG (fig. 39-16), y son visibles únicamente oscilaciones aleatorias de la línea isoeletrica, todas ellas de morfología, voltaje y duración variables, llamadas «ondas fibrilatorias» (ondas f).

Al igual que en el aleteo auricular, no todos los impulsos pueden conducir a través del nodo AV. Por ello, las frecuencias ventriculares van de 60 a 220 latidos/min, en promedio 140-160 latidos/min, y el ritmo suele ser muy irregular, con intervalos R-R de diferente duración cada uno. Las rápidas frecuencias ventriculares reducen el tiempo de llenado diastólico y provocan manifestaciones de bajo gasto cardíaco. Una característica distintiva es que, dado el ritmo irregular de la actividad ventricular, la auscultación cardíaca mostrará sonidos R1 de diferente intensidad en cada latido por el variable tiempo de llenado. Adicionalmente, en latidos con intervalo R-R corto, es decir, con poco llenado ventricular y escaso volumen de latido, el pulso puede no ser perceptible.

La fibrilación auricular suele presentarse en personas de edad avanzada, principalmente de 60 años en adelante. Puede presentarse en corazones aparentemente sanos, pero es más común encontrarla en patologías acompañadas de cambios en la matriz extracelular y los miocardiocitos, incluyendo hipertensión, valvulopatías, insuficiencia cardíaca, miocardiopatías y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Taquicardia auricular. La taquicardia auricular es un ritmo regular, de carácter paroxístico, con frecuencias que rondan 150-250 latidos/min, donde cada onda P es acompañada de un complejo QRS estrecho. Dependiendo de dónde se origine el impulso, puede ser **unifocal**, si se genera en un solo lugar, o **multifocal**, si se genera en más de uno. La taquicardia auricular unifocal puede ser producto de un foco automático o un circuito de reentrada microscópico. Se observa en el ECG como una onda P que difiere en su morfología de la onda P habitual. Suele aparecer cuando se presentan alteraciones estructurales cardíacas o patologías pulmonares crónicas. La taquicardia auricular multifocal se compone de múltiples extrasístoles auriculares prematuras, producidas principalmente por teofilina, hipoxia, aumento de presión intraauricular y catecolaminas. El ritmo es irregular



FIGURA 39-16
Fibrilación auricular.

(intervalos R-R de longitud variable). Para su diagnóstico, requiere: 1) al menos tres ondas P discretas de diferente morfología, que aseguran que los impulsos se generan en varios focos; 2) frecuencia auricular > 100 latidos/min; 3) ondas P separadas por segmentos isoeletrícos (para diferenciarla de la fibrilación auricular), y 4) ritmo irregular, comprobado con intervalos R-R, P-R y P-P de longitud variable. Este tipo de taquicardia es común en personas de edad avanzada y su presentación es un preámbulo para otras TSV, como fibrilación y aleteo auricular.

Taquicardia de reentrada del nodo auriculoventricular.

Es la TSV paroxística más común, presente en el 60% de los casos aproximadamente. Se encuentra más comúnmente en personas mayores de 20 años. Puede aparecer en corazones sanos y en los que padecen enfermedades orgánicas. El mecanismo de producción es la reentrada en el nodo AV.

El nodo AV usualmente tiene una porción central y al menos dos pequeñas extensiones de tejido hacia la parte superior en la aurícula, las cuales sirven de vías de entrada del impulso desde el nodo sinusal. Algunas personas tienen «fisiología de conducción dual», lo que significa que estas dos vías tienen diferente velocidad de conducción. Una de ellas es de conducción rápida y otra de conducción lenta; esta última suele estar paralela a la válvula tricúspide. La que conduce de forma rápida tiene un período refractario más prolongado, y lo contrario sucede en la de conducción lenta. Con el ritmo sinusal normal, el impulso llega a ambas vías al mismo tiempo, pero la despolarización llega al núcleo del nodo AV primero por la vía rápida. Así, cuando el impulso que viaja por la vía lenta llega al núcleo, este se encuentra en período refractario y el impulso se extingue. Sin embargo, cuando hay una extrasístole auricular, la vía rápida puede estar en período refractario aún, por lo que el impulso se conduciría únicamente por la vía lenta. Durante el tiempo que tarda la despolarización en viajar por la vía lenta, el núcleo del nodo ya estaría en estado de reposo de nuevo, por lo que podría conducir el impulso hacia los ventrículos por el haz de His y hacia la aurícula de forma retrógrada por la vía rápida. El impulso retrógrado despolarizaría la aurícula y regresaría a la vía lenta, cerrando el ciclo de reentrada y repitiéndose simultáneamente.

La anterior es la forma típica de la reentrada en el nodo AV, también llamada «lenta-rápida». La forma atípica, también denominada «rápida-lenta», se presenta en el 5-10% de los casos y ocurre de manera inversa, entrando el impulso por la vía rápida y regresando por la vía lenta (fig. 39-17).

Para su diagnóstico, las características de la forma típica en el ECG incluyen: 1) FC de 120-220 latidos/min; 2) ondas P que quedan escondidas por el complejo QRS o que aparecen inmediatamente antes o después del mismo, debido a que la estimulación auricular y ventricular es casi simultánea, y 3) ondas P invertidas en derivaciones inferiores (II, III y aVF), a razón de que la aurícula se despolariza en sentido inverso desde el nodo AV (de abajo a arriba, de izquierda a derecha y de adelante a atrás).

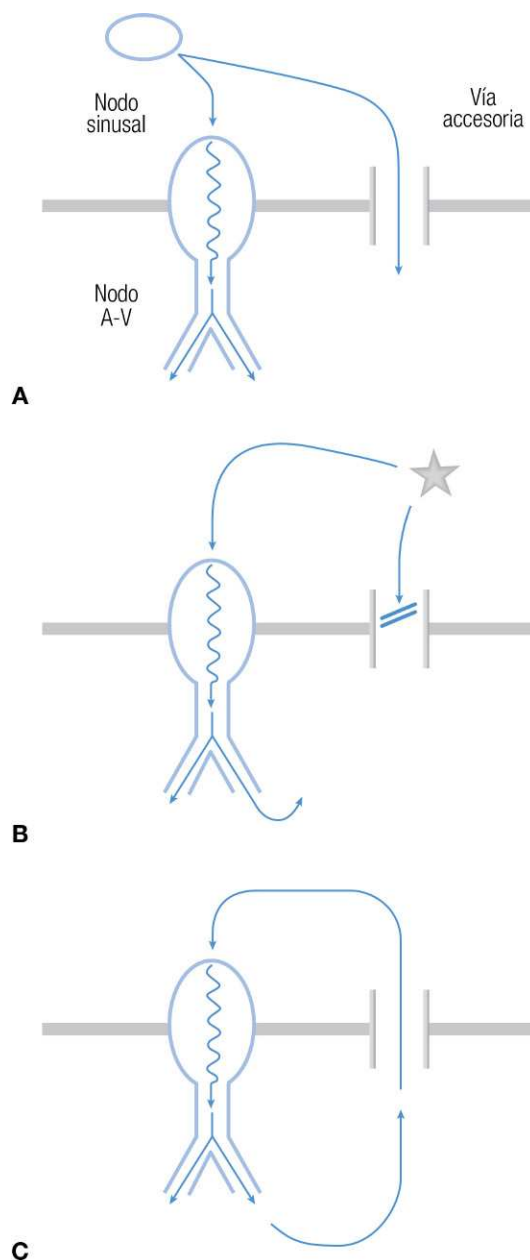


FIGURA 39-17

Reentrada auriculoventricular con participación de vía accesoria.

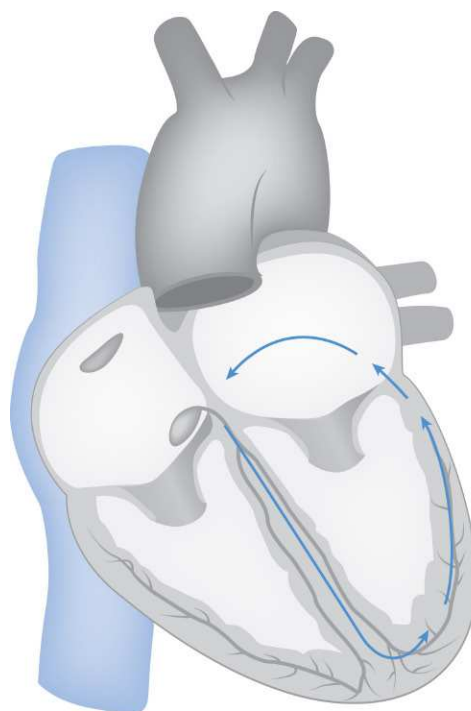
Taquicardia de reentrada auriculoventricular/taquicardia con participación de vía accesoria. De manera fisiológica, la única vía de conducción que lleva el impulso eléctrico de aurículas a ventrículos es el haz de His, que perfora el esqueleto fibroso. Sin embargo, existen personas en las que una alteración del desarrollo embriológico de los anillos fibrosos permite la comunicación AV en algún otro punto. En estos casos pueden existir **vías accesorias** o **anómalas**, que conectan el miocardio auricular con el ventrículo derecho, y se conoce como «haz de Kent».

Las vías accesorias están formadas por miocardio contráctil normal y pueden tener distintas propiedades electrofisiológicas. Algunas pueden conducir únicamente de forma anterógrada (de la aurícula al ventrículo); otras, de forma retrógrada (del ventrículo a la aurícula), y otras, en ambos sentidos. Las vías accesorias conducen el impulso hacia el ventrículo de forma más rápida que por la vía normal, debido a la pausa de 0,1 s que ocurre en el nodo AV. A pesar de conducir más rápido, su período refractario es más prolongado.

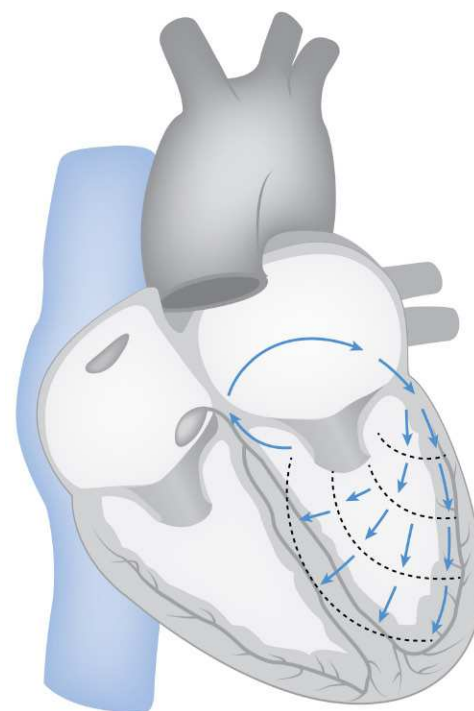
Cuando se presenta una extrasístole auricular en el contexto de una vía accesoria, frecuentemente encontraría dicha vía en período refractario, no así el nodo sinusal (v. fig. 39-17). De esta manera, el impulso ectópico atravesaría por el nodo AV, el haz de His y las fibras de Purkinje, despolarizando el miocardio y regresando a la aurícula a través de la vía accesoria, volvería al nodo AV y se repetiría el ciclo. Este fenómeno es la génesis de la **taquicardia supraventricular de reentrada AV**. Cuando sigue este patrón, se dice que tiene sentido **ortodrómico**, y es lo más común. Electrocardiográficamente se apreciaría un ritmo con frecuencias de 150 a 220 latidos/min, QRS estrechos y una onda P invertida en algún punto entre el complejo QRS y la onda T. En otras situaciones, el circuito puede correr en sentido opuesto, descendiendo a los ventrículos por la vía accesoria y regresando a la aurícula por el haz de His y el nodo AV, en sentido **antidrómico**. En ese caso tendría el patrón electrocardiográfico de la TV (v. más adelante), sin ondas P apreciables y frecuencias igualmente de 150 a 220 latidos/min (fig. 39-18).

En el 70% de los casos, una vía accesoria es evidente en el ECG. Debido a que la vía accesoria lleva el impulso al ventrículo antes de que el impulso llegue por la vía de conducción normal, se dice que «preexcita» el ventrículo. Esto es evidente en el ECG como una «onda δ », que se aprecia como una deflexión positiva de ascenso lento justo antes del inicio de la onda Q y se une a ella, dando la impresión de un intervalo P-R acortado ($< 0,12$ s) y QRS ensanchado ($> 0,12$ s) (fig. 39-19). La presencia de una conexión AV manifiesta como onda δ en el ECG y la TSV se identifica como el síndrome de Wolff-Parkinson-White. En el 30% de los casos no se aprecia electrocardiográficamente, aunque el riesgo para la generación de taquiarritmias es el mismo. La ausencia de ondas δ puede deberse a que la vía accesoria solo conduce de forma retrógrada o que se encuentra entre la aurícula izquierda y el ventrículo izquierdo (haz de Ohnell), por lo que da tiempo al impulso a viajar por el tejido de la unión antes de llegar al extremo izquierdo de la aurícula izquierda.

La presencia de vías accesorias representa un mayor riesgo, ya que, en caso de aleteo o fibrilación auricular, donde el nodo AV sirve de filtro para la mayoría de los impulsos y mantiene la frecuencia ventricular en rangos aceptables, la vía accesoria podría conducir una mayor cantidad de impulsos, permitiendo frecuencias ventriculares > 200 latidos/min, y puede degenerar en fibrilación ventricular.



A



B

FIGURA 39-18

Taquicardia por reentrada ortodrómica (A) y antidrómica (B).

**FIGURA 39-19**

Síndrome de Wolff-Parkinson-White. La onda δ (flechas) indica la preexcitación de los ventrículos.

Taquicardias ventriculares

Extrasístole ventricular. Son impulsos generados en un foco ectópico en algún punto de la pared ventricular. Puede suceder en personas sanas o en las que tienen una patología de base, como insuficiencia cardíaca, hipertrofia, cardiopatía isquémica o infección. Existen varias sustancias que aumentan su frecuencia, como el café, el alcohol, el tabaco o las catecolaminas, entre otras. Su aumento en frecuencia en caso de patología subyacente suele ser indicador de agravamiento. Al ser un impulso que se conduce a través de miocitos contráctiles y no del sistema de conducción, se realiza de forma lenta y aberrante, por lo que el complejo QRS es grande y ensanchado, además de que no se encuentra asociado a ninguna onda P y no aparece en el momento esperado para un impulso sinusal. Después de la extrasístole ventricular (ESV), el ventrículo tiene una **pausa compensatoria**, tiempo necesario para repolarizarse antes de volver a ser estimulado por el impulso sinusal (fig. 39-20).

Usualmente no causa síntomas. Al aparecer de forma anticipada, el ventrículo no se encuentra totalmente lleno, por lo que el volumen de latido será menor y el pulso puede no ser palpable o ser muy débil en ese latido. El paciente puede comunicar que siente latidos fuertes o fuera de ritmo, lo cual resulta en muchas ocasiones estresante.

Las ESV pueden formar parte de ritmos que alternan impulsos sinusales e impulsos ventriculares. Cuando la relación es 1:1 entre el latido sinusal normal y la ESV, se conoce como «bigeminismo»; si se presenta relación 2:1, se denomina «trigeminismo»; si aparecen dos extrasístoles seguidas, se llaman «duplas», y si son tres continuas, se conocen como «tercias».

Su principal importancia es que, en ciertas condiciones, puede evolucionar a arritmias ventriculares más graves.

**FIGURA 39-20**

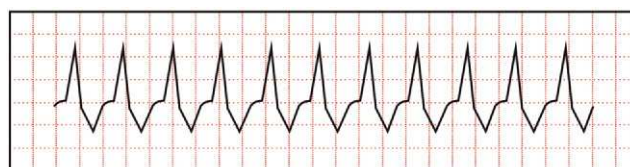
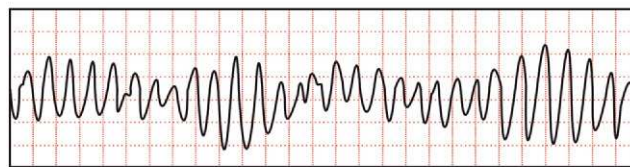
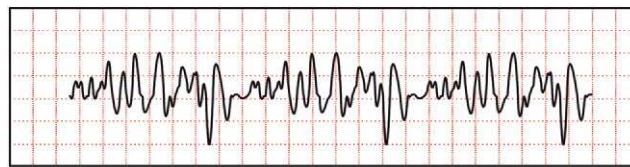
Extrasístoles ventriculares (flechas).

Taquicardia ventricular.^{13,15-20} La taquicardia ventricular (TV) se define como el ritmo cardíaco originado por un marcapasos ectópico ventricular, por debajo de la bifurcación del haz de His, con frecuencias de 70 a 220 latidos/min. Para considerarse como tal debe haber una serie de más de tres latidos ventriculares seguidos. Estos latidos ventriculares se caracterizan por QRS altos y anchos (> 0,12 s).

Según la duración de la arritmia, se considera **TV sostenida**, si persiste durante más de 30 s, o **TV no sostenida**, cuando dura menos. Cuando son sostenidas, es más común que presenten síntomas de bajo gasto cardíaco y requieran intervención médica. También se clasifican según la morfología del complejo QRS, y se consideran **TV monomórfica**, cuando llevan ritmo y tienen apariencia uniforme (fig. 39-21), o **TV polimórfica**, cuando el complejo QRS no lleva ritmo y es de tamaño variable.

Las causas más comunes de TV incluyen infartos previos, miocardiopatía y algunos síndromes congénitos de mutaciones de canales iónicos que predisponen a TV polimórfica principalmente. También pueden presentarse en personas sanas (TV idiopática). Los mecanismos asociados son reentrada y posdespolarizaciones, principalmente.

Las *torsades de pointes* (torsión de las puntas) son una TV polimórfica en la que los complejos QRS son de amplitud variable, aumentan y disminuyen, de tal manera que parece que están girando en torno a la línea media (v. fig. 39-21). Su mecanismo de producción es

**A****B****C****FIGURA 39-21**

Algunos tipos de taquicardia. **A.** Taquicardia ventricular monomorfa. **B.** *Torsades de pointes*. **C.** Fibrilación ventricular.

posdespolarizaciones tempranas y ocurren en el contexto de un intervalo Q-T prolongado, ya sea congénito, por fármacos antiarrítmicos o por hipopotasemia. Suelen iniciarse después de la pausa compensatoria de una ESV. Pueden degenerar a fibrilación ventricular y causar muerte súbita.

Aleteo ventricular. Se refiere a un ritmo ventricular manifiesto en el ECG como ondas sinusoidales de oscilaciones grandes, con frecuencias de 150 a 300 o incluso más. Su principal importancia es que degenera en fibrilación ventricular.

Fibrilación ventricular. Es una arritmia mortal, y es la principal causa de muerte súbita de origen cardíaco. Se produce por degeneración de otras arritmias ventriculares, y causa múltiples impulsos que activan el miocardio de forma totalmente errática, por lo cual no hay contracción efectiva. Se manifiesta en el ECG como oscilaciones caóticas e irregulares, sin ningún orden (v. fig. 39-21). Requiere tratamiento inmediato, pues, de lo contrario, la ausencia de gasto cardíaco lleva a la muerte rápidamente.

RESUMEN

El término «arritmia» significa literalmente «ausencia de ritmo». A pesar de que el término más apropiado sería «disritmia», el cual significa «alteración del ritmo», que es lo que ocurre realmente cuando hablamos del corazón, el término «arritmia» es el que se ha utilizado más ampliamente.

Las alteraciones en el ritmo eléctrico del corazón se pueden originar en dos principales mecanismos: una alteración en la formación del impulso eléctrico o una propagación inadecuada del impulso desde el tejido marcapasos hacia el resto del tejido miocárdico.

La génesis del impulso eléctrico se puede ver alterada básicamente de tres formas:

1. Un aumento o decremento del automatismo normal de las células marcapasos.
2. Un automatismo anormal en las células musculares de las aurículas o los ventrículos.
3. Una actividad desencadenada.

La frecuencia de disparo del nodo sinusal, de 60 a 100 veces por minuto, está regulada por el sistema nervioso autónomo. Las catecolaminas del sistema nervioso simpático aumentan la automatidad al favorecer la entrada de calcio a las células marcapaso. Otros factores metabólicos, como hipoxia o hipopotasemia, pueden afectar al potencial de membrana y elevar la automatidad. Lo contrario sucede con el sistema nervioso parasimpático, donde la acetilcolina aumenta la permeabilidad al potasio y favorece la hiperpolarización de la célula, reduciendo su automatismo. Estos mecanismos dan origen a taquicardia y bradicardia sinusal.

CASO CLÍNICO

Mujer de 22 años que refiere en los últimos 10 meses episodios de visión borrosa, cefalea, palidez cutánea y sudoración seguidos de sensación de debilidad y mareo. No llegó a perder la conciencia. En la exploración se aprecia arritmia cardíaca sin soplos. El ECG muestra ritmo sinusal a 81 latidos/min, con eje QRS a 80°, intervalo PR de 150 ms, QRS de 76 ms y QTc de 350 ms, en rango de normalidad, sin alteraciones de la repolarización. Se establece el diagnóstico de arritmia sinusal respiratoria.

La arritmia sinusal respiratoria es una entidad en la que la frecuencia de descarga de impulsos del nodo sinusal está influenciada por la respiración. La FC se enlentece con la espiración (por aumento del tono vagal) y se acelera con la inspiración (por inhibición refleja del tono vagal), en ambos casos por mediación de los núcleos troncoencefálicos. Para su diagnóstico deben cumplirse los siguientes requisitos:

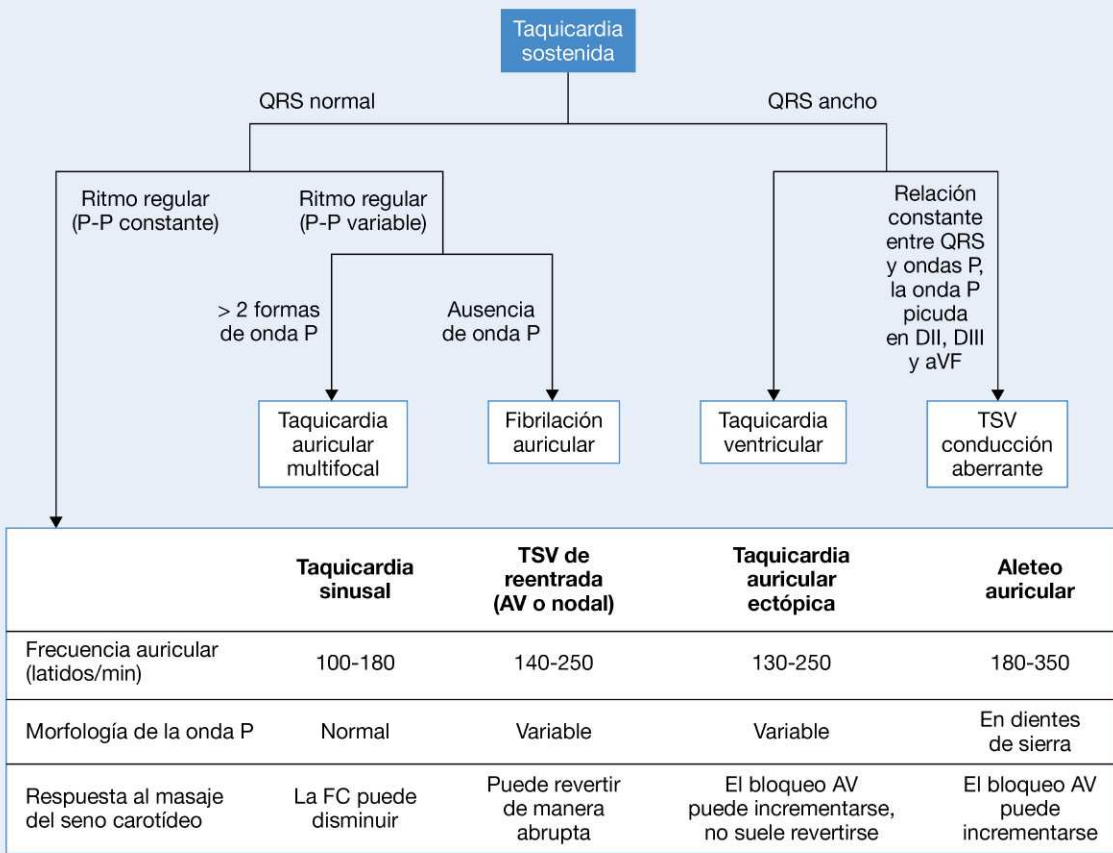
- Variaciones en la duración de los intervalos R-R.
- Aumento de la FC con la inspiración y disminución con la espiración.
- La duración del intervalo R-R no debe ser superior al doble de la basal.
- Cada complejo QRS debe ir precedido por una onda P.

Si bien se puede observar en adultos, es mucho más frecuente en jóvenes y en niños, pues suelen ser más vagotónicos. En todo caso, constituye una variante de la normalidad a la que no se puede atribuir sintomatología alguna y no requiere más estudios ni tratamiento. Los presíncopes vasovagales y/o lipotimias señalados en el caso son eventos muy frecuentes en niños y jóvenes vagotónicos y no tienen relación con el hallazgo ECG.

Los dos mecanismos explicados anteriormente, ya sea por disminución de automatidad del nodo sinusal o por aumento del automatismo de marcapasos ectópicos, son las explicaciones fisiopatológicas detrás de síndromes clínicos, como latidos de escape, ritmos de escape y latidos prematuros/extrasístoles.

De manera fisiológica, las células musculares contráctiles de aurículas y ventrículos carecen de automatismo. Sin embargo, ciertas situaciones, como la acidosis intracelular y el acúmulo de potasio extracelular por isquemia, el exceso de catecolaminas o la influencia de fármacos, pueden elevar el potencial de membrana de las células hasta alcanzar el valor umbral e iniciar un potencial de acción que se propaga. La frecuencia de disparo de este foco ectópico anormal dependerá de cuán negativo sea el potencial de membrana de reposo: cuanto menos negativo, con mayor frecuencia dispara. Esto puede dar origen a latidos ectópicos o taquicardias auriculares y ventriculares.

En ciertas situaciones, un potencial de acción en el miocito puede servir de gatillo o desencadenante de oscilaciones en el potencial de membrana de la célula, que



8. Al-Rawahi N, Green MS. Diagnosis of Supraventricular Tachycardia. JAPI 2007;55(Suppl.):21-4.
9. Link MS. Evaluation and Initial Treatment of Supraventricular Tachycardia. N Engl J Med 2012;367:1438-48.
10. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha A, et al. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J 2016;38:2893-962.
11. Olshansky B, Sullivan RM. Inappropriate Sinus Tachycardia. J Am Coll Cardiol 2013;61(8):793-801.
12. Gaztañaga L, Marchlinski FE, Betensky. Mechanisms of Cardiac Arrhythmias. Rev Esp Cardiol 2011;65(2):174-85.
13. Antzelevich C, Burashnikov A. Overview of Basic Mechanisms of Cardiac Arrhythmia. Card Electrophysiol Clin 2011;3(1):23-45.
14. Fox DJ, Tischenko A, Krahm AD, Skanes AC, Gula LJ, Yee RK, et al. Supraventricular Tachycardia: Diagnosis and Management. Mayo Clin Proc 2008;83(12):1400-11.
15. Delacrétaiz E. Supraventricular Tachycardia. N Engl J Med 2006; 354(10):1039-51.
16. Almendral J, Castellanos E, Ortiz M. Taquicardias paroxísticas supra-ventriculares y síndromes de preexcitación. Rev Esp Cardiol 2012;65(5):456-69.
17. Kumar UN, Rao RK, Scheinman MM. The 12-Lead Electrocardiogram in Supraventricular Tachycardia. Cardiol Clin 2006; 24(3):427-37. ix.
18. John RM, Tedrow UB, Koplan BA, Albert CM, Epstein LM, Sweeney MO, et al. Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. Lancet 2012;380:1520-9.
19. Sethi KK. WPW and Preexcitation Syndromes. J Assoc Physicians India 2007;55(Suppl.):10-5.
20. Suawicz B, Knilans TK. Chou's electrocardiography in clinical practice. 6.ª ed. Fladelfia: WB Saunders; 2008.

Síndrome de insuficiencia cardíaca

Raul A. Uribe Olivares

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) es una enfermedad común, que afecta a más del 2% de la población de EE. UU. Casi 5 millones de personas se ven afectadas, y el 30-40% de los pacientes mueren de fallo cardíaco durante el año posterior al diagnóstico. Puede ser incapacitante y reducir gravemente la calidad de vida de un paciente. Consume aproximadamente el 2% del presupuesto del Servicio Nacional de Salud del Reino Unido y de EE. UU., y el coste anual total del tratamiento para la IC es de aproximadamente 28.000 millones de dólares. Por otra parte, la carga financiera de la IC aumentará en las próximas décadas debido al envejecimiento de la población y la mejora de los tratamientos de sus causas. Durante los últimos 20 años ha habido progresos considerables en el tratamiento de la IC con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), antagonistas de la aldosterona y β -bloqueantes. Incluso con la mejor terapia moderna, la IC sigue estando asociada con una tasa de mortalidad anual del 10%. La búsqueda de mejores tratamientos es uno de los grandes retos de la cardiología.^{1,2}

CONCEPTO

La IC es una condición en la cual el corazón no puede bombear suficiente sangre oxigenada para satisfacer las necesidades metabólicas de los tejidos del cuerpo, o solo puede hacerlo a partir de una presión de carga elevada. La máxima utilización de oxígeno se reduce en proporción al grado de IC.³

El síndrome de IC se define como la serie de signos y síntomas, de los cuales la disnea y la intolerancia al ejercicio son los cardinales, que resultan de la incapacidad del corazón de mantener un gasto cardíaco suficiente para abastecer las demandas metabólicas o redistribuir de manera adecuada el retorno venoso a presiones normales.² Esta afectación puede ser secundaria a cualquier alteración funcional o estructural del corazón, por lo que se considera el punto común y la manifestación más grave en la historia natural de cualquier patología cardíaca, ya sea aguda, como el infarto de miocardio, o una condición crónica, como la hipertensión arterial sistémica.¹⁻³

Dependiendo de cuál sea el defecto inicial en el funcionamiento del corazón como bomba y su capacidad para la adecuada eyección del volumen sanguíneo, la IC se clasifica en IC con fracción de eyección (FE) reducida (ICFEr), antes conocida como «sistólica» o «anterógrada», e IC con FE preservada (ICFEp), antes conocida como «diastólica» o «retrógrada». Esta división ha sido aceptada por la American Heart Association (AHA), pero aún no se ha alcanzado un verdadero consenso por las autoridades internacionales en cardiología. A pesar de esto, suele considerarse ICFEr la que tiene una FE menor del 40%, e ICFEp la que tiene una FE mayor del 40-50%. Debe notarse que esto se refiere a la disfunción en las cavidades cardíacas izquierdas. La IC derecha, al tener etiologías, mecanismos fisiopatológicos y manifestaciones clínicas diferentes, será abordada posteriormente en este texto.^{3,4}

BASES ANATOMOFISIOLÓGICAS

Antes de entender cualquier enfermedad y sus síntomas es necesario conocer la anatomía normal y la fisiología del corazón. El corazón es un órgano muscular impar, que puede considerarse hueco debido a que alberga cuatro cavidades en su interior. Tiene una forma piramidal, con la base proyectada posterior y superiormente, y el vértice, llamado «ápex», en dirección anterior e inferior. Se localiza en el mediastino anteroinferior, y se relaciona por arriba con los grandes vasos y la carina de la tráquea, por detrás también con los grandes vasos y el esófago, por debajo está en contacto con el diafragma, por delante se encuentra la pared torácica, y a los lados se relaciona con los pulmones. Se proyecta sobre la pared torácica verticalmente entre el segundo y quinto espacio intercostal. Horizontalmente un tercio de la masa cardíaca se proyecta hacia la derecha de la línea media esternal, y los dos tercios restantes hacia la izquierda. El corazón de un varón adulto pesa de 280 a 340 g, y el de una mujer, de 230 a 280 g.³

El **corazón** está formado realmente por dos bombas separadas: un **corazón derecho**, que bombea sangre hacia los pulmones, y un **corazón izquierdo**, que bombea sangre hacia los tejidos periféricos. A su vez, cada uno de estos corazones es una bomba bicameral pulsátil formada por una **aurícula** y un **ventrículo**. Cada una de estas aurículas

es una bomba débil de cebado del ventrículo que contribuye a transportar sangre hacia el ventrículo correspondiente. Los ventrículos después aportan la principal fuerza de bombeo que impulsa la sangre: 1) hacia la circulación pulmonar por el ventrículo derecho, y 2) hacia la circulación periférica por el ventrículo izquierdo⁵ (fig. 40-1).

La principal función del corazón es la de proveer sangre a todos los tejidos del cuerpo. De una manera sencilla, el ciclo que sigue la sangre es el siguiente: la aurícula derecha es la primera cámara cardíaca a donde llega la sangre; aquí desembocan las venas cavas superior e inferior, y el seno coronario, que trae el drenaje venoso del corazón; el atrio derecho se comunica con el ventrículo derecho a través de un orificio que enmarca la válvula tricúspide, y de aquí la sangre sale por la arteria pulmonar para que sea oxigenada en los pulmones (circulación menor). La sangre, una vez oxigenada, regresa al atrio izquierdo por cuatro venas pulmonares y de aquí pasa hacia el ventrículo izquierdo atravesando la válvula mitral o bicusípide; el ventrículo izquierdo es el encargado de enviar la sangre hacia la circulación sistémica (circulación mayor).⁶⁻⁹

Músculo cardíaco

Aunque el corazón está formado por músculo cardíaco (fig. 40-2), se pueden encontrar tres clases musculares diferentes: 1) el músculo auricular; 2) el músculo ventricular, y 3) las fibras musculares excitadoras y conductoras especializadas. El músculo cardíaco se contrae casi de la misma forma en que lo hace el músculo esquelético, la diferencia estriba en que la contracción del músculo cardíaco tiene una mayor duración. Las fibras excitadoras

y conductoras especializadas se contraen débilmente, ya que no contienen demasiadas fibras contráctiles; su función es, por lo tanto, estimular y controlar el latido cardíaco. Las fibras musculares cardíacas se disponen como un enrejado, se dividen y se vuelven a unir varias veces, poseen carácter estriado y contienen miofibrillas típicas que contienen filamentos de actina y de miosina casi idénticos a los del músculo esquelético. Las células musculares cardíacas se encuentran atravesadas por áreas oscuras, denominadas «discos intercalares», membranas que separan a las células entre sí, cuya cualidad es la de ejercer 400 veces menos resistencia que el resto de la membrana muscular cardíaca, y al conjuntarse unas con otras forman uniones permeables y comunicantes conocidas como «uniones comunicantes» (*gap junctions*), que permiten una difusión casi totalmente libre de los iones, que, traducido a lo funcional, hace que los potenciales de acción viajen de una célula miocárdica a la siguiente a través de los discos intercalares con escasos obstáculos. Por lo anterior, el músculo cardíaco forma un sincitio celular, es decir, que las células están interconectadas de tal forma que, cuando se excita una de estas células, el potencial de acción se extiende a todas ellas, saltando de una célula a otra a través de las interconexiones del enrejado.⁹

El corazón se compone de dos sincitios, el auricular y el ventricular, compuestos por las paredes de las aurículas y los ventrículos, respectivamente, conectadas por las válvulas auriculoventriculares. El tejido que rodea estas válvulas es en realidad tejido fibroso que no permite la conducción directa de los potenciales del sincitio auricular al ventricular, y así los potenciales solo pueden viajar de las aurículas a los ventrículos a través de un sistema de

436

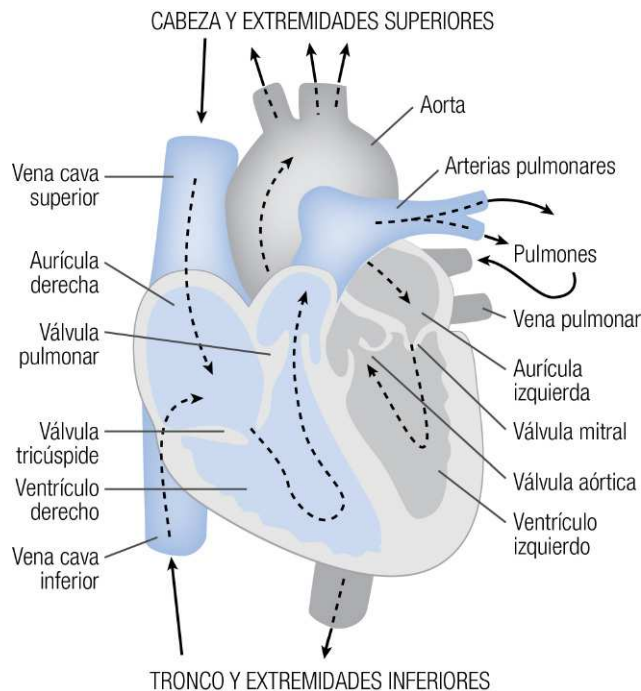


FIGURA 40-1

Estructura del corazón y trayecto del flujo sanguíneo a través de las cavidades y las válvulas cardíacas.

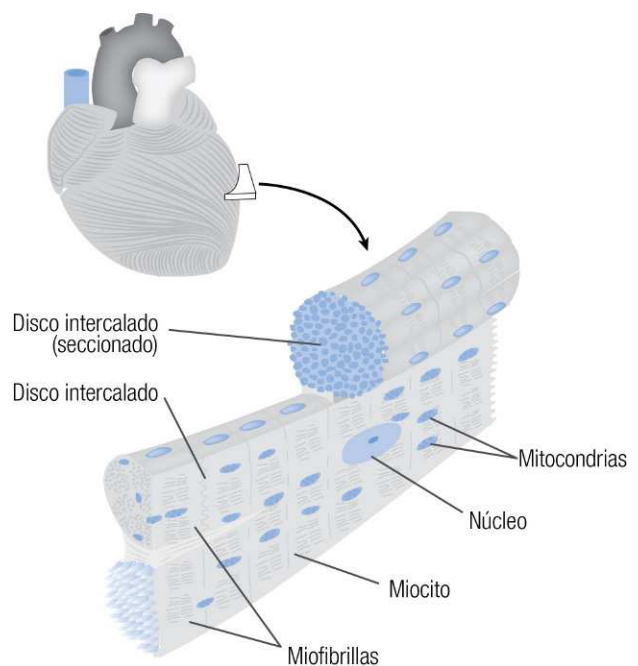


FIGURA 40-2

Representación esquemática de la estructura del músculo cardíaco.

células especializadas, conocido como «haz auriculoventricular»; esta separación permite que las aurículas se contraigan un poco antes que los ventrículos, lo que representa una característica de gran importancia para el funcionamiento del corazón como bomba.^{4,9}

Ciclo cardíaco

El corazón late aproximadamente una vez cada segundo, con ciclos repetidos a través de una secuencia de eventos hemodinámicos que pueden ser divididos en cuatro fases. Este ciclo se puede resumir a través del seguimiento de cambios en la presión y el volumen ventricular en el curso del tiempo, junto con las presiones aórtica y auricular en relación con los eventos observados en el electrocardiograma (ECG). La presión ventricular está en su nivel de descanso (presión diastólica final) y el volumen ventricular está en su valor máximo (volumen diastólico final [VDF]). La presión aórtica declina gradualmente antes de la contracción ventricular. Justo antes del inicio de la sístole ventricular, la contracción auricular proporciona un empuje adicional al volumen ventricular. Cuando la contracción ventricular se inicia, cerca de 120 ms más tarde, la presión aumenta del lado de la cámara ventricular y excede la presión en la aurícula; esta diferencia de presión origina el cierre de la válvula mitral. La presión ventricular es todavía menor que la de la aorta, de tal forma que la válvula aórtica permanece

cerrada. Debido a que ambas válvulas permanecen cerradas, ninguna cantidad de sangre entra o sale del ventrículo durante este tiempo. Esta primera fase del ciclo cardíaco se conoce como «contracción isovolémica». Cuando la sístole progresa, la presión ventricular eventualmente excede la de la aorta, de tal forma que la válvula se abre. Como la contracción muscular continúa, la sangre es eyectada hacia la aorta, y el volumen ventricular disminuye durante la fase de eyección de ciclo. Cuando la contracción del músculo cardíaco adquiere su esfuerzo máximo (fin de la sístole), la eyección finaliza. Cuando el volumen ventricular llega a su punto más bajo (**volumen sistólico final**), la cantidad de sangre eyectada se denomina «volumen latido» (VL) y es igual a la diferencia entre el volumen sistólico final y el VDF. La FE se define como el porcentaje de VDF eyectado durante una contracción. Cuando el músculo se relaja, la presión ventricular está por debajo de la presión de la aorta, lo que permite que la válvula aórtica se cierre. La relajación muscular persiste y la presión continúa en descenso. El volumen ventricular es constante durante la fase de **relajación isovolémica** debido a que tanto la válvula aórtica como la mitral están cerradas. Eventualmente, la presión ventricular cae por debajo de la presión en la aurícula izquierda, la válvula mitral se abre y la sangre puede fluir de la aurícula hacia el ventrículo durante la **fase de llenado**⁶⁻¹⁰ (fig. 40-3).

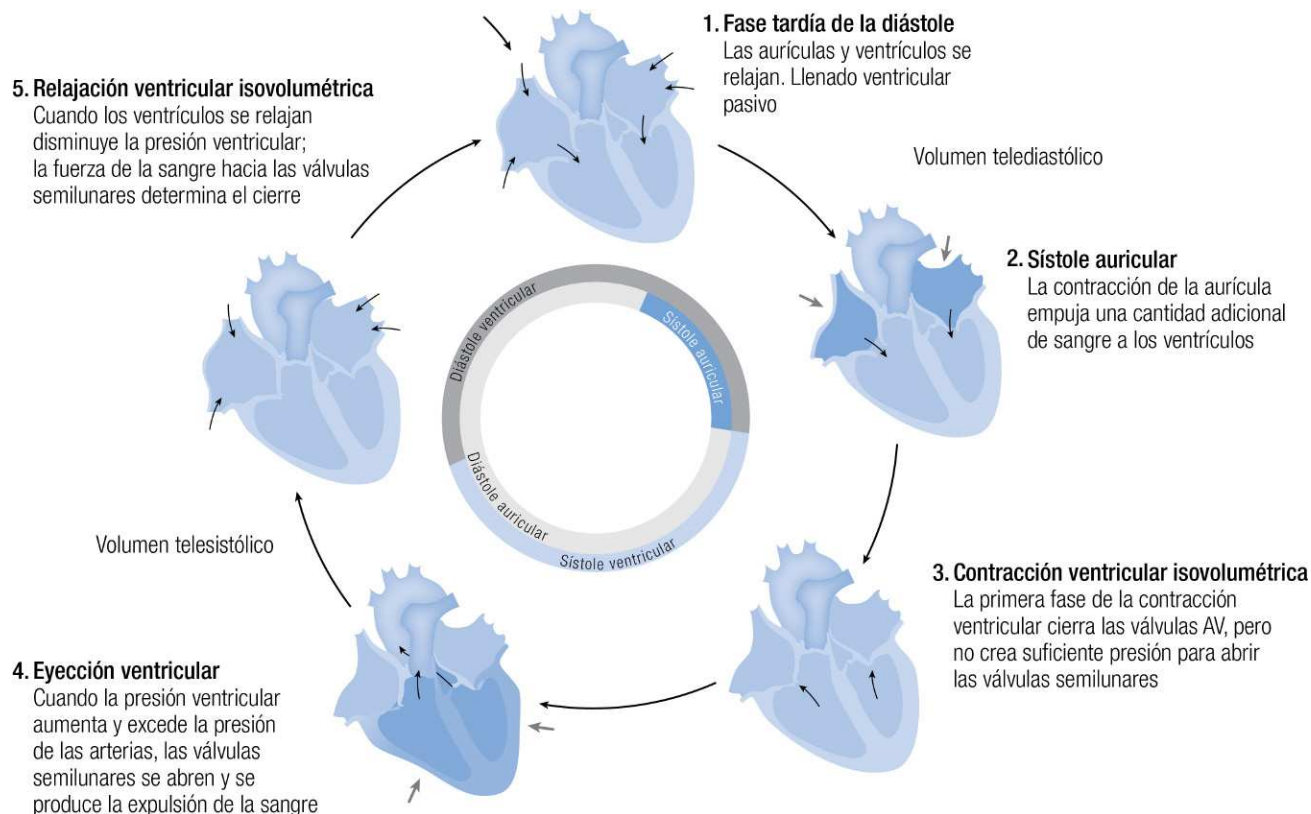


FIGURA 40-3

Ciclo cardíaco. La diástole auricular tiene una duración del 80% del ciclo, y la sístole auricular, del 20%; mientras que la sístole ventricular dura el 45% del ciclo, y la diástole ventricular, el 55%. Esta secuencia es fundamental para lograr la adecuada función de bomba del corazón y tener una fracción de eyección ventricular efectiva que satisfaga los requerimientos de los tejidos periféricos.

FISIOPATOLOGÍA

La IC es secundaria a diferentes fallos que hacen que el corazón no expulse la suficiente sangre hacia la circulación mayor y menor, lo que provoca su déficit, y además que la acumulación de sangre en las cavidades sea mayor que su capacidad, lo que provoca que regrese por las venas cavas y dé sus diferentes síntomas (cuadro 40-1). Los fallos son:¹⁰⁻¹⁵

- **Isquemia o infarto de miocardio:** hay reducción de oxígeno al miocardio debido a la obstrucción de las coronarias. Si hay tejido muerto después de un infarto de miocardio, se reduce la contractibilidad cardíaca.
- **Enfermedad valvular:** con el incorrecto funcionamiento de las diferentes válvulas del corazón, la sangre no puede ser expulsada correctamente, disminuye su volumen y causa mal funcionamiento; por ejemplo, en la enfermedad valvular obstructiva o regurgitante.
- **Hipertensión arterial:** al permanecer la presión sanguínea alta, el corazón tiene que esforzarse más, lo que provoca más esfuerzo de contracción para

eyectar toda la sangre y hace que el miocardio aumente de tamaño causando la disminución de tamaño de sus cavidades y, en consecuencia, IC.

- **Hipoperfusión:** al no llenarse las cavidades cardíacas por completo, el corazón no bombea la sangre lo suficiente, lo que causa su deficiencia.
- **Hipertrofia miocárdica:** al esforzarse, el músculo cardíaco crece y reduce las cavidades, lo que provoca reducción de la sangre, que se puede retener en las cavidades cardíacas y así provocar deficiencia. Se ve en los estados de alto gasto, como anemia o hipertiroidismo.
- **Arritmias:** las taquiarritmias reducen el tiempo disponible para el llenado ventricular, y una bradicardia importante en un paciente con cardiopatía subyacente suele disminuir el gasto cardíaco, dado que el volumen sistólico quizás sea ya el máximo y no pueda aumentar más para elevar el gasto cardíaco.
- **Embolia pulmonar:** los émbolos pulmonares pueden aumentar la carga hemodinámica del ventrículo derecho, al elevar la presión arterial pulmonar y la resistencia vascular pulmonar.

CUADRO 40-1 CAUSAS DE INSUFICIENCIA CARDÍACA

Impedimentos de la función sistólica (contráctiles)

Daño isquémico o disfunción:

- Infarto de miocardio
- Isquemia miocárdica persistente o intermitente
- Hipoperfusión (choque)

Presión de la sobrecarga crónica:

- Hipertensión
- Enfermedad valvular obstructiva

Sobrecarga de volumen crónico:

- Enfermedad valvular regurgitante
- Derivación intracardiaca de izquierda a derecha
- Derivación extracardiaca

Miocardopatía dilatada no isquémica:

- Trastornos familiares/genéticos, daños o tóxica/inducida por fármacos
- Necrosis mediada inmunitariamente
- Agentes infecciosos
- Trastornos metabólicos
- Procesos infiltrantes o condiciones idiopáticas

Función diastólica alterada (llenado restringido, rigidez mayor)

Hipertrofia patológica del miocardio:

- Primaria (miocardiopatías hipertróficas)
- Secundaria (hipertensión)

Envejecimiento
Fibrosis isquémica

Miocardopatía restrictiva o trastornos infiltrativos (amiloidosis, sarcoidosis)

Enfermedades de acumulación (o hemocromatosis, anomalías genéticas)

Trastornos endomiocárdicos

Anomalías mecánicas

Intracardiacas:

- Enfermedad valvular obstructiva
- Enfermedad valvular regurgitante
- Derivaciones intracardiacas
- Otras anomalías congénitas

Extracardiacas:

- Obstructiva (coartación, estenosis aórtica supraauricular)
- Derivación de izquierda a derecha (persistencia del conducto arterioso)

Trastornos de la frecuencia y el ritmo

Bradiarritmias (disfunción del nódulo sinusal, alteraciones de la conducción)

Taquiarritmias (ritmos ineficaces, taquicardia crónica)

Enfermedad cardiopulmonar

Cor pulmonale

Trastornos vasculares pulmonares

Estados de gasto alto

Trastornos metabólicos:

- Tirotoxicosis
- Trastornos nutricionales (beriberi)
- Necesidades de excesivo gasto:
 - Anemia crónica
 - Derivación sistémica arteriovenosa

- **Infección e inflamación del corazón:** la miocarditis causada por diversos procesos inflamatorios, alérgicos o infecciosos, entre ellos la miocarditis viral, puede llegar a causar IC, debido a que el músculo cardíaco se encuentra inflamado y hay reducción de sus cavidades interiores, por lo que hay menor entrada de volumen sanguíneo y, en consecuencia, menor salida.
- **Pericarditis:** la inflamación del pericardio (malla que envuelve y sostiene el corazón) evita que el corazón se distienda adecuadamente, por lo que no hay vaciamiento y eyección con fuerza de los ventrículos.
- **Estenosis:** endurecimiento de las válvulas cardíacas e incapacidad para poder expulsar la sangre correctamente.
- **Cardiopatía coronaria:** por la acumulación de placas en las arterias coronarias, esta acumulación provoca que las arterias se estrechen y, como resultado, el flujo de sangre al corazón puede disminuir o detenerse.
- **Tabaquismo:** el tabaquismo acelera la frecuencia cardíaca, contrae las arterias principales y puede ocasionar alteraciones en el ritmo de los latidos del corazón. Además, las diferentes sustancias del tabaco provocan la acumulación de placa en las arterias (ateroesclerosis) y también alteran las concentraciones de colesterol y fibrinógeno, lo que aumenta el riesgo de coágulo.⁵
- **Mecanismos de adaptación:** cuando el organismo detecta una disfunción o disminución en la función cardíaca, recurre a una serie de mecanismos adaptadores para mantener la función de la bomba. Entre los más importantes se encuentran:
 - **Mecanismo de Frank-Starling:** debido a que el corazón no bombea la sangre correctamente, estimula la liberación de noradrenalina por las fibras simpáticas y estimula: 1) la fuerza contráctil del corazón, y 2) la vasoconstricción arterial y venosa. La vasoconstricción arterial aumenta la presión arterial en un intento de mejorar el flujo, y la vasoconstricción venosa provoca un mayor retorno venoso, con lo que aumenta la sangre venosa que llega al corazón, lo que provoca que, al llegar más sangre, se estiren más las fibras cardíacas, por lo que habrá mayor fuerza de contracción del corazón.^{7,8,16,17}
 - **Activación de los sistemas neurohumorales.**
 - **Catecolaminas:** las principales son adrenalina, noradrenalina y dopamina, que aumentan la contractilidad miocárdica.¹⁸
 - **Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):** las células yuxtaglomerulares del riñón, al detectar la baja presión sanguínea debido a la IC, liberan renina, y esta actúa sobre el angiotensinógeno y lo convierte en angiotensina I, para que finalmente, en diferentes órganos, y en especial en los pulmones, se convierta en angiotensina II, cuyo efecto es estimular la vasoconstricción en los vasos sanguíneos y aumentar la resistencia periférica, y, por lo tanto, la presión sanguínea. La angiotensina II actúa en las glándulas suprarrenales para que liberen aldosterona para reducir la excreción de agua y mayor reabsorción de sodio, llevando consigo más agua para aumentar el volumen sanguíneo¹⁹⁻²¹ (fig. 40-4).

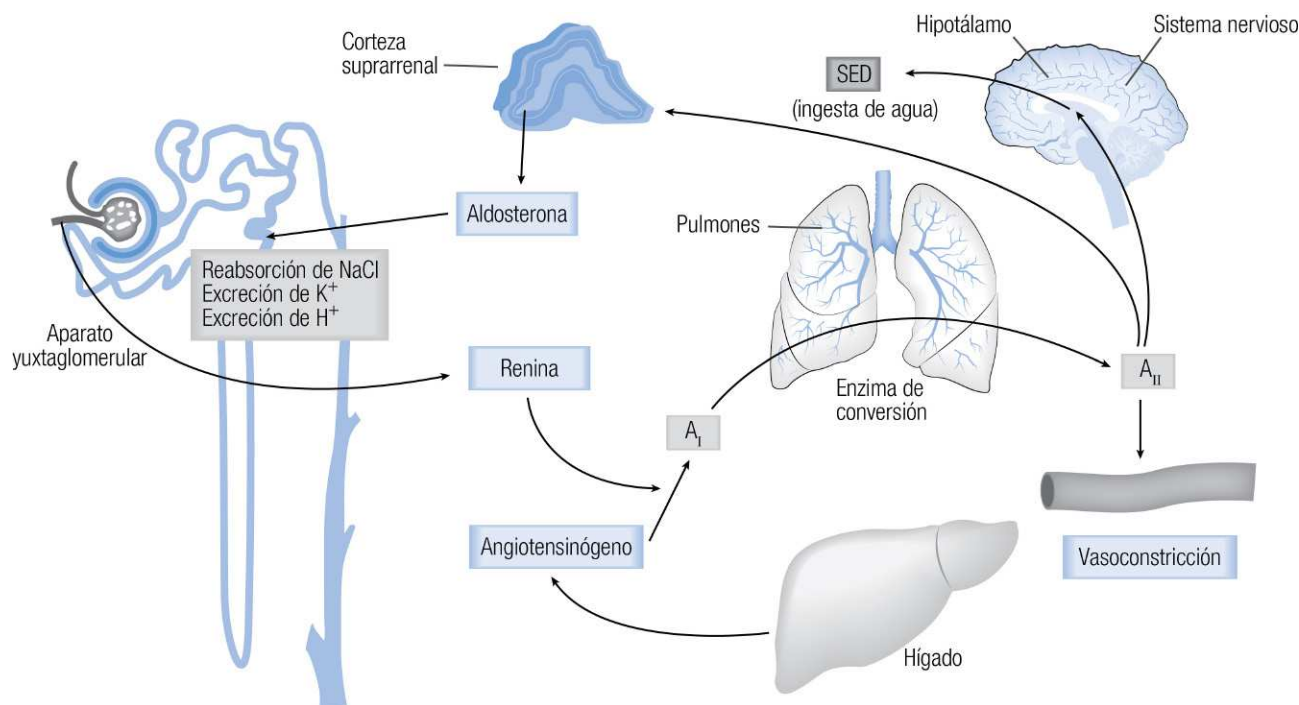


FIGURA 40-4

Sistema renina-angiotensina-aldosterona.

- **Hormona antidiurética (ADH):** cuando se detecta hipotensión se libera de la neurohipófisis la ADH, que actúa en los túbulos colectores del riñón aumentando la expresión de acuaporinas y la resorción de agua para elevar el volumen efectivo.²²
- **Endotelina:** las células endoteliales detectan la baja presión sanguínea y liberan endotelina para que produzca vasoconstricción y aumentar la resistencia periférica, y logran con ello que la sangre llegue en mayor cantidad y rapidez al corazón.²³
- **Péptidos natriuréticos auriculares (PNA):** los PNA ejercen su efecto natriurético disminuyendo la reabsorción del sodio por inhibición de la expresión de los canales específicos de sodio en la nefrona distal. También disminuyen la respuesta del músculo liso vascular a muchas sustancias vasoconstrictoras, disminuyen la secreción de aldosterona e inhiben la secreción de ADH, así como la secreción de renina. Dilatan la arteria aferente glomerular, contraen la arteria eferente glomerular y relajan las células mesangiales, con el consecuente incremento de la tasa de filtrado glomerular (TFG).^{6,8,24}

Las consecuencias de estos mecanismos adaptativos conllevan la remodelación de los ventrículos, como se muestra en la [figura 40-5](#).

440 La IC puede tener un solo lado afectado, edema pulmonar como síntoma predominante, o el derecho unilateral, a menudo con hepatomegalia y edema sistémico ([tabla 40-1](#)).

La IC izquierda se caracteriza por disminución de la tolerancia al ejercicio, fatiga, disnea, debilidad, tos, cardiomegalia, estertores pulmonares, presión venosa yugular elevada, un signo de reflujo hepatoyugular positivo, edema periférico y ritmo de galope (*S3gallop*).²⁵

La IC derecha se asocia con edema, presión venosa yugular elevada, *S3gallop* sobre el ventrículo derecho, hepatomegalia y ascitis o anasarca menudo ([v. tabla 40-1](#)).

Ambos lados del corazón a menudo están involucrados con una combinación de los signos y síntomas característicos

TABLA 40-1 Signos y síntomas comunes en la insuficiencia cardíaca (IC)

	Signos	Síntomas
IC izquierda	Diaforesis	Disnea
	Taquicardia	Intolerancia al ejercicio
	Taquipnea	Ortopnea
	Estertores	Disnea paroxística nocturna
	Ruidos cardíacos agregados (R3 y R4)	Hemoptisis
IC derecha	Choque de punta aumentado o desplazado	Respiración de Cheyne-Stokes
	Regurgitación yugular	Hepatalgia
	Hepatomegalia	Síntomas digestivos
	Ictericia	
	Ascitis	
	Edema periférico	

de la IC del lado izquierdo y del lado derecho. La intolerancia al ejercicio y la fatiga son comunes en todos los pacientes con IC.^{11,17,25}

La IC también puede caracterizarse como sistólica y/o diastólica. En los pacientes con IC sistólica, la FE del ventrículo izquierdo se reduce, mientras que en los pacientes con IC diastólica, la función sistólica del ventrículo izquierdo por lo general se mantiene, por las alteraciones ventriculares resultado del cumplimiento de una alta presión de llenado.^{3,5,8}

Diagnóstico

Los criterios de interés han surgido del estudio de Framingham. El diagnóstico de la IC requiere la presencia de dos criterios mayores y un criterio menor, o un criterio mayor y dos criterios menores. Los criterios principales son:^{3,10,27,28}

- Disnea paroxística nocturna por falta de sangre en los pulmones.
- Distensión de las venas yugulares (presión venosa central elevada).
- Reflujo hepatoyugular por acumulación de sangre en las cavidades cardíacas y regreso por la vena cava inferior y acumulación en el hígado.

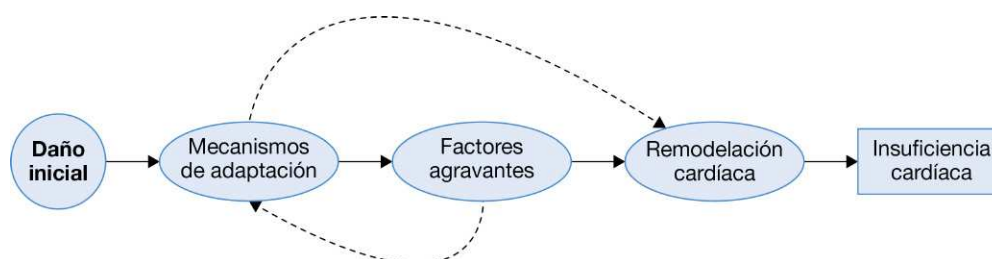


FIGURA 40-5

Esquema de los mecanismos fisiopatológicos en la insuficiencia cardíaca.

- Estertores.
- Cardiomegalia radiológica por esfuerzo del músculo cardíaco para contraerse con más fuerza y abastecer las necesidades.
- Edema agudo de pulmón por acumulación de sangre en las cavidades cardíacas y regreso de esta hacia los pulmones.
- *S3gallop*.
- Edema de tobillo bilateral por regreso de la sangre por la vena cava inferior.
- Tos nocturna debida al edema pulmonar.
- Hepatomegalia por regreso de la sangre por la vena cava inferior.
- Disnea de esfuerzo ordinario porque el corazón no es suficiente para abastecer a los tejidos.
- Derrame pleural.
- Taquicardia (frecuencia cardíaca de por lo menos 120 latidos/min). El corazón no alcanza a llenarse por completo.^{5,9}

La New York Heart Association (NYHA) ha producido una clasificación funcional (CF-NYHA) y terapéutica de la IC que se refiere a los síntomas de las actividades diarias y la calidad de vida del paciente.^{3,4}

- **Clase I:** sin limitación de las actividades, sin síntomas de las actividades ordinarias.
- **Clase II:** ligera, moderada limitación de la actividad, cómodo en reposo o con esfuerzo leve.
- **Clase III:** marcada limitación de la actividad, cómodo solo en reposo.
- **Clase IV:** debe estar en reposo absoluto, confinado a la cama o a una silla; cualquier actividad física genera molestias y los síntomas se producen en reposo.

El diagnóstico de IC por sí solo no es suficiente, es importante establecer la causa de la IC, en la medida en que algunas formas de IC pueden ser corregibles o pueden requerir un tratamiento especial que vaya más allá de las convencionales estrategias de tratamiento (v. [cuadro 40-1](#)). Las pruebas analíticas y las técnicas de imagen descritas aquí proporcionan información importante para el diagnóstico y el manejo de los pacientes con IC.¹⁰

RADIOGRAFÍA DE TÓRAX

A pesar de la dependencia de la ecocardiografía para determinar el tamaño de la cámara y la función cardíaca y en los biomarcadores para distinguir la IC de otras causas de disnea, la radiografía de tórax sigue siendo un componente útil de la evaluación, en particular cuando el cuadro clínico es ambiguo. Un patrón de «mariposa» de opacidades alveolares que se despliegan en abanico bilateral de arterias pulmonares hiliares congestionadas a la periferia de los pulmones es el patrón clásico de la congestión que se observa en la IC descompensada. Muchos pacientes, sin embargo, presentan una imagen más sutil, con aumento de marcas intersticiales, líneas de Kerley B (opacidades lineales horizontales finas que se extienden hasta la

superficie pleural causadas por la acumulación de líquido en el espacio intersticial), manguitos peribronquiales y la evidencia de vasculatura prominente en el lóbulo superior (lo que indica la hipertensión venosa pulmonar) son los más importantes hallazgos radiográficos de tórax. También pueden estar presentes un derrame pleural o líquido en la cisura menor derecha. La cardiomegalia se determina, por lo general, en la proyección posteroanterior con la fuente de haz a una distancia estándar de 6 pies (1,8 m) de la espalda del paciente.¹⁰⁻¹¹

ELECTROCARDIOGRAMA

El ECG es una parte estándar de la evaluación inicial de un paciente con sospecha de IC, y también cuando los pacientes diagnosticados previamente experimentan un episodio de descompensación. La taquicardia sinusal debida a la activación del sistema nervioso simpático se ve con IC avanzada o durante episodios de descompensación. El tratamiento con β -bloqueantes puede atenuar esta respuesta. La presencia de arritmias auriculares en el ECG puede explicar por qué la IC ha empeorado. Un complejo QRS superior a 120 ms en un paciente con disfunción sistólica es un indicador útil de la asincronía ventricular. Una onda P bifásica en V1 es un indicador sensible de la dilatación de la aurícula izquierda. Una mayor duración de la onda P en la derivación II es específica de la dilatación de la aurícula izquierda. Una mayor amplitud de la onda P en la derivación II sugiere el crecimiento de la aurícula derecha. La presencia de hipertrofia ventricular izquierda puede proporcionar pistas sobre la causa (p. ej., hipertensión o enfermedad valvular). Si la hipertrofia del ventrículo derecho está presente, deben considerarse las condiciones que causan la hipertensión pulmonar primaria o secundaria. La presencia de ondas Q sugiere que la IC puede haber sido causada por un infarto de miocardio; cambios nuevos o reversibles de la repolarización plantean preocupaciones de que el deterioro clínico puede deberse al empeoramiento de la isquemia de miocardio, incluso a dolor en el pecho cuando está ausente. Un bajo voltaje del QRS sugiere la presencia de enfermedad infiltrativa o derrame pericárdico.^{11,24-29}

BIOMARCADORES

Los péptidos natriuréticos, principalmente el péptido natriurético cerebral (BNP) y N-terminal pro-BNP (NT-pro-BNP), son parte de los criterios de Morrow y de Lemos, y han sido objeto de una excelente revisión. La liberación de estos péptidos se ve reforzada por el aumento del estrés hemodinámico debido a la hipertrofia o a la dilatación ventricular, o por aumento de la presión de la pared. Los niveles de péptidos natriuréticos aumentan progresivamente con el empeoramiento de la CF-NYHA. Considerando que el BNP y el NT-pro-BNP se elevan en pacientes con disnea por IC descompensada, los niveles tienden a ser mayores en los pacientes con

disfunción sistólica que en los pacientes con IC y FE preservada, aunque los niveles de PNA aumentan con la edad y con el empeoramiento de la función renal. Existe incertidumbre acerca de si esto se debe al aumento del estrés de la pared miocárdica o de otros factores, como aclaramiento renal disminuido.²⁹

Esto es particularmente cierto en el NT-pro-BNP, que es más dependiente que el BNP en el aclaramiento renal. Las mujeres también tienden a tener niveles más altos que los hombres. Los niveles de PNA tienen relación inversa con el índice de masa corporal. Este hallazgo puede estar relacionado con el aumento de los receptores en los adipocitos. Un elevado nivel de PNA no indica necesariamente que la descompensación esté presente o sea inminente, ya que los niveles altos son a menudo en pacientes con IC clínicamente estables. Los niveles también pueden estar elevados en pacientes con síndromes coronarios agudos y diversos estados hiperdinámicos, incluyendo sepsis, hipertiroidismo y cirrosis. Los pacientes con disfunción del ventrículo derecho resultado de la embolia pulmonar, la hipertensión pulmonar o la enfermedad pulmonar grave pueden tener niveles elevados de PNA, aunque tienden a ser más bajos que con las condiciones que afectan al ventrículo izquierdo. Por el contrario, los pacientes con edema pulmonar pueden no tener niveles elevados, porque a menudo el PNA se evalúa antes de que el ventrículo izquierdo se vuelva insuficiente. Los pacientes con taponamiento pericárdico no aumentan

el nivel de PNA, ya que la presión en la pared ventricular izquierda es solo mínimamente elevada.^{9,29-31}

RESUMEN

La IC es un síndrome clínico en el que son característicos los signos y síntomas, como edema, disnea y fatiga, debido a una anormalidad de la función cardíaca subyacente. La comprensión de la causa de la disfunción cardíaca y la respuesta del cuerpo a la misma son esenciales en el manejo efectivo de la IC. A pesar de un mejor conocimiento de la fisiopatología y una creciente gama de opciones terapéuticas, la IC sigue siendo un estado grave con gran morbilidad y mortalidad. La IC es un problema mundial, a pesar de que las etiologías comunes varían entre el mundo desarrollado y en desarrollo. La IC puede presentarse de forma aguda, por ejemplo, como consecuencia de un daño agudo al miocardio, o en su forma crónica, en la que se puede producir la descompensación aguda con un precipitante identificable.

La disfunción cardíaca desencadena la activación de una amplia gama de mecanismos de compensación neurohormonal, que pueden, en última instancia, llegar a ser perjudiciales para la función cardíaca. Las consecuencias incluyen retención de sodio y líquidos, exceso de tono simpático, patrones respiratorios alterados, arritmias y un estado proinflamatorio con activación inmunitaria.

CASO CLÍNICO

Mujer de 71 años de edad y 53 kg de peso, tratada por IC crónica durante 3 años, que fue referida al hospital por su médico por sospechas de exacerbación de disnea. Tres meses antes comenzó a quejarse de cansancio progresivo, dificultad para dormir y falta de aliento, tanto al caminar como por las noches. También indicó períodos de malestar en el pecho, que describió como «palpitaciones» en vez de opresión o dolor. Posee antecedentes de fibrilación auricular e hipertensión.

Medicamentos actuales: hidroclorotiazida, 25 mg día; furosemida, 40 mg día; enalapril, 10 mg día; digoxina, 125 µg día; acenocumarol, según protocolo de administración de anticoagulantes, y diclofenaco, 100 mg día.

Al examinarla estaba pálida, y su temperatura era de 37,3 °C, el pulso irregular, de 130 latidos/min, y la presión arterial (acostada), de 155/89 mmHg. Su pulso venoso yugular se elevó 3 cm y presentaba edema con fovea en ambos pies y tobillos, y crepitaciones pulmonares.

Los análisis bioquímicos y hematológicos mostraron: sodio, 137 mmol/l (valores normales [VN], 135-145); potasio, 3,7 mmol/l (VN, 3,5-5); nitrógeno ureico en sangre (BUN), 12,4 mmol/l (VN, 2,6-6,6); creatinina, 140 µmol/l (VN, 80-120); hemoglobina, 10,1 g/dl (VN, 12-16); volumen corpuscular medio, 71 fl (VN, 77-9); concentración de hemoglobina corpuscular media, 0,3 g/dl (VN, 0,32-0,36);

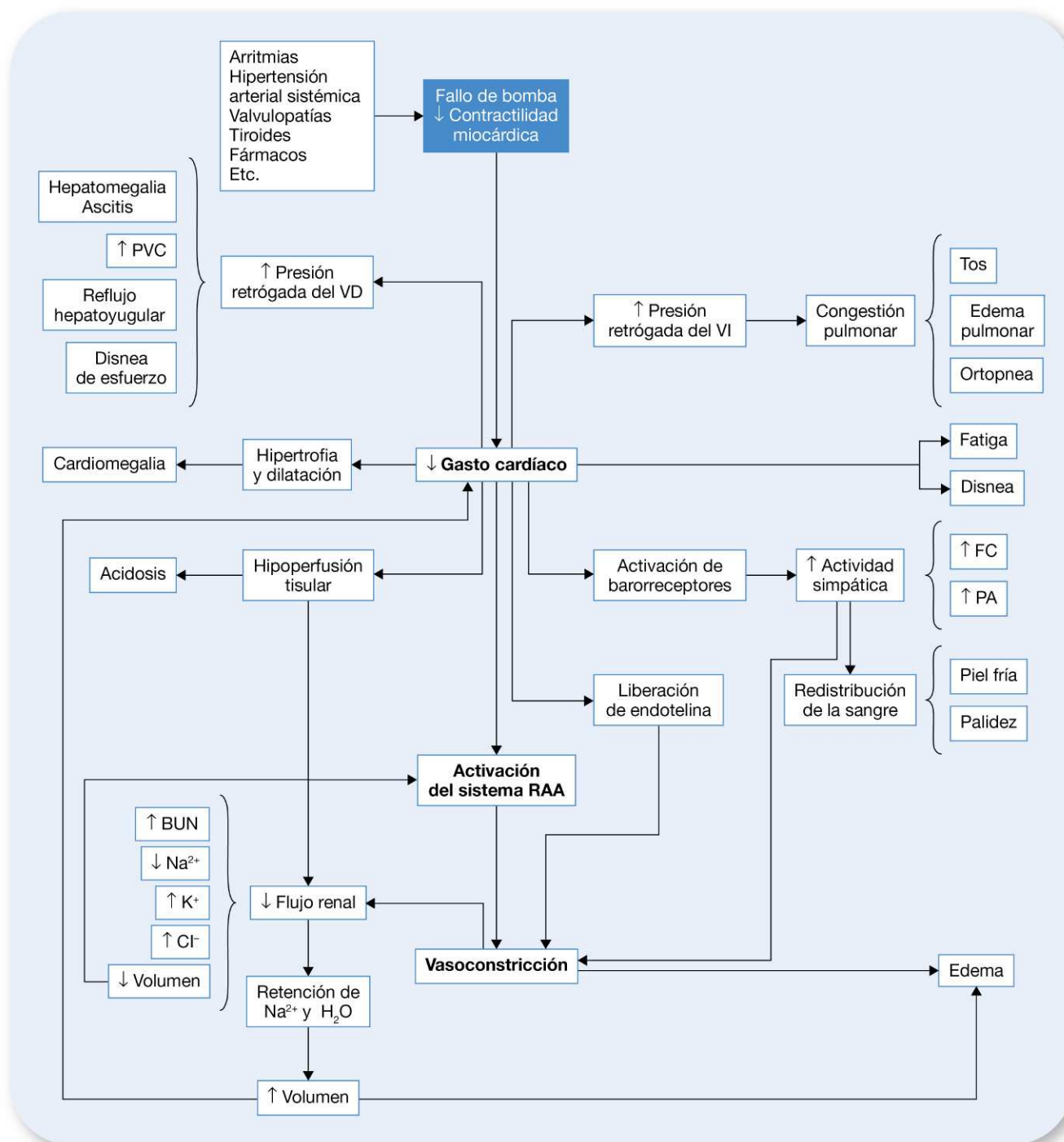
digoxina, 1 µg/l (VN, 0,8-2), y creatina cinasa fracción MB, normal.

El ECG demostró fibrilación auricular rápida sin cambios isquémicos o signos de infarto. Un ecocardiograma confirmó una disfunción ventricular sistólica izquierda con una fracción de eyección del 35%.

El diagnóstico fue IC de grado II/III según la CF-NYHA, complicada por la presencia de fibrilación auricular y anemia asociada a deficiencia de hierro.

Se le prescribió hidroclorotiazida, 25 mg/día; furosemida, 40 mg por la mañana y 20 mg por la tarde; enalapril, 10 mg dos veces al día; digoxina, 250 µg/día; acenocumarol, según protocolo de administración de anticoagulantes; bisoprolol, 1,25 mg día, y sulfato ferroso, 200 mg tres veces al día.

Algunos días después la paciente presentó un deterioro en su condición. Manifestó que se sentía mal, cansada, con dificultades para subir escaleras, inquieta y con náuseas. Se le hospitalizó nuevamente y en la evaluación su pulso fue regular y de 52 latidos/min, estaba retraída, un poco confusa y el edema aún estaba presente en los tobillos. Se tomó una muestra de sangre para determinar BUN, electrolitos, cociente normalizado internacional y digoxina en el plasma. El potasio plasmático fue de 3,2 mmol/l (3,5-5).

**MAPA CONCEPTUAL**

Fisiopatología de la insuficiencia cardíaca.

Bibliografía

1. Neubauer S. The Failing Heart - An Engine Out of Fuel. *N Engl J Med* 2007;356:1140-51.
2. Kemp CD, Conte JV. The pathophysiology of Heart failure. *Cardiovascular Pathology* 2012;21:365-71.
3. Kasper LD, Fauci A, Hauser LS, Longo LD, Jameson J, Loscalzo J. Harrison. Principios de medicina interna. 19.ª ed. Madrid: McGraw-Hill; 2016.
4. Hunt SA, William TA, Chin MH, et al. Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults. *Circulation* 2009;119:e391-479.
5. Arthur LK, Gronningen S, Udaltsova N, et al. Heart Failure Etiology Is Usually Pluricausal Whether or Not There is Associated Coronary Disease. *The Permanente Journal* 2007;11(1):13-8.
6. Meyer T, Shih J, Aurigemma G. Heart failure with preserved ejection fraction (diastolic dysfunction). In *The Clinic* 2013;1:1-16.
7. Boron W, Boulpaep E. Medical physiology. 2.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2012.
8. Opie LH, Bers DM. Mechanisms of Cardiac Contraction and Relaxation. En: Mann D, Zipes D, Libby P, Bonow R, eds. *Braunwald's Heart Disease*. 10.ª ed. Filadelfia: Elsevier; 2015. p. 429-53.
9. Bers D. Cardiac excitation-contraction coupling. *Nature* 2002;415:198-205.
10. Lilly S. Pathophysiology of heart disease. 5.ª ed. Filadelfia: Lippincott Williams and Wilkins; 2011.
11. Pearse SG, Cowie M. Heart failure: classification and pathophysiology. *Medicine* 2014;42(10):556-61.
12. Borlaug B, Paulus W. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *European Heart J* 2011;32:370-679.
13. Markel T, Wairiuko G, Lahm T, et al. The right heart and its distinct mechanisms of development, function, and failure. *J Surg Res* 2008;146:304-13.
14. Neubauer S. The failing heart – an engine out of fuel. *N Engl J Med* 2007;356:1140-51.
15. Figueroa M, Peters J. Congestive heart failure: diagnosis, pathophysiology, therapy, and implications for respiratory care. *Res Care* 2006;51(4):403-12.
16. Dhalla N, Sini-Chohan S, Rodriguez-Leyva D, et al. Subcellular remodelling may induce cardiac dysfunction in congestive Heart failure. *Cardiovascular Res* 2009;81:429-38.
17. Hasenfuss G, Mann DL. Pathophysiology of Heart Failure. En: Mann D, Zipes D, Libby P, Bonow R, eds. *Braunwald's Heart Disease*. 10.ª ed. Filadelfia: Elsevier; 2015. p. 662-76.
18. Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, et al. The sympathetic nervous system in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1747-842.
19. Houser S, Marguiles K, Murphy A, et al. Animal models of heart failure: a scientific statement from the American heart association. *Circ Res* 2012;111:131-50.
20. Francis G, Goldsmith S, Levine B, et al. The neurohormonal axis in congestive heart failure. *Ann Int Med* 1984;101:370-7.
21. Kuwahara K, Nakao K. New molecular mechanisms for cardiovascular disease: transcriptional pathways and novel therapeutic targets in heart failure. *J Pharmacol Sci* 2011;116:337-42.
22. Cordero B, Dionisio P, Jara A. Role of the antidiuretic hormone in the physiopathology of Heart failure and the implications on its treatment. *Rev Port Cardiol* 2009;28(9):971-83.
23. Gullestad L, Ueland T, Vinge LE. Inflammatory cytokines in Heart failure: mediators and markers. *Cardiology* 2012;122:23-35.
24. Distefano G, Pietro S. Molecular pathogenesis of myocardial remodeling and new pothential therapeutic targets in chronic heart failure. *Italian J Pediatrics* 2012;38:41.
25. Goldman L, Schafer A, eds. Cecil y Goldman. Tratado de medicina interna. Vol. 1. 19.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2016.
26. Ware L, Matthay M. Acute pulmonary edema. *N Engl J Med* 2005;353:2788-96.
27. Farber HW, Gibbs S. Under pressure: pulmonary hypertension associated with left heart disease. *Eur Respir Rev* 2015;24(138):665-73.
28. Oldenburg O. Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circ J* 2012;76:2305-17.
29. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2148-59.
30. El-menyar A. Cytokines and myocardial dysfunction: state of the art. *J Cardiac Fail* 2008;14:61-74.
31. Pang P. Acute heart failure syndromes: initial management. *Emerg Med Clin North Am* 2011;29(4):675-88.

Hipertensión arterial sistémica

Raul A. Uribe Olivares

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial sistémica (HAS) es un importante factor de riesgo para eventos vasculares cerebrales (EVC; isquémicos y hemorrágicos), infarto agudo de miocardio (IAM), insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica (ERC), enfermedad vascular periférica, deterioro cognitivo y muerte prematura. La hipertensión no tratada se asocia al aumento progresivo de la presión arterial (PA), que a menudo culmina en un estado resistente al tratamiento debido a la asociación de daño vascular y daño renal.¹

Datos de la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) indican que 50 millones o más de estadounidenses tienen HAS. Estimaciones de la prevalencia mundial de hipertensión indican que puede afectar a alrededor de 1.000 millones de personas, y aproximadamente 7,1 millones de muertes al año pueden ser atribuibles a la HAS. La Organización Mundial de la Salud informa que la PA subóptima ($PAS > 115$ mmHg) es la responsable del 62% de los eventos cerebrovasculares y del 49% de las cardiopatías isquémicas (CI), con poca variación por sexo. Además, la PA subóptima es el factor de riesgo número uno de muerte en todo el mundo.²

La prevalencia actual de HAS en México es del 31,5%, y es más alta en adultos con obesidad (42,3%) que en adultos con índice de masa corporal (IMC) normal (18,5%), y en adultos con diabetes mellitus (DM) (65%) que en los que no padecen esta enfermedad (27,6%). El 47,3% de los pacientes desconocen que padecían HAS. De los adultos con HAS diagnosticada por un médico, solo el 73,6% reciben tratamiento farmacológico, y menos de la mitad de estos tienen la enfermedad bajo control.³

CONCEPTO

La PA normalmente se distribuye en la población, y no hay un punto de corte natural en el cual la «hipertensión» definitivamente exista y por debajo del cual, no. Los estudios epidemiológicos muestran que el riesgo de afección de la vasculatura del corazón, el riñón o el encéfalo se asocia con la PA. La relación es continua con la PA por encima de 115/70 mmHg, pues el riesgo de eventos cardiovasculares se duplica por cada aumento

de 20/10 mmHg en la PA. La PA umbral que determina la presencia de HAS se define como el nivel de PA por encima del cual el tratamiento ha demostrado reducir el desarrollo o la progresión de la enfermedad. La HAS primaria se denominó anteriormente «hipertensión esencial», debido a la visión de que la hipertensión arterial era a veces «esencial» para perfundir arterias enfermas y escleróticas. Ahora se reconoce que las arterias enfermas y escleróticas eran más a menudo la consecuencia de la HAS, de ahí que el término «hipertensión esencial» sea redundante y se prefiera «HAS primaria». La HAS primaria se refiere a la mayoría de las personas con PA alta sostenida (aproximadamente el 90%) en la práctica clínica, para las que no hay causa identificable obvia. El restante 10% es la «HAS secundaria», en la que la causa puede ser determinada (p. ej., enfermedad renovascular, feocromocitoma, coartación de la aorta, etc.) (tabla 41-1).^{1,2}

En general, se define la HAS como un síndrome de etiología multifactorial caracterizado por la elevación de la $PA \geq 140/90$ mmHg, que puede ocasionar daño vascular sistémico, principalmente en la microvasculatura, y afecta a múltiples órganos, como los vasos coronarios, renales y cerebrales.¹⁻⁶

BASES ANATOMOFISIOLÓGICAS

El sistema arterial distribuye la sangre a los capilares de todo el organismo. La aorta, con sus más importantes ramificaciones, es una gran arteria elástica que puede expandirse y albergar grandes cantidades de sangre, y absorber la presión de salida del ventrículo izquierdo (VI). Las arteriolas, por el contrario, son vasos dotados de una túnica muscular gruesa que, al contraerse y relajarse, regulan la cantidad de sangre que fluye a los capilares, y son las responsables de la mayor parte de las resistencias vasculares periféricas (RVP).⁷

El volumen de sangre expulsado durante la sístole por el ventrículo se integra a la circulación. Por lo tanto, la aorta se expande y amortigua la sangre expulsada, y almacena (bajo la forma de energía potencial) la mayor parte de la energía cinética y de presión que resulta de la contracción ventricular. Durante la diástole ventricular, la capacidad elástica de la aorta retorna a su situación ori-

TABLA 41-1 Definición y clasificación de la presión arterial^a

Categoría del IMSS ^b	Sistólica (mmHg)	Diastólica (mmHg)	ESC ^c	JNC 6 ^d	JNC 7 ^e
Óptima	< 120	< 80	Óptima	Óptima	Normal
Normal	120-129	80-84	Normal	Normal	Prehipertensión
Normal alta	130-139	85-89	Alta normal	Límite	
Hipertensión	≥ 140	≥ 90	Hipertensión		
Hipertensión de grado 1	140-159	90-99	Grado 1	Estadio 1	Estadio 1
Hipertensión de grado 2	160-179	100-109	Grado 2	Estadio 2	Estadio 2
Hipertensión de grado 3	≥ 180	≥ 110	Grado 3	Estadio 3	
Hipertensión sistólica aislada	≥ 140	< 90	Aislada		

^aLa categoría de la presión arterial (PA) se define por el nivel más alto de PA, ya sea sistólica o diastólica. La hipertensión sistólica aislada debe ser de grado 1, 2 o 3, de acuerdo con los valores de PA sistólica en los rangos indicados.^{2,3,6}

^bIMSS: Guía de Práctica Clínica 2014, Instituto Mexicano del Seguro Social.³

^cESC: 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension.⁶

^dJNC 6: sexto informe del Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure del Department of Health and Human Services de EE. UU.²

^eJNC 7: séptimo informe del Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure del Department of Health and Human Services de EE. UU.²

ginal, mantiene la presión que permite el flujo de sangre a los capilares, y la energía potencial almacenada en la sístole se transforma en energía cinética y de presión.^{3,7}

Como ya se mencionó, la característica principal de las grandes arterias, como la aorta, es su gran elasticidad, gracias al predominio del componente de fibras elásticas sobre el componente muscular en las características estructurales de sus paredes (fig. 41-1).

La fuerza que la sangre ejerce en la pared de las arterias se conoce como PA (o presión transmural si se considera la presión ejercida desde el interior de los vasos respecto de la extravascular). La PA que se registra durante la sístole se llama «PA sistólica» (PAS) o «máxima», y la presión durante la diástole, «PA diastólica» (PAD) o «mínima». La presión diferencial resulta de la diferencia entre la PAS y la PAD. La PAS depende de la fuerza de contracción ventricular y del

volumen sistólico. El incremento del gasto sistólico puede aumentar la PAS, en particular si se reduce la elasticidad de la aorta. La PAD depende del retorno elástico de la aorta y también es un índice de las RVP; de hecho, el incremento de las RVP puede aumentar la PAD. Esta presión cumple una función importantísima, ya que permite la perfusión de los capilares durante la fase de diástole.⁸

La PA media (PAM) es la media integral de los valores infinitos que la PA asume entre el valor máximo y el mínimo. Se calcula con la fórmula empírica:

$$PAM = PAD + \left(\frac{PAS - PAD}{3} \right)$$

La PAM depende de varios factores, entre ellos el gasto cardíaco (GC) —que varía en relación con el gasto sistólico y la frecuencia cardíaca (FC)—, las RVP y la elasticidad de las arterias. La reducción de la elasticidad de las grandes arterias por el envejecimiento se acompaña de un aumento en la PA debido a que la aorta se dilata menos durante la fase sistólica, lo que determina un incremento de la resistencia al paso de la sangre. La regulación de la perfusión tisular tiene lugar en la microcirculación, donde las arteriolas controlan el flujo de la sangre y la presión con que llega a los capilares. Las arteriolas se contraen y se relajan, con lo que varían de manera considerable su diámetro y tono vascular. Las variaciones de diámetro se deben a la actividad del músculo liso vascular, que responde a diferentes estímulos:^{7,8}

- Vasopresora o miogénica.
- Nerviosa, por el sistema nervioso autónomo (SNA).
- Humoral, por sustancias circulantes en la sangre.
- Metabólica local.
- Endotelial.
- Dependiente del flujo.

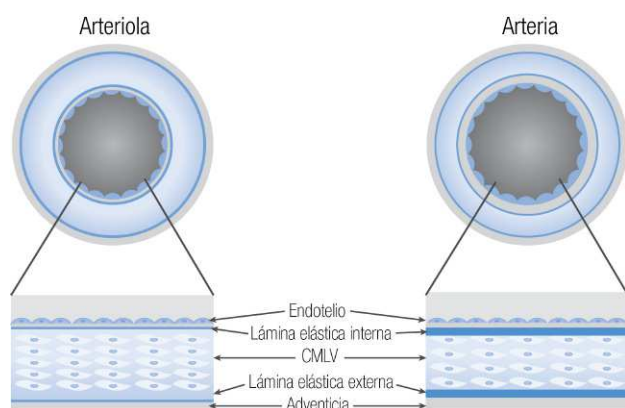


FIGURA 41-1

Esquema de la diferencia estructural entre una arteria y una arteriola. La arteriola posee una capa muscular más importante, en tanto que la arteria posee una capa elástica más gruesa.

Estimulación vasopresora

La distensión de un vaso debido al aumento de la presión de la sangre constituye el estímulo fundamental para la contracción de las células musculares lisas vasculares (CMLV) presentes en abundancia en las arteriolas. Así, la microcirculación mantiene constante el flujo sanguíneo a pesar de las variaciones de la PA. Este mecanismo constituye la autorregulación, presente en todos los tejidos y órganos, como el cerebro, el riñón y el corazón. El flujo por este mecanismo se mantiene constante en un intervalo de presiones entre 50 y 150 mmHg. Por otra parte, la reducción en la presión intravascular se acompaña de dilatación arteriolar. Cuando la contracción es sostenida, constituye el tono vascular. La respuesta miogénica está modulada por los canales de calcio, que son estimulados por el estiramiento.^{5,7,8}

Estimulación nerviosa

Es sobre todo la actividad del sistema nervioso simpático (SNS) la que regula las RVP. El control nervioso está coordinado e integrado por los centros bulbopontinos, entre los cuales destaca el centro vasomotor. Muchos órganos difieren entre ellos justo en la medida en la cual dependen del control central y en su capacidad de autorregularse. El SNS activa las arteriolas más pequeñas, incluso las arteriolas terminales, que son el área donde se encuentran los esfínteres precapilares. También las vénulas musculares se activan. La noradrenalina (NA) y la adrenalina producen sus efectos a través de los receptores adrenérgicos α y β . La respuesta de las CMLV a la estimulación con NA es compleja. La contracción está regulada por dos sistemas enzimáticos: la cinasa de las cadenas ligeras de miosina (CCLM) y la fosfatasa de esas mismas cadenas (fosfatasa de miosina). La NA activa la CCLM e inhibe a la fosfatasa mediante una cascada enzimática.⁹

Estimulación hormonal

Muchas hormonas circulantes pueden tener efecto notable sobre la microcirculación y producir vasoconstricción-vasodilatación (catecolaminas, vasopresina, etc.). Las cifras de adrenalina, producida por la glándula suprarrenal, aumentan durante el estrés, el ejercicio, la hipertermia y la hipoglucemia.

El **sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)** es importante en la modulación del tono vascular gracias a que la angiotensina II es un potente vasoconstrictor. Las células endoteliales pueden sintetizar la enzima convertidora de angiotensina I (ECA-I) en angiotensina II, por lo que contribuyen a la formación de cantidades activas de angiotensina II. Además, se han descrito sinergias entre el SNS y la angiotensina II, que aumentan el inotropismo y el efecto vasoconstrictor de la actividad simpática. La angiotensina II induce la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal, la cual promueve la resorción de sodio y agua, e incrementa el volumen sanguíneo y el GC.¹⁰

La **vasopresina** participa en la regulación general de la RVP, dado que puede causar vasoconstricción mediante la activación de los receptores V1.^{5,7}

La acción del **péptido natriurético auricular (PNA)** en las CMLV consiste en estimular la guanilato ciclasa soluble, que determina la formación de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) y su consecuente vasodilatación.⁷⁻¹⁰

El **péptido intestinal vasoactivo (PIV)** es liberado junto con la acetilcolina en las neuronas posganglionares parasimpáticas, provocando vasodilatación por activación de la adenilciclasa.⁷

La **sustancia P** que se distribuye en las terminaciones nerviosas de muchas arteriolas tiene efectos vasodiladores, al parecer regulados por el endotelio.⁵

El **péptido relacionado con el gen de la calcitonina (PRGC)**, que se localiza junto con la sustancia P, tiene efectos vasodiladores.⁷

El **neuropéptido Y (NPY)**, localizado junto con la NA en las terminaciones simpáticas, tiene efectos vasoconstrictores que potencian los efectos de la NA.^{5,7}

Estimulación metabólica local

Entre los mecanismos de control local de la perfusión figuran la hiperemia reactiva y la hiperemia funcional. Por hiperemia reactiva se entiende el aumento de flujo sanguíneo que sigue a una reducción circulatoria. Después de una oclusión de al menos 20 s, las pequeñas arteriolas se dilatan de manera masiva. Al contrario, la hiperemia funcional es el aumento del flujo sanguíneo en un órgano a causa del aumento de su actividad metabólica.¹¹

OXÍGENO Y DIÓXIDO DE CARBONO

Las células necesitan oxígeno (O_2) y producen catabolitos vasoactivos. La reducción de la presión de O_2 produce vasodilatación, excepto en la circulación pulmonar. La reducción de la síntesis de prostaglandina I_2 (PGI_2 , o prostaciclina) por el endotelio causa vasodilatación. También con la hipoxia se producen otras sustancias vasoactivas: iones de hidrógeno (H^+), potasio (K^+) y fosfato, dióxido de carbono (CO_2), trifosfato de adenosina (ATP), monofosfato de adenosina (AMP) y lactato. El aumento de la presión parcial de CO_2 causa vasodilatación en muchos tejidos, así como el aumento de H^+ y lactato.^{7,11}

IONES DE POTASIO Y ADENOSINA

El aumento de K^+ y de la osmolaridad del líquido intersticial puede causar vasodilatación. La adenosina se considera como uno de los mediadores más importantes de la vasodilatación.¹¹

CITOCINAS

Una gran cantidad de citocinas regulan el tono vascular, como las cininas, la histamina y la serotonina.¹¹

Estimulación de origen endotelial

El endotelio cumple las funciones de señalización, metabólicas y estructurales, que mantienen la homeostasis de la pared de los vasos sanguíneos. Las células endoteliales son fuertemente comprimidas por el torrente sanguíneo y forman una barrera que contiene sangre en la luz del vaso y limita el paso de moléculas desde la circulación al espacio subendotelial, también conocida como «subíntima». A medida que la sangre fluye, se encuentra con moléculas antitrombóticas que produce el endotelio y que impiden su coagulación (sulfato de heparina, trombomodulina y activadores del plasminógeno); en cambio, otros productos antitrombóticos del endotelio participan en la circulación, como la PGI₂ y el NO. El endotelio también puede producir sustancias protrombóticas bajo ciertas circunstancias patológicas. Además, el endotelio es fundamental en la regulación de la respuesta inmunitaria. Normalmente, las células endoteliales se oponen a la adhesión leucocitaria y, por lo tanto, son antiinflamatorias¹² (fig. 41-2).

El papel del endotelio es central en el control del tono vascular. Entre sus funciones están la prevención de la adherencia leucocitaria y plaquetaria, la producción del factor de von Willebrand y el factor VIII, activadores e inhibidores del plasminógeno, la activación de la angiotensina y la inactivación de hormonas circulantes, como la adrenalina, la serotonina, etc.; además, la síntesis y secreción de sustancias vasodilatadoras, como la PGI₂ y el óxido nítrico (NO), y vasoconstrictoras, como la endotelina, los tromboxanos y la angiotensina.^{11,12}

Las células endoteliales liberan PGI₂ y causan relajación de la CMLV, al aumentar la cantidad del AMPc intracelular; además, tienen efecto antiagregante plaquetario. También liberan NO, que activa la guanilciclase para formar GMPc en las CMLV (reduciendo el flujo de calcio), y relajando las CMLV y causando vasodilatación. El factor hiperpolarizante derivado del endotelio es el tercer factor liberado por el endotelio que contribuye a la vasodilatación y del cual aún se conoce poco. Por lo tanto, el endotelio puede modular las respuestas de las CMLV, actuando como intermediario entre la sangre y las CMLV. Las variaciones en el flujo sanguíneo en las arteriolas también pueden inducir respuestas endoteliales que regulan el tono vascular¹² (fig. 41-3).

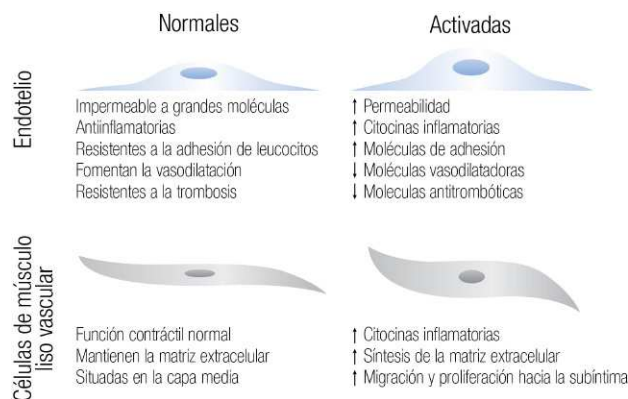


FIGURA 41-2

Principales características funcionales del endotelio y de una célula de músculo liso vascular, en situación normal y una vez activados.

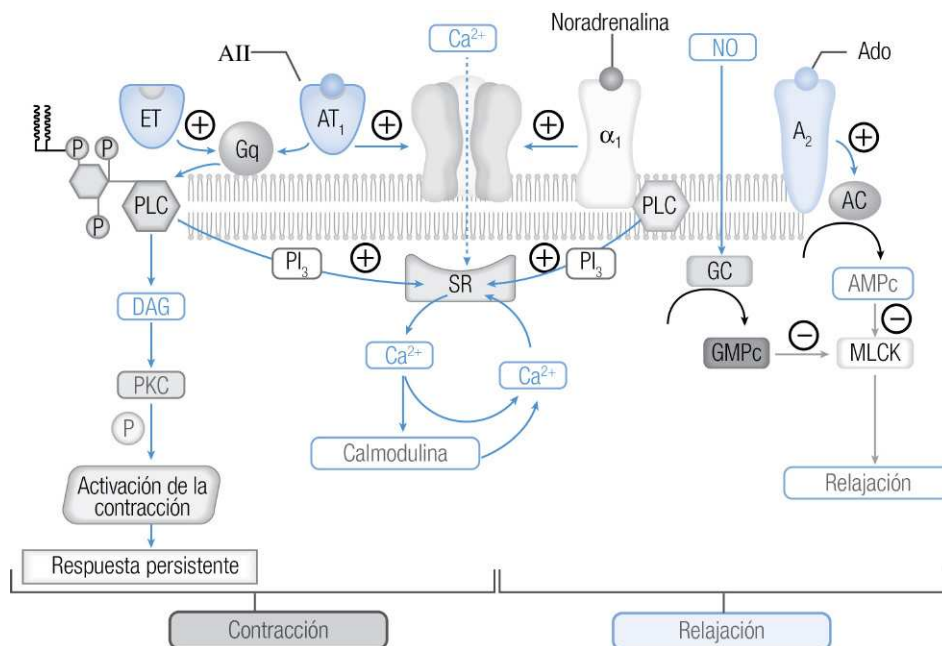


FIGURA 41-3

Principales mecanismos de señalización vascular que intervienen en la contracción y dilatación vascular.

Matriz extracelular

El colágeno tiene una gran fuerza biomecánica; en cambio, la elastina proporciona flexibilidad. Juntos, estos componentes mantienen la integridad estructural de los vasos a pesar de la alta presión ejercida en su interior. Al parecer, la matriz extracelular (MEC) también regula el crecimiento de las células que viven en ella, en especial el colágeno, que puede inhibir la proliferación de las CMLV. Asimismo, influye en las respuestas celulares a los estímulos: las células unidas a la MEC responden de una forma concreta a los factores de crecimiento y son menos propensas a apoptosis.⁸

Los valores de la PA se regulan con sumo cuidado, a fin de mantener la PA relativamente constante en el tiempo, por un complejo conjunto de mecanismos nerviosos y humo-

rales que actúan en el corazón, en el volumen circulante y en los vasos sanguíneos. Existen dos tipos de regulación:^{5,7,8}

1. La **regulación a corto plazo** (minutos u horas) es regulada fundamentalmente por los reflejos que se inician en los receptores de presión (barorreceptores), que activan respuestas simpáticas y parasimpáticas que modulan tanto la RVP como la actividad cardíaca. En menor proporción, también participan los quimiorreceptores, que son receptores sensibles a la PaO_2 , la PaCO_2 y el pH que se encuentran en los cuerpos carotídeos y aórtico¹¹ (fig. 41-4).
2. La **regulación a largo plazo** (días o semanas) depende principalmente de mecanismos que controlan el volumen sanguíneo y, por lo general, el volumen de los líquidos extracelulares (LEC). Esta forma de regulación es lenta, pero, al mismo tiempo,

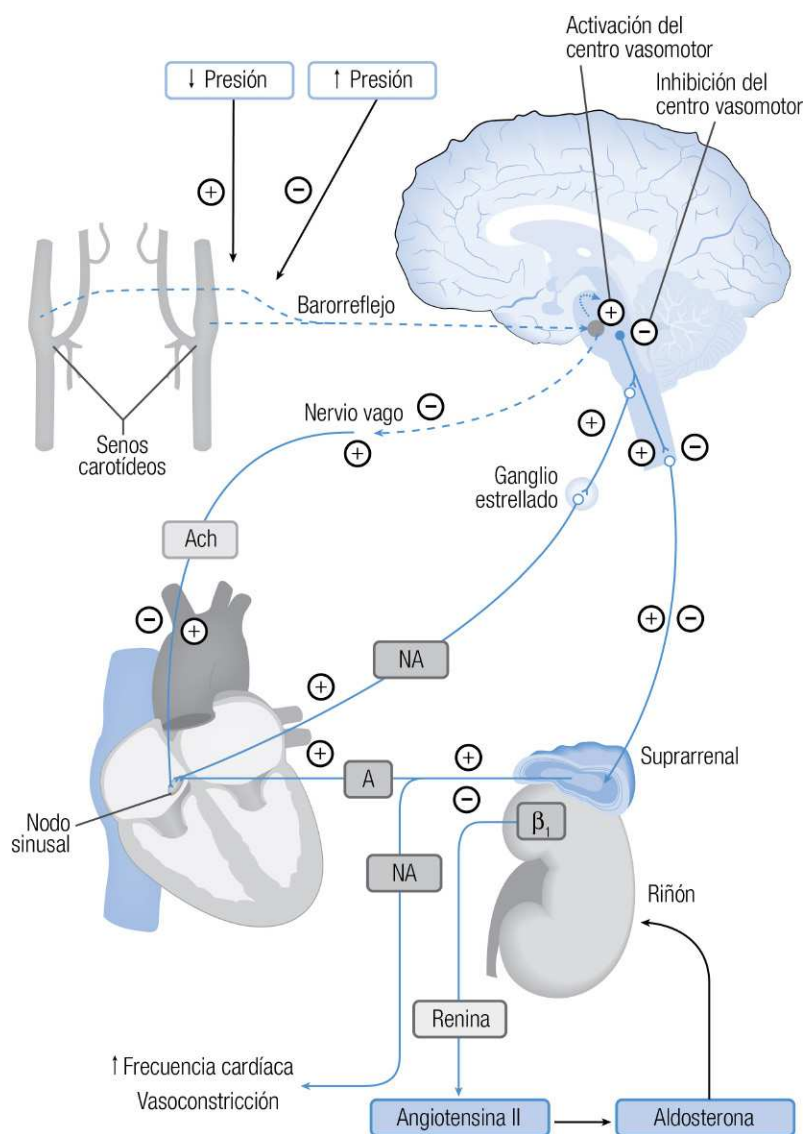


FIGURA 41-4

Mecanismos de control de la presión arterial.

precisa y eficaz, e involucra los procesos que regulan el equilibrio hidrosalino y el volumen sanguíneo por parte del riñón mediante la acción del SRAA. La renina producida por las células yuxtaglomerulares en condiciones de hipotensión o hipoperfusión renal cataliza la conversión del angiotensinógeno producido en el hígado en angiotensina I, que a su vez, en las células epiteliales pulmonares, es transformada en angiotensina II por la ECA-I. La angiotensina II actúa sobre dos receptores, AT1 y AT2, e induce una potente vasoconstricción. La angiotensina II también potencia los efectos del sistema simpático, y estimula la secreción de endotelina por el endotelio y la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal.^{5,11,12}

La reducción de la PA causa aumento de la secreción de la hormona antidiurética (ADH), que estimula la reabsorción de agua en el conducto colector renal actuando en los receptores V1 y favorece la expresión de acuaporinas. La angiotensina II también estimula al hipotálamo para producir y secretar ADH.^{4,5}

Los péptidos natriuréticos son hormonas secretadas por las aurículas y ventrículos cardíacos que producen natriuresis, incremento de la diuresis y aumento de la excreción de iones bivalentes.⁷

FISIOPATOLOGÍA

450

La HAS es una entidad nosológica que se caracteriza por la elevación de la PAS o la PAD, o ambas, en forma persistente y crónica. Este exceso de PA genera en las arteriolas una excesiva distensión, y puede ocasionar daño y alteración en la función endotelial, así como en los tejidos que irrigan, de forma grave, principalmente el corazón, el cerebro, el riñón y los ojos. Puede ser de dos tipos: HAS primaria o idiopática, y HAS secundaria.^{1-5,7}

Aun cuando en general se acepta que la cifra normal de la PA es de 120/80 mmHg, y por debajo de 120/80 mmHg es óptima, la tendencia es que, idealmente, la PA se encuentre

por debajo de dicha cifra. En el séptimo informe del Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure del Department of Health and Human Services de EE. UU. se realizaron cambios en la clasificación de la HAS, y se sugiere que las personas con PA de 120/80 mmHg se consideren hipertensas (v. tabla 41-1). Esto se debe a que la HAS es asintomática durante años; la cefalea, la fatiga y el mareo que frecuentemente los pacientes atribuyen a la HAS no son más frecuentes en los hipertensos que en las personas normotensas; hay una clara relación que establece que, a mayor PA, mayores son los riesgos de complicaciones en órganos diana como el cerebro, el riñón y el corazón, y por eso a la HAS se le ha puesto el nombre de «asesina silenciosa».^{2,6}

La mayor parte de las complicaciones de la HAS son ocasionadas por las alteraciones endoteliales consecuencia del mayor estrés debido al aumento de la PA y, en consecuencia, de las fuerzas de cizallamiento al endotelio, con la consecuente formación de placas ateromatosas en la pared arteriolar que pueden generar disminución de la luz del vaso por sí mismas o por la formación de trombos sobre la ruptura de una placa aterosclerótica.^{5,7}

Aterogénesis

La pared arterial es un sistema dinámico y regulado. Sin embargo, se puede alterar esta homeostasis y preparar el camino para la aterogénesis. Las células endoteliales y las CMLV responden rápidamente a los mediadores inflamatorios, como interleucina 1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral α (TNF- α). Estas moléculas también activan a las células vasculares para que generen IL-1 y TNF- α , en contraposición a la creencia del pasado que sostenía que solo las células inmunitarias sintetizaban estas citocinas. Se han identificado componentes clave en el proceso aterosclerótico, incluyendo: 1) disfunción endotelial; 2) acumulación de lípidos en la íntima; 3) atracción de leucocitos y CMLV hacia la pared vascular; 4) formación de células espumosas, y 5) sedimentación de la MEC^{13,14} (fig. 41-5).

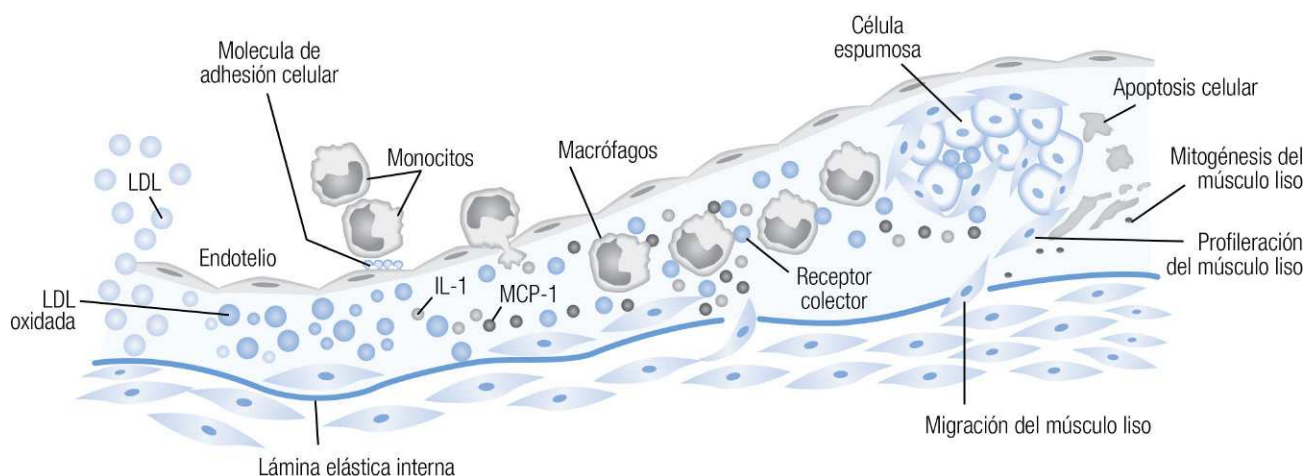


FIGURA 41-5

Fisiopatología de la formación de la placa aterosclerótica.

Las células de las lesiones ateroscleróticas reaccionan continuamente y compiten entre ellas, dando forma a la placa con uno de sus muchos perfiles. Se distinguen en la aterogénesis tres fases fisiopatológicas:^{5,7,14}

1. Formación de la estría grasa.
2. Progresión de la placa.
3. Alteración o ruptura de la placa.

Las **estrías grasas** representan las primeras lesiones visibles de la aterosclerosis y aparecen como zonas amarillentas en la superficie interna arterial; no obstante, ni sobresalen considerablemente hacia la luz arterial ni impiden o alteran el flujo de sangre. Sorprendentemente, las estrías grasas están presentes en la aorta y las arterias coronarias de muchas personas a partir de los 20 años. Son totalmente asintomáticas y, en algunas zonas del sistema vascular, pueden remitir con el tiempo. Aunque se desconoce el inicio exacto de la formación de las estrías grasas, la mayoría de las observaciones sugieren que la disfunción endotelial temprana la provocan diversos factores de estrés. Esta disfunción permite la entrada y oxidación de lípidos en la subíntima, donde actúan como proinflamatorios que inician la atracción de leucocitos y monocitos y la formación de células espumosas.^{5,7}

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

La lesión del endotelio arterial representa el episodio fundamental de la aterogénesis. Esta lesión puede ser consecuencia de la exposición a diversos agentes, entre ellos fuerzas físicas e irritantes químicos. En la parte recta de las arterias, las fuerzas tangenciales de cizallamiento laminar normal favorecen la expresión endotelial de NO, que actúa como vasodilatador endógeno e inhibidor de la agregación plaquetaria y como antiinflamatorio. Este flujo laminar acentúa la expresión de la enzima antioxidante superóxido dismutasa (SOD), que protege contra las especies reactivas de oxígeno (ERO) producidas por acción química o isquémica transitoria. Es normal que el flujo se altere en zonas de las ramificaciones arteriales, lo cual altera estas funciones endoteliales ateroprotectoras. Por tanto, las arterias con pocas ramificaciones (como la mamaria interna) presentan una relativa resistencia a la aterosclerosis; en cambio, los vasos con bifurcaciones (coronaria izquierda, carótida primitiva) son zonas habituales de formación de aterosclerosis. La disfunción endotelial también puede ser consecuencia de la exposición constante a un agente «tóxico». Por ejemplo, el humo de tabaco, la circulación de niveles de lípidos anómalos o la diabetes, todos ellos factores de riesgo de la aterosclerosis, pueden favorecer la disfunción endotelial. Esta disfunción aumenta con la producción endotelial de ERO, especialmente aniones superóxido, que interactúan con otras moléculas intracelulares para influir en las funciones sintéticas y metabólicas del endotelio. En consecuencia, las células generan un estado proinflamatorio. Cuando los factores químicos y físicos interrumpen la homeostasis endotelial, el resultado es

un estado adaptativo dinámico que se manifiesta con: 1) deterioro en la función de barrera de permeabilidad; 2) liberación de citocinas inflamatorias; 3) incremento en la producción de las moléculas de adhesión para captar leucocitos; 4) alteración en la liberación de sustancias vasoactivas (PGI₂, NO), y 5) interferencia en las propiedades antitrombóticas. Estos efectos no deseados de la disfunción endotelial sientan las bases para la formación de la placa ateromatosa.^{11,12}

ENTRADA Y MODIFICACIÓN DE LIPOPROTEÍNAS

El endotelio activo ya no resulta eficaz para impedir el paso de lipoproteínas a la pared arterial. El aumento de la permeabilidad del endotelio permite la entrada de lipoproteínas de baja densidad (LDL) a través de la íntima, proceso facilitado por una elevada concentración de LDL plasmática. Una vez en la íntima, se acumulan en el espacio subendotelial y se unen a componentes de la MEC (proteoglucanos), donde quedan «atrapadas», incrementando el tiempo que permanecen tisularmente y pueden experimentar modificaciones químicas (oxidación) que son importantes para el desarrollo de la placa. La HAS, el mayor riesgo de aterosclerosis, puede estimular la retención de LDL en la íntima y acentuar la producción de proteoglucanos unidos a LDL en las CMLV. La oxidación es una modificación que provoca que las LDL queden retenidas en el subendotelio. Puede ser consecuencia de la acción local de las ERO y enzimas prooxidantes derivadas de las CMLV o endoteliales activadas, o de macrófagos que penetran a la pared vascular. En los pacientes diabéticos con hiperglucemia persistente puede producirse glucosilación de las LDL, que las convierte en antigénicas y proinflamatorias. En las estrías grasas, y probablemente en toda la vida de la placa, las LDL modificadas (LDLm) favorecen la captación de leucocitos y la formación de células espumosas.⁵⁻⁷

RECLUTAMIENTO DE LEUCOCITOS

La captación de leucocitos (básicamente monocitos y linfocitos T) hacia la pared vascular es un punto clave en la aterogénesis. El proceso depende de los siguientes factores: 1) expresión de moléculas de adhesión en el endotelio, y 2) señales quimiotácticas, como IL-8, proteína quimiotáctica de monocitos 1 (PQM-1) o proteína 10 inducible por interferón γ (IFN- γ) que dirige la diapédesis. Dos grandes subconjuntos de moléculas de adhesión son constantes en la placa aterosclerótica inflamada: 1) la superfamilia del gen de inmunoglobulinas, especialmente la molécula 1 de adhesión intercelular (ICAM-1), y 2) las selectinas (especialmente la P y la E). Los linfocitos T localizados dentro de las placas son una importante fuente de citocinas.^{13,14}

FORMACIÓN DE CÉLULAS ESPUMOSAS

Tras la adhesión y penetración de los monocitos a la íntima, se transforman en macrófagos, absorben las lipoproteínas atrapadas en la matriz y forman las células espumosas. En gran medida, los macrófagos expresan receptores para LDLm, evitando la retroalimentación

negativa, y permiten la saturación de los macrófagos por lípidos ricos en colesterol cuyo resultado es la formación de la típica célula espumosa.^{5-7,14}

PROGRESIÓN DE LA PLACA

Mientras que las células endoteliales desempeñan un papel fundamental en la formación de la estría grasa, la migración de CMLV hacia la íntima domina la etapa de progresión de la placa inicial. Tras años de formación, la placa aterosclerótica típica adquiere un marcado núcleo lipídico trombogénico que subyace en una cubierta fibrosa protectora. El crecimiento de la placa precoz muestra remodelado externo adaptativo a la pared de la placa que preserva el diámetro de la luz arterial y no obstaculiza el flujo sanguíneo. Esta fase puede incluso no detectarse ni con la angiografía. Sin embargo, el crecimiento posterior puede restringir de forma considerable la luz del vaso e impedir la perfusión, y provocar síntomas como angina o claudicación

intermitente. La mayoría de los síndromes isquémicos coronarios agudos (SICA) se producen cuando la placa se rompe generando la formación del coágulo (trombo), que puede desprenderse una parte o completo (émbolo) y obstruir una arteria más pequeña, ocasionando interrupción brusca de la circulación.^{7,8}

COMPLICACIONES DE LA PLACA ATEROESCLERÓTICA

Las complicaciones de la placa aterosclerótica pueden dar lugar a diferentes consecuencias clínicas en diversos órganos (fig. 41-6).

El principal factor de riesgo para la aterogénesis es la HAS; sin embargo, otros factores pueden generarla, solos o en combinación con la HAS, y se señalan en la tabla 41-2 y en el cuadro 41-1. También existe una estrecha relación entre estos factores de riesgo y las complicaciones de la HAS: EVC, IAM y ERC (fig. 41-7).

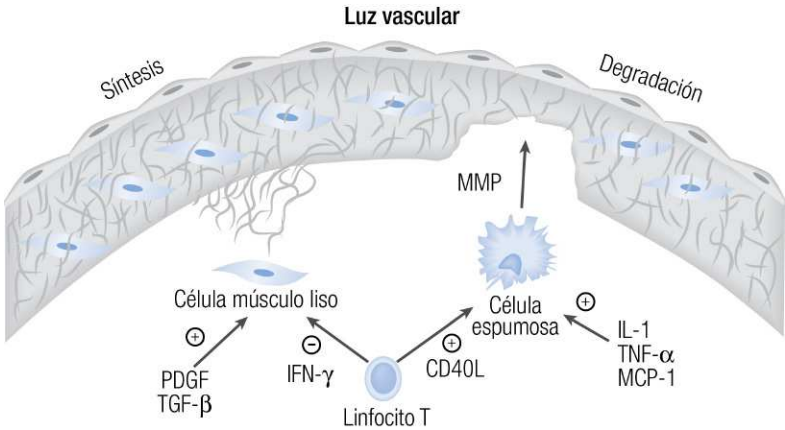


FIGURA 41-6

Metabolismo de la matriz bajo la cubierta fibrosa íntegra. Mientras que las células de músculo liso producen fibras de la matriz, las células espumosas producen metaloproteasas, que degradan la capa fibrosa. IFN, interferón; IL-1, interleucina 1; MCP-1, proteína quimioatrayente de monocitos 1; MMP, metaloproteasas; PDGF, factor de crecimiento derivado de las plaquetas; TGF, factor de crecimiento transformante; TNF, factor de necrosis tumoral. (Adaptado de Lilly LS. Fisiopatología de las cardiopatías. 4.ª ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2009.)

TABLA 41-2 Estratificación del riesgo cardiovascular

	Hipertensión arterial			
	Alta normal PAS 130-139 PAD 85-89	HAS de grado 1 PAS 140-159 PAD 90-99	HAS de grado 2 PAS 160-179 PAD 100-109	HAS de grado 3 PAS ≥ 180 PAD ≥ 110
SFR	—	Bajo	Moderado	Alto
1-2 FR	Bajo	Moderado	Moderado a alto	Alto
≥ 3 FR	Bajo a moderado	Moderado a alto	Alto	Alto
DOB, ERC-3 o DM	Moderado a alto	Alto	Alto	Alto a muy alto
ERC sintomática, ERC ≥ 4 o DM con DOB/FR	Muy alto	Muy alto	Muy alto	Muy alto

DM, diabetes mellitus; DOB, daño a un órgano diana; ERC, enfermedad renal crónica; FR, factor de riesgo; HAS, hipertensión arterial; PAD, presión arterial diastólica; PAS, presión arterial sistólica; SFR, sin factor de riesgo.

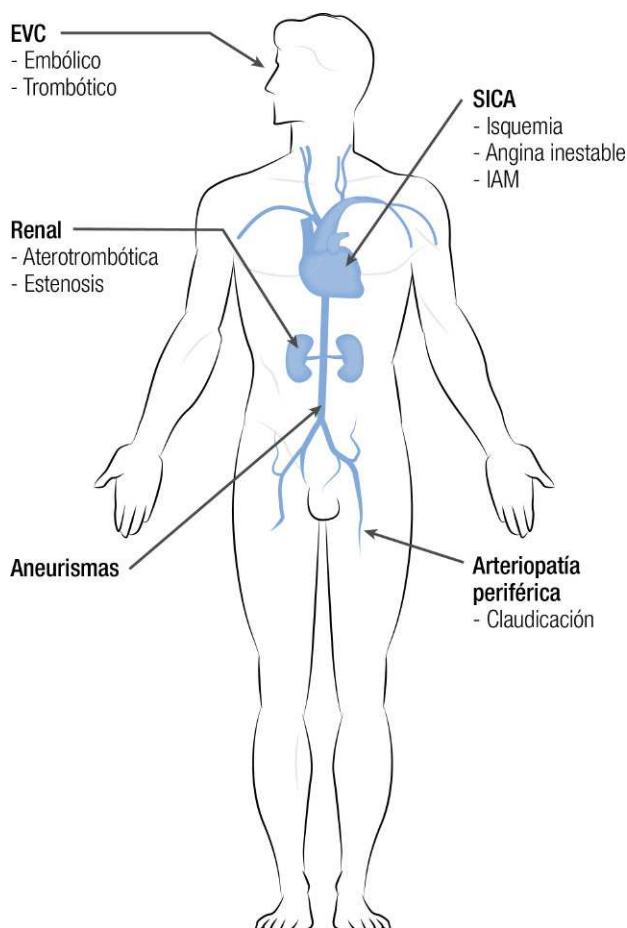
Tomado de The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hipertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2013;34(28):2159-219.

CUADRO 41-1 FACTORES DE RIESGO DE HIPERTENSIÓN**No modificables**

Edad
Sexo masculino
Herencia

Modificables

Dislipidemia (↑ LDL, ↓ HDL)
Tabaquismo
Hipertensión
Diabetes mellitus, síndrome metabólico
Hiperestrogenismo
Consumo de sodio
Obesidad
Sedentarismo

**FIGURA 41-7**

Esquema de las principales complicaciones de la hipertensión. (Adaptado de Lilly LS. *Fisiopatología de las cardiopatías*. 4.ª ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2009.)

Hipertensión arterial sistémica primaria

La mayoría de los casos de HAS no se debe a una causa específica conocida, por lo que se denominan «primarios». Como solo en respuesta al aumento del GC o la elevación de la RVP pueden desarrollar hipertensión persistente, las alteraciones pueden afectar a uno o varios de los múltiples factores que influyen en estas dos fuerzas. La interacción entre las alteraciones de los factores que influyen sobre el GC y la RVP pueden desencadenar la HAS, y estas anomalías pueden ser distintas en los diferentes enfermos, tanto en tipo como en grado. Por lo tanto, la ecuación básica es: $PA = GC \times RVP$.

La enfermedad se desarrolla en forma muy lenta, es asintomática (10-20 años), y es gradual y progresiva. Con independencia del momento en que se inicia la HAS, el aumento final de la RVP se convierte en la principal alteración de la HAS crónica.

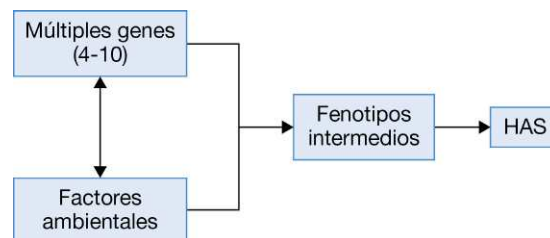
ALTERACIONES GENÉTICAS

Las alteraciones genéticas podrían iniciar el camino hacia la HAS. No hay duda de que son muchos los factores ambientales que intervienen y que establecen interacciones con múltiples genes para sesgar la distribución de la PA hacia valores más altos. La HAS primaria es un trastorno poligénico en el que participan múltiples genes, cada uno de los cuales ejerce pequeños efectos sobre la PA. En conclusión, los hijos y hermanos de pacientes con HAS deben ser estudiados con mayor cuidado y vigilar la aparición de elevación de la PA.¹⁶⁻¹⁹

Existen abundantes pruebas que respaldan la participación del sodio en la génesis de la HAS. Para que esta se produzca, una parte del exceso de sodio debe ser consecuencia de su retención por el riñón. Las personas más sensibles al sodio son la que tienen una mayor lesión endotelial, no muestran caídas nocturnas de la PA y presentan una mayor mortalidad que las personas que son sensibles a este elemento²⁰ (fig. 41-8).

HIPERTROFIA VASCULAR

Es probable que tanto la ingestión excesiva como la retención renal de sodio tengan un rol central en el aumento del volumen sanguíneo y, por lo tanto, del GC. Existen otros factores que actúan en la RVP y que, en su mayor parte, conducen a contracción y a remodelación estructural e hipertrofia. Estos factores promotores de la elevación

**FIGURA 41-8**

Interrelación de los factores de riesgo, tanto genéticos como ambientales, en la aparición de hipertensión.

de la PA pueden ser consecuencia, al mismo tiempo, de la contracción vascular y de la hipertrofia. Varios mediadores hormonales, como la angiotensina II y la endotelina 1, actúan como iniciadores del incremento de la RVP. Este mecanismo vasopresor (contracción vascular), que produce incremento en la PA, genera hipertrofia adaptativa, con lo que se incrementa la PA y se establece un mecanismo de retroalimentación positiva. Ahora, el incremento de la PA se refuerza con la hipertrofia de las CMLV y genera otro circuito de retroalimentación positiva, al que se agrega la presencia de sustancias que promueven la hipertrofia, como citocinas, factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), etc., originadas por la lesión endotelial como resultado de ser sometidas a mayores fuerzas de cizallamiento^{8,12} (fig. 41-9).

DISFUNCIÓN DEL ENDOTELIO

El endotelio no solo es el recubrimiento inerte interno de los vasos, sino que desempeña un papel muy activo en el control de las RVP, produciendo múltiples sustancias vasodilatadoras (NO) y vasoconstrictoras (endotelinas), que, en su mayoría, influyen de manera local o paracrina sobre las CMLV subyacentes.¹²

HIPERACTIVIDAD DEL SISTEMA NERVIOSO SIMPÁTICO

El estrés repetido o la respuesta a este en forma exagerada y acentuada es el mecanismo lógico por el que podría ponerse en marcha la activación del SNS. También podría activarse desde el encéfalo, sin mediación del estrés ni sufrimiento emocional alguno. Sea cual sea la participación concreta de la actividad del SNS en la patogénesis de la HAS, parece estar relacionada con el aumento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular que afecta a los pacientes con HAS en las primeras horas de la mañana.

Durante esas horas, la actividad simpática α es mayor, debido a la adopción de la bipedestación tras una noche en decúbito, lo que provoca un ascenso importante y brusco de la PA. Este ascenso podría ser responsable, al menos en parte, del incremento de los episodios cardiovasculares que tienen lugar en las primeras horas del día.²¹

SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

Este sistema, actuando a la vez como vasopresor directo y como promotor del aumento de la presión, interviene en la patogénesis de la HAS. La renina ejerce todas sus funciones a través de la formación de angiotensina II. Este sistema es el principal estímulo para la secreción de aldosterona y la inducción de la reabsorción de sodio y agua, incrementando el volumen y el GC y, por ende, la PA. Se controla mediante un mecanismo de retroalimentación, en el que cualquier elevación de la PA inhibiría la secreción de renina, por lo que sería esperable que, en la HAS, la actividad de renina plasmática (ARP) fuera baja. Sin embargo, esto solo sucede en el 30% de los pacientes hipertensos, mientras que en el 50% es normal y en el restante 20% es alta. Esto podría explicarse porque el estrechamiento de las arteriolas aferentes da lugar a una mezcla de nefronas normales e isquémicas. El exceso de renina producido por estas últimas podría elevar la concentración plasmática de renina en grados variables, haciendo que sus valores totales fueran normales o altos en pacientes con HAS primaria.^{5,7,9}

HIPERINSULINEMIA/RESISTENCIA A LA INSULINA

Desde hace años se conoce la asociación entre hiperinsulinemia y HAS, sobre todo en pacientes obesos, pero también en alrededor del 20% de los no obesos. No se conoce la causa de la resistencia a la insulina, fenómeno que es más evidente cuando la obesidad es central (abdominal).

Podría ser consecuencia de un defecto en la acción vasodilatadora de la insulina mediante el aumento en la síntesis de NO, que en condiciones normales contrarresta los múltiples efectos vasopresores de la insulina, como la activación de la actividad simpática, la acción trófica y proteogénica vascular o el aumento de la reabsorción renal de sodio^{5,7} (fig. 41-10).

HIPERTENSIÓN DURANTE EL EMBARAZO

Alrededor del 12% de los primeros embarazos de mujeres normotensas presentan hipertensión, que se desarrolla a partir de la semana 20 de gestación, y, aproximadamente en la mitad de ellas, la hipertensión progresa hacia preeclampsia, con complicaciones como proteinuria, edema o alteraciones hematológicas o hepáticas, que, a su vez, incrementan el riesgo de progresión hacia la eclampsia.²²

Complicaciones de la hipertensión arterial sistémica

Si la HAS primaria no se trata, alrededor del 50% de los pacientes hipertensos morirán por CI (SICA), el 33%

454

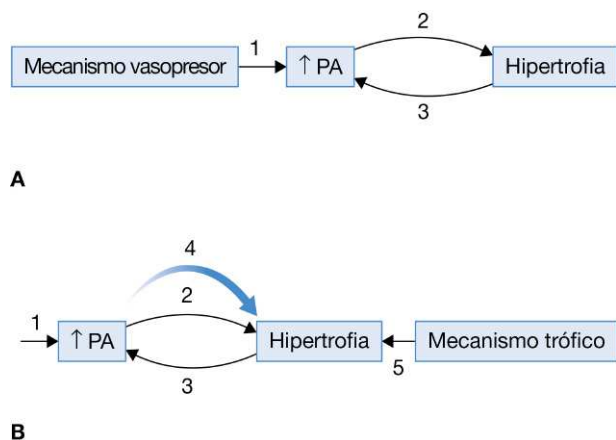
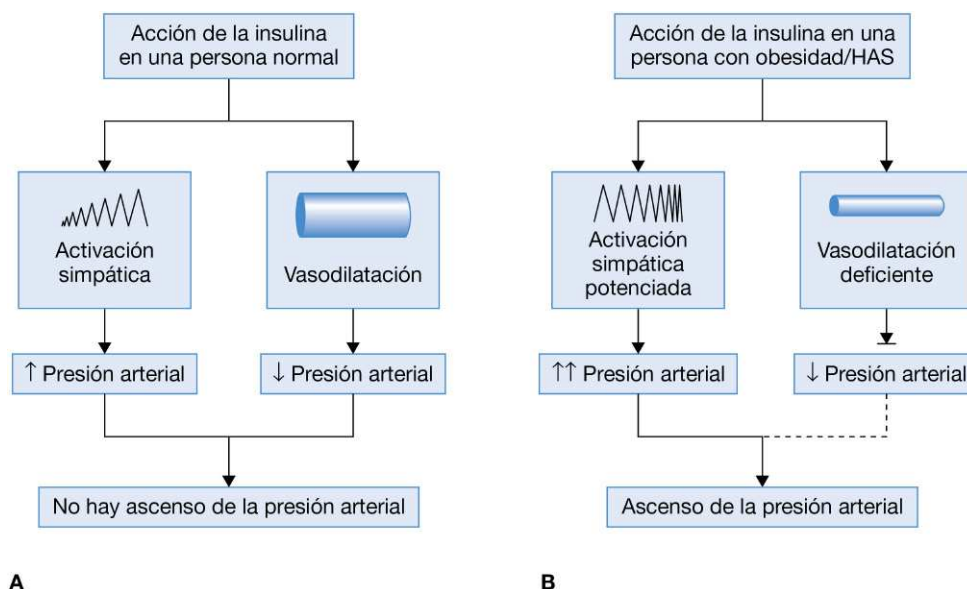


FIGURA 41-9

Mecanismos de hipertrofia ventricular. **A.** Inicialmente hay un estímulo que incrementa la presión arterial (PA) (1); con el tiempo, se desarrolla hipertrofia ventricular por el mecanismo de Frank-Starling (2), que a su vez aumenta el gasto cardíaco y, por ende, la PA (3). **B.** Perpetuación del estímulo hipertrofico por la misma hipertrofia ventricular que se constituye en un agravante del aumento de la PA (4), desarrollando así un círculo vicioso (5).

**FIGURA 41-10**

Efectos de la insulina y la obesidad en la fisiopatología de la hipertensión. **A.** Respuesta de una persona normal. **B.** Respuesta de una persona con hipertensión y obesidad.

por EVC y del 10 al 15% por insuficiencia renal. Es fácil infravalorar la importancia de la HAS en la producción de las alteraciones vasculares subyacentes que conducen a estas catástrofes vasculares, y la muerte suele atribuirse a SICA o EVC en lugar de a HAS, que es la principal responsable. Sin embargo, es posible que, tras la SICA o el EVC, la HAS desaparezca.²³⁻²⁵

AFECTACIÓN CARDÍACA

La HAS provoca aumento de la tensión del miocardio del VI, que se manifiesta por rigidez o hipertrofia. Las alteraciones de la función del VI, incluso antes de que se desarrolle hipertrofia (HVI), se observan como alteraciones en la función tanto sistólica como diastólica. Al aumentar la carga hemodinámica se produce alteración funcional sistólica o diastólica, que progresa a distintas formas de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). La HVI como respuesta adaptativa al incremento de la poscarga asociada a la elevación de la RVP puede considerarse necesaria y protectora, hasta cierto punto. Pasado ese punto, son varias las alteraciones funcionales que acompañan a la HVI, entre ellas, menor capacidad de vasodilatación coronaria, depresión de la mecánica de la pared ventricular izquierda y patrón anormal de llenado diastólico del VI. También la HAS es un importante factor de riesgo de isquemia e IAM²³ (fig. 41-11).

FUNCIÓN CEREBRAL

La HAS puede acelerar el declive cognitivo que acompaña al envejecimiento. La HAS, especialmente la sistólica, es factor de riesgo para EVC tanto isquémico como hemorrágico.^{7,21}

FUNCIÓN RENAL

La causa del desarrollo de HAS primaria podría ser una alteración de la función renal demasiado sutil como para ser detectada. La retención de sodio y agua podría ser el mecanismo iniciador de la HAS. Es posible encontrar lesiones tanto estructurales como funcionales en pacientes con HAS, como hipertensión intraglomerular, que a menudo se manifiesta como microalbuminuria, la cual parece ser proporcional a la HVI y al grosor de la arteria carótida. Cuando la nefroesclerosis inducida por la HAS progresa, las concentraciones de creatinina comienzan a elevarse, y, en último término, se desarrolla insuficiencia renal.^{5,7}

ALTERACIONES DEL OJO

Las alteraciones vasculares del fondo del ojo reflejan tanto la retinopatía hipertensiva como la aterosclerótica. Ambos procesos inducen primero estrechamiento de la luz arteriolar (grado 1), y después esclerosis de la adventicia, engrosamiento de la pared arterial o ambas cosas, que se observan como muescas arteriovenosas (grado 2). Si progresa la HAS, provoca la rotura de vasos pequeños, que se manifiesta como hemorragias y exudados (grado 3), y, por último, edema de papila (grado 4).²⁵

Arterioesclerosis e hipertensión sistólica en las personas mayores

En términos generales, la arterioesclerosis se define como cualquier enfermedad que conduce al endurecimiento generalizado de las arterias. Se trata de la disminución de la distensibilidad arterial propia del

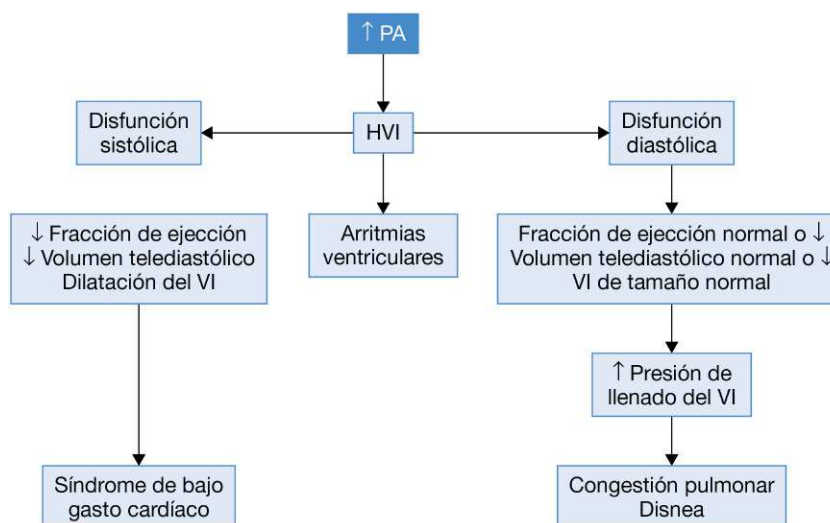


FIGURA 41-11

Consecuencias de la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) a causa de la hipertensión.

456

proceso de envejecimiento, o causada por fenómenos de reestenosis, rigidez postrasplante de segmentos vasculares e incluso aterosclerosis. Habitualmente se utiliza el término «arterioesclerosis» para describir la disminución general progresiva de la distensibilidad arterial que acompaña al proceso de envejecimiento, incluso en ausencia de HAS y aterosclerosis. Las paredes arteriales de las personas de más de 70 años son considerablemente más rígidas que las de las que tienen entre 20 y 30 años. Se cree que el proceso que conduce a esta rigidez está relacionado con la exposición continua de las arterias a las ERO que se forman en la pared arterial como parte de su metabolismo natural. Si no existen otros factores, el anciano con este tipo de problema tiene la presión diferencial más alta asociada a mayor PAS y PAM normal. Esta afección se denomina «hipertensión arterial sistólica aislada».²⁶

Hipertensión arterial sistémica secundaria

La presencia de características que no correspondan al caso habitual de HAS no complicada es una indicación para la realización de estudios más exhaustivos para determinar una posible causa (HAS secundaria). Las causas y características «inadecuadas» de HAS se muestran en los cuadros 41-2 y 41-3.

RESUMEN

La cifra de PA considerada normal es de 120/80 mmHg; sin embargo, la tendencia actual es considerar que la PA óptima debe ser menor, alrededor de 115/70 mmHg, y cifras ≥ 120 mmHg de PAS se consideran actualmente como prehipertensión. La HAS idiopática se denomina «primaria», y la HAS cuya causa se conoce, «secundaria». El factor más frecuente de HAS es el aumento

de la RVP, tanto por cambios estructurales de las arteriolas debido a dislipidemia y aterogénesis, como por una mayor actividad simpática incrementada persistentemente y que aumenta la RVP y el GC. No obstante, puesto que la PA es igual a la RVP por el GC, los aumentos prolongados de este último también conducen a HAS, y, dado que el GC es igual al volumen por la FC, cambios en estos factores también conducen a HAS, como aumento de la volemia (por retención de sodio por exceso en el consumo de sal o incremento en la actividad del SRAA) o actividad simpática persistentemente alta.

La HAS es una entidad nosológica que cursa asintomática durante 10-20 años, y las manifestaciones surgen cuando ya existe daño en órganos vitales. La cefalea, acúfenos, mareos, etc., que con frecuencia suelen atribuirse a la HAS

CUADRO 41-2 CARACTERÍSTICAS DE LA HIPERTENSIÓN «INADECUADA»

Comienzo antes de los 20 años o después de los 50
Valores de PA $>180/110$ mmHg

Lesiones orgánicas:

- Lesiones del fondo de ojo de grado ≥ 2
- Creatinina sérica $> 1,5$ mg/dl
- Cardiomegalia o hipertrofia ventricular izquierda

Características que indican una causa secundaria:

- Hipopotasemia no provocada
- Soplo abdominal
- Presiones variables con taquicardia, sudoración, temblor
- Antecedentes familiares de enfermedad renal

Mala respuesta al tratamiento habitualmente eficaz

CUADRO 41-3 TIPOS DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA**Hipertensión sistólica y diastólica**

Primaria o idiopática

Secundaria:

- Renal:
 - Parenquimatosa
 - Vascularrenal
 - Retención primaria de sodio
- Endocrina:
 - Acromegalia
 - Hipertiroidismo/hipotiroidismo
 - Hiperparatiroidismo
 - Suprarrenal
- Tumores:
 - Tumores cromafines
 - Cromafin extrasuprarrenal
 - Tumor carcinoide
- Malformaciones:
 - Coartación de la aorta

- Neurológica:
 - Aumento de la presión intracraneal
 - Apnea del sueño
- Exógena:
 - Abuso de alcohol
 - Nicotina
 - Fármacos inmunosupresores
 - Metales pesados

Hipertensión sistólica

Aumento del gasto cardíaco:

- Insuficiencia valvular
- Fístula arteriovenosa
- Enfermedad de Paget
- Beriberi

Arterioesclerosis

se observan con igual frecuencia en pacientes normotensos, y aparentemente no tienen relación con la HAS.

La HAS sostenida conduce a cambios en la estructura del VI (hipertrofia), así como al incremento en las fuerzas de cizallamiento en el endotelio, que responde secretando endotelina-1. Ambas situaciones incrementan la RVP, y se genera un círculo vicioso. También produce cambios estructurales en las arteriolas, como pérdida de las fibras elásticas e hipertrofia de las CMLV, que incrementan la RVP y son factor de riesgo para aterogénesis. Todos estos fenómenos generan daño arteriolar crónico, que provocará alteraciones funcio-

nales en los órganos que irrigan, principalmente el corazón, los vasos cerebrales, renales y retinianos, que a la larga provocarán enfermedades vasculares potencialmente mortales (EVC, IAM e IRC). La cifra de PA persistentemente elevada se relaciona estrechamente con la probabilidad de complicaciones; así, por cada incremento de 20 mmHg en la PAS o de 10 mmHg en la PAD, se duplica el riesgo de las complicaciones antes mencionadas. La presencia de otros factores de riesgo, como aterosclerosis, HVI, DM o síndrome metabólico, dislipidemia, obesidad, tabaquismo, etc., incrementa el riesgo de complicaciones.

457

CASO CLÍNICO

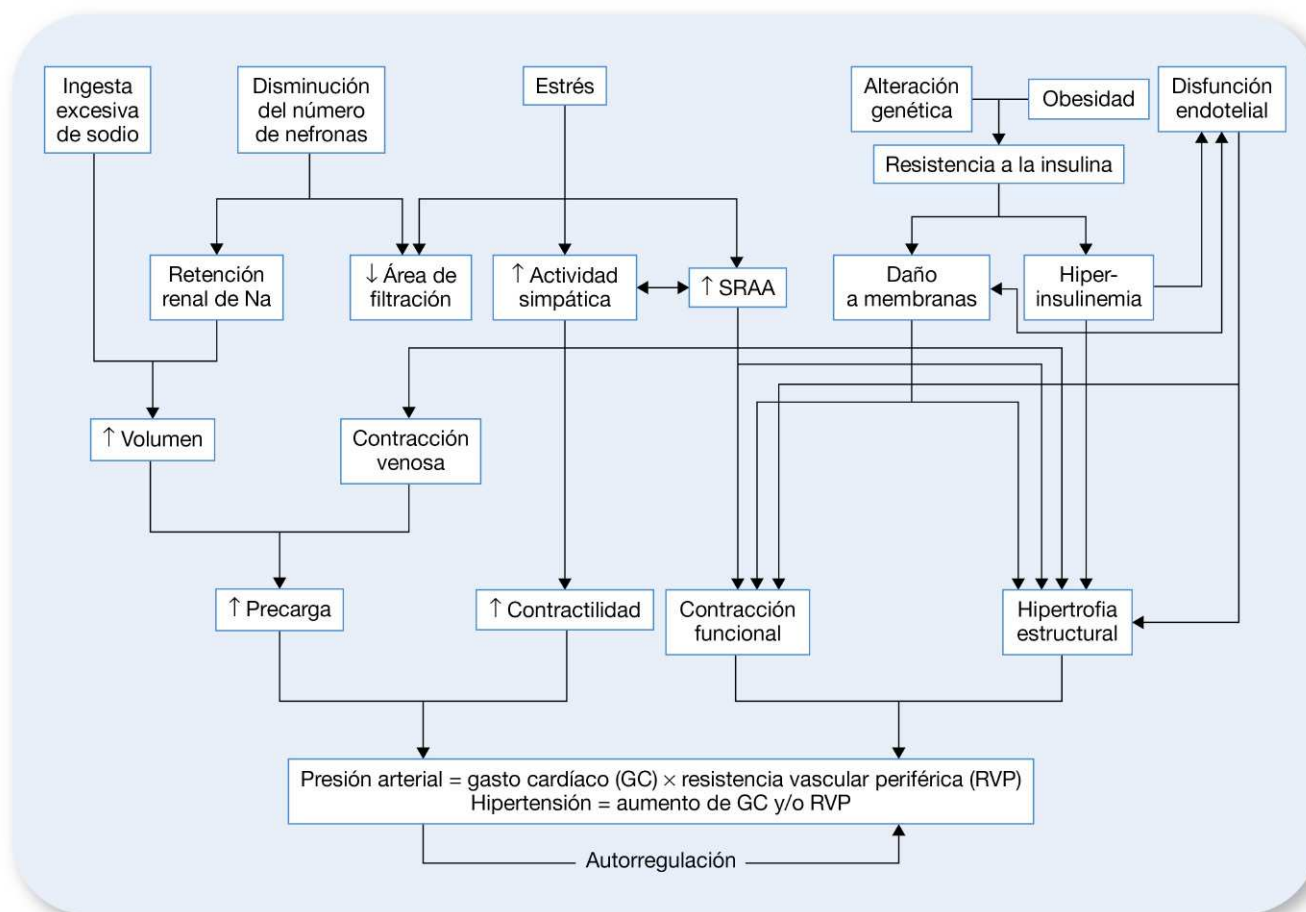
Hombre de 50 años de edad, casado, con cuatro hijos estudiantes de carreras universitarias, de ocupación cajero de una importante empresa, que acude a consulta por dificultad para respirar cuando cruza rápidamente una calle, lo que le ocurre desde hace aproximadamente 2 meses. Refiere que sus padres padecieron HAS y fallecieron por IAM. Pesa 95 kg y mide 1,65 m. No realiza ningún tipo de deporte desde los 25 años de edad. Fuma alrededor de una cajetilla de cigarrillos diaria. Su alimentación es abundante en grasas de origen animal y acostumbra a agregar sal rutinariamente a sus alimentos. Frecuentemente padece insomnio y refiere padecer muchas presiones en el trabajo y en el hogar. La PA es de 165/94 mmHg, la FC es de 88 latidos/min y la exploración cardiopulmonar no revela datos importantes; presenta edema en ambos pies hasta el tercio medio de ambas piernas y la huella del dedo queda marcada al presionar durante 1 min. El electrocardiograma muestra una discreta HVI. Las pruebas analíticas indican elevación del colesterol total (320 mg/dl), los triglicéridos (270 mg/dl) y la glucosa (120 mg/dl), LDL elevadas y

reducción de HDL. En el examen de orina solo se detecta microalbuminuria.

Este paciente tiene varios factores de riesgo de hipertensión: edad, sexo, sedentarismo, estrés, antecedentes familiares de HAS e IAM, obesidad, dislipidemia y tabaquismo. También existen factores de riesgo para aterogénesis, dislipidemia, hiperglucemia, síndrome metabólico e hipertensión. La combinación de ambos grupos de factores de riesgo hace que tenga una alta probabilidad de complicaciones, como EVC, IAM, IRC y retinopatía.

La disnea es indicio de la existencia de una leve incapacidad de respuesta cardíaca al esfuerzo por HAS, sobrepeso, hipervolemia (por la abundante ingesta de sal) e HVI.

El principal objetivo en el manejo de este paciente es disminuir los factores de riesgo de HAS, aterogénesis y complicaciones, mediante la reducción de peso con la modificación de sus hábitos alimenticios, la realización de ejercicio de acuerdo con su edad y peso, y la reducción del consumo de grasas y sal.



MAPA CONCEPTUAL

Fisiopatología de la hipertensión arterial sistémica.

Bibliografía

1. National Clinical Guideline Centre. Hypertension. The clinical management of primary hypertension in adults. Clinical Guideline 127; Methods, evidence, and recommendations, 2011.
2. National Heart, Lung, and Blood Institute. The seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. U.S. Department of Health and Human Services. NIH Publication No. 04-5230. 2004.
3. GPC Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Arterial en el Primer Nivel de Atención. México: Instituto Mexicano del Seguro Social. Disponible en: <http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/catalogoMaestroGPC.html> [consultado el 08 de julio de 2014].
4. Lackland DT. Systemic Hypertension: An Endemic, Epidemic, and Pandemic. Semin Nephrol 2005;25(4):194-7.
5. Kaplan NM, Victor RG, editors. Kaplan. Hipertensión clínica. 11.ª ed. Filadelfia: Lippincott; 2015.
6. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2013;34(28):2159-219.
7. Elliot WJ. Systemic hypertension. Curr Probl Cardiol 2007;32(4): 201-59.
8. Cacciapuoti F. Molecular mechanisms of left ventricular hypertrophy (LVH) in systemic hypertension (SH)-possible therapeutic perspectives. J Am Soc Hypertension 2011;5(6):449-55.
9. Kougias P, Weakley SM, Yao Q, Lin PH, Chen Ch. Arterial baroreceptors in the management of systemic hypertension. Med Sci Monit 2010;16(1):RA1-8. 2010.
10. Cuspidi C, Sala C, Muiesan ML, de Luca N, Schillaci G. Right ventricular hypertrophy in systemic hypertension: An updated review of clinical studies. J Hypertension 2013;31(5):858-65.
11. Semenza GL. Oxygen sensing, hypoxia-inducible factors, and disease pathophysiology. Annu Rev Pathol 2014;9:47-71.
12. Lenna S, Han R, Trojanowska M. ER stress and endothelial dysfunction. IUBMB Life 2014;66(8):530-7.
13. Montecucco F, Pende A, Quercioli A, Mach F. Inflammation in the pathophysiology of essential hypertension. J Nephrol 2011; 24(1):23-34.
14. Krintus M, Kosinski M, Kubica J, Sypniewska G. Critical appraisal of inflammatory marker in cardiovascular risk stratification. Crit Rev Clin Lab Sci 2014;51(5):263-79.
15. González J, Valls N, Brito R, Rodrigo R. Essential hypertension and oxidative stress: New insights. World J Cardiol 2014;6(6): 353-66.

16. Ma L, Li Y, Wang J. Telomeres and essential hypertension. *Clin Biochem* 2015;48(16-17):1195-9.
17. Yang Z, Huang X, Jiang H, et al. Short Telomeres and Prognosis of Hypertension in a Chinese Population. *Hypertension* 2009;53:639-45.
18. Marques FZ, Booth SA, Charchar FJ. The emerging role of non-coding RNA in essential hypertension and blood pressure regulation. *J Hum Hypertens* 2015;29(8):459-67.
19. Zhang K, Huentelman MJ, Rao F, et al. Genetic implication of a novel thiamine transporter in human hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(15):1542-55.
20. Hauck Ch, Frishman W. Systemic Hypertension: The Roles of the Salt, Vascular Na⁺/K⁺ ATPase and the Endogenous Glycosides, Ouabain and Marinobufagenin. *Cardiol Rev* 2012;20(3):130-8.
21. Carthy ER. Autonomic dysfunction in essential hypertension: A systematic review. *Ann Med Surg (Lond)* 2014;3(1):2-7.
22. National Collaborating Center for Women's and Children's Health. Hypertension in pregnancy. The management of hypertensive disorders during pregnancy. Royal College of Obstetricians and Gynecologist; 2011.
23. Santos M, Shah AM. Alterations in Cardiac Structure and Function in Hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2014;16(5):428.
24. Oktay AA, Shah SJ. Current perspectives on systemic hypertension in heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Cardiol Rep* 2014;16(2):545.
25. Flammer J, Konieczka K, Bruno RM, Viridis A, Flammer AJ, Taddei S. The eye and the heart. *Eur Heart J* 2013;34:1270-8.
26. Abraham HM, Wolfson L, Moscufo N, Guttmann CR, Kaplan RF, White WB. Cardiovascular risk factors and small vessel disease of the brain: blood pressure, white matter lesions, and functional decline in older persons. *J Cereb Blood Flow Metab* 2016;36(1):132-42.

Página deliberadamente en blanco

Síndrome isquémico coronario agudo

José Antonio Monroy Rodríguez

INTRODUCCIÓN

En el último siglo, la urbanización de las poblaciones, la industrialización de las comunidades y la modernización de los servicios de salud han provocado un cambio global en las tendencias de morbilidad y mortalidad de las personas. Dicha transición nos ha llevado desde una época en la que las enfermedades infecciosas y desnutrición se colocaban como los principales problemas de salud hasta los tiempos actuales en que el sedentarismo y la alta ingesta calórica son los responsables de los principales problemas de salud pública.¹

En este contexto, las enfermedades cardiovasculares se han establecido como la principal causa de mortalidad en el mundo. Entre ellas, la cardiopatía isquémica causa hoy en día casi un tercio de las enfermedades a nivel mundial. En lo anterior radica la importancia de comprender la fisiopatología de esta patología, con el objetivo de detectar y corregir los factores de riesgo, y comprender la relación con la clínica y las principales medidas terapéuticas utilizadas.²

CONCEPTO

El término «síndrome isquémico coronario agudo» (SICA) se refiere a un conjunto de trastornos del músculo cardíaco producidos por un desequilibrio entre el aporte de oxígeno por el flujo sanguíneo coronario (FSC) y la demanda por parte del miocardio. Cualquier alteración que produzca un déficit franco o relativo del oxígeno que llega a los miocitos producirá efectos a nivel

celular, a nivel de la función de bomba del corazón y en su actividad eléctrica.¹⁻³

Estos trastornos y sus manifestaciones clínicas acompañantes se han agrupado según su fisiopatología y tiempo de aparición en: crónicos (también conocidos en conjunto como «cardiopatía isquémica crónica»), que incluyen la isquemia silente, la angina crónica, la angina variante y la angina microvascular; y agudos, que se refieren a la angina estable, la angina inestable y el infarto agudo de miocardio (IAM) (con y sin elevación del segmento ST), que revisaremos a continuación. Entre las principales complicaciones de estos síndromes se encuentran las arritmias cardíacas, la insuficiencia cardíaca y la muerte súbita^{3,4} (cuadro 42-1).

BASES ANATOMOFISIOLÓGICAS

El miocardio está irrigado principalmente por dos vasos: las arterias coronarias izquierda y derecha (fig. 42-1). Estas surgen justo por encima de las valvas de la válvula aórtica, en unas dilataciones de la pared de la base de la aorta conocidas como «senos aórticos» o «de Valsalva» izquierdo y derecho. Desde ahí, avanzan a través del epicardio.¹

La **arteria coronaria izquierda** (ACI) se divide aproximadamente a 3,5 cm de su nacimiento en la **arteria descendente anterior** (ADA) y la **arteria circunfleja** (ACx). La ADA corre a través del surco interventricular anterior hacia el ápex y se extiende por un corto trayecto hasta la parte posterior del corazón. Irriga la cara

461

CUADRO 42-1 SÍNDROMES CLÍNICOS DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Síndromes coronarios agudos

Angina inestable
Infarto con elevación del segmento ST
Infarto sin elevación del segmento ST

Cardiopatía isquémica crónica

Isquemia silente
Angina estable

Angina variante

Angina microvascular

Complicaciones

Fallo de bomba

Arritmias

Muerte súbita

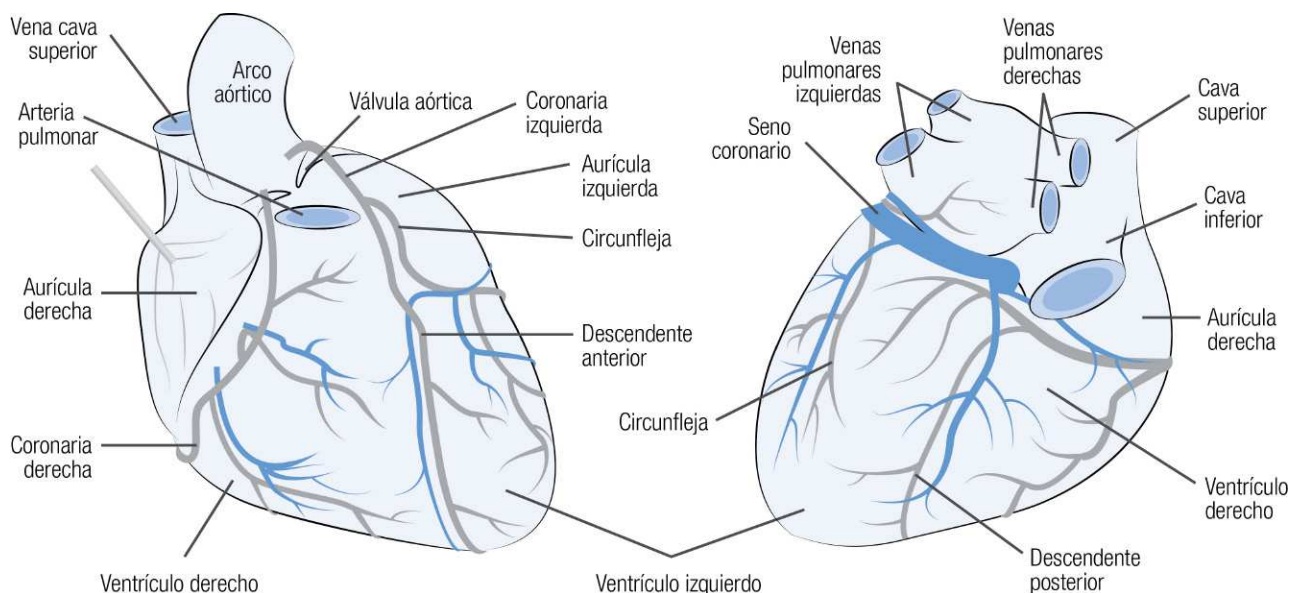


FIGURA 42-1

Circulación coronaria.

anterior del ventrículo izquierdo. La ACx avanza por el surco auriculoventricular izquierdo, rodea hacia la parte posterior y llega hasta la cruz del corazón, el punto donde los surcos interauriculares izquierdo y derecho, y el interventricular posterior se encuentran. Irriga la pared lateral izquierda del ventrículo izquierdo, y también la aurícula izquierda.^{1,3}

La **arteria coronaria derecha (ACD)** se proyecta sobre el surco auriculoventricular derecho y se extiende hasta la cruz del corazón en la parte posterior. Irriga el ventrículo derecho por completo y también la aurícula derecha. En la mayoría de los casos se encarga también de irrigar los nodos sinusal y auriculoventricular en un 60 y un 90% de los casos, respectivamente.¹

En un 85% de la población, al llegar a la cruz del corazón, la ACD da origen a la **arteria descendente posterior (ADP)**, que corre a través del surco interventricular posterior e irriga las paredes posterior e inferior de los ventrículos, así como el tercio posterior del tabique interventricular y el músculo papilar posterior del ventrículo izquierdo. Cuando sucede así, se dice que hay **circulación dominante derecha**. En el 10% de los casos, la ADP surge de la AC, y en este caso se llama **circulación dominante izquierda**. En el resto de los casos, la ADP surge de ambas arterias, a lo que se denomina **circulación codominante**.¹⁻³

Factores determinantes del aporte y la demanda de oxígeno

La circulación coronaria tiene el objetivo de proporcionar al miocardio la cantidad necesaria de oxígeno y nutrientes para que este pueda llevar a cabo su función de bomba. Debido a que, a diferencia de otros tejidos, en

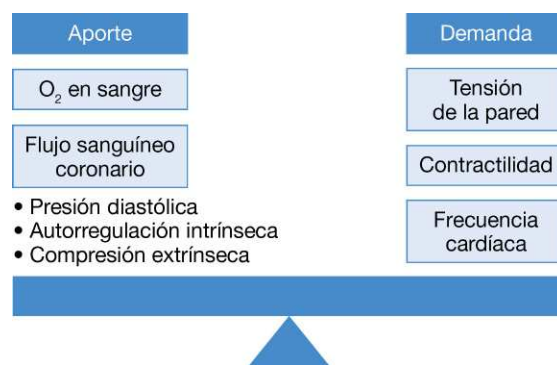


FIGURA 42-2

Factores determinantes en el equilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno en el miocardio.

estado de reposo el miocardio extrae la mayor cantidad de oxígeno posible de la sangre (aproximadamente el 80%), todo requerimiento de oxígeno mayor al basal debe ser satisfecho con aumento del FSC a fin de mantener el equilibrio entre aporte y demanda de oxígeno (fig. 42-2).^{1,3}

La **demanda de oxígeno miocárdica** está determinada por tres factores: la tensión de la pared ventricular, la contractilidad y la frecuencia cardíaca.¹

La **tensión de la pared ventricular**, definida como la fuerza aplicada sobre un área de músculo cardíaco, es directamente proporcional a la presión intraventricular (determinada por la poscarga) y el radio del ventrículo (dado por la precarga), e inversamente proporcional al grosor de la pared ventricular. Esto quiere decir que las situaciones que condicionen aumento de la presión intraventricular (hipertensión arterial sistémica, estenosis

aórtica) o dilatación del ventrículo (mayor radio ventricular) por aumento de su contenido (regurgitación aórtica, miocardiopatía dilatada) aumentarán la tensión en la pared y con ello la demanda de oxígeno. Lo contrario sucede cuando hay aumento del grosor de la pared ventricular (hipertrofia), pues la fuerza se distribuye en una mayor área y el consumo de oxígeno es menor.

La **contractilidad ventricular** se refiere a la capacidad del músculo cardíaco de contraerse mediante la interacción de las proteínas contráctiles y generar fuerza. Al ser un proceso dependiente de trifosfato de adenosina (ATP), es necesario un suministro apropiado de oxígeno para sintetizar dicha molécula y sustentar el proceso de contracción. Las catecolaminas endógenas y los análogos sintéticos son los principales responsables de aumentar la contractilidad miocárdica y, con ello, el consumo de oxígeno.¹

La **frecuencia cardíaca** afecta al requerimiento de oxígeno, debido a que, al aumentar aquella, se necesita mayor cantidad de ATP y oxígeno para sintetizarlo. El aumento de la frecuencia cardíaca está determinado por el sistema nervioso autónomo, en situaciones de esfuerzo físico y estrés.

Por otro lado, el **aporte de oxígeno miocárdico** está determinado por dos factores principales: el contenido de oxígeno sanguíneo y el FSC.

El **contenido sanguíneo de oxígeno** de la sangre depende de la cantidad de oxígeno inspirado y el número de moléculas de hemoglobina capaces de transportar oxígeno. De esta manera, el aporte puede verse afectado por anemia, hipoxia o intoxicación por monóxido de carbono.

Flujo sanguíneo coronario

Conociendo los factores involucrados en el aporte y demanda de oxígeno miocárdico, se deduce la importancia de tener un FSC apropiado en todo momento, pues es el principal responsable de satisfacer las demandas miocárdicas.¹

Por su parte, el FSC tiene tres principales determinantes: presión en la raíz de la aorta, mecanismos de autorregulación intrínsecos y compresión extrínseca.

La **presión aórtica** que determina la perfusión coronaria es la presión diastólica. Esto se debe a que, durante la sístole, la posición de las valvas de la válvula aórtica no permite el flujo hacia los orificios de las arterias coronarias. Por ello, el llenado de vasos coronarios se da durante la diástole.¹

La **compresión extrínseca** se refiere al efecto que ejerce la presión intraventricular durante el momento de la sístole, pues, al elevar la tensión de la pared, los capilares coronarios se comprimen, disminuyendo así el flujo sanguíneo de entrada y aumentando el flujo venoso de salida. El área donde se genera la mayor tensión, y

con ello la mayor disminución de flujo sanguíneo, es el miocardio subendocárdico.

Los **mecanismos de autorregulación intrínsecos** serán el medio principal para adecuar el flujo según la demanda miocárdica. La autorregulación coronaria permite mantener un flujo sanguíneo constante siempre y cuando haya una presión aórtica diastólica entre 60 y 130 mmHg. La manera en que esto se lleva a cabo es mediante el control del tono vascular. Al haber mayor demanda y aumento de la necesidad de flujo sanguíneo, las arteriolas se vasodilatan, disminuyendo así la resistencia y permitiendo un flujo mayor.¹

En dicha autorregulación se ven involucrados tres elementos: la producción de metabolitos locales, la innervación autonómica vascular y la función endotelial.

El miocardio requiere mayor suministro de oxígeno cuando hay incremento del metabolismo celular, el cual produce aumento de la concentración de diferentes sustancias que producen vasodilatación, como adenosina, potasio, dióxido de carbono, lactato e hidrogeniones. La adenosina es producto de la degradación de ATP y difosfato de adenosina (ADP) por una 5'-nucleotidasa. En situaciones de mayor demanda de energía y oxígeno y/o menor aporte sanguíneo, el ATP se va consumiendo y el ADP se acumula al no haber la cantidad necesaria de oxígeno para convertirlo de nuevo a ATP; entonces, es degradado por la 5'-nucleotidasa en adenosina, un potente vasodilatador de la vasculatura coronaria y el elemento más importante de la autorregulación coronaria. El potasio sale al medio extracelular lentamente con cada despolarización miocárdica; si el miocardio se despolariza con mayor frecuencia, una gran cantidad de potasio se acumula allí y, mediante la bomba electrogénica Na⁺, K⁺-ATPasa, entra a las células de músculo liso vascular (CML) y provoca que su potencial de membrana en reposo se vuelva más negativo (se hiperpolarice), lo que dificulta su despolarización y facilita la relajación y vasodilatación. El dióxido de carbono y el lactato son producto del metabolismo celular y se acumulan principalmente cuando hay disminución del flujo sanguíneo. El lactato es sintetizado debido a que la falta de oxígeno detiene la fosforilación oxidativa y se acumula nicotinamida adenina dinucleótido reducido (NADH), el cual provoca inhibición por sustrato del ciclo de los ácidos tricarboxílicos, produciendo acumulación retrógrada de piruvato producido en la glucólisis. El piruvato y el NADH acumulados interactúan y forman lactato. El dióxido de carbono y el lactato tienen su efecto vasodilatador al disminuir el pH, aumentando la concentración de hidrogeniones. Un nivel elevado de hidrogeniones favorece la conversión del nitrito circulante a óxido nítrico (NO) mediante la enzima anhidrasa carbónica, lo que produce vasodilatación.¹

El sistema nervioso autónomo regula el tono vascular por vía simpática y parasimpática. La innervación parasimpática causa vasodilatación mediante la liberación de acetilcolina por el nervio vago. Dicha sustancia favorece

la liberación de factor relajante derivado del endotelio al activar receptores muscarínicos. La innervación simpática tiene sus principales efectos en el FSC por su acción en el control de la presión sanguínea, la contractilidad y la frecuencia cardíaca.

El endotelio tiene función vasodilatadora, antiagregante y antiproliferativa, además de ser una barrera entre la sangre y la pared arterial o los tejidos. Ejerce su control del tono vascular mediante la síntesis de sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras, manteniendo un equilibrio entre estas según las necesidades de flujo. En estado de reposo, con un endotelio sano, el equilibrio se inclina hacia la vasodilatación. Las principales sustancias vasodilatadoras son el factor hiperpolarizante derivado del endotelio, la prostaciclina y el NO. Se considera que el más importante de ellos es el NO, producido por la sintasa de NO endotelial. Este se difunde a las células musculares lisas y activa la enzima guanilato ciclasa, encargada de producir monofosfato de guanosina cíclico (GMPc). La acumulación de GMPc provoca defosforilación de la cadena liviana de miosina, provocando la relajación y la vasodilatación. También tiene efectos antiagregantes por esta misma vía. Los principales estímulos para la liberación de NO y otras sustancias vasodilatadoras son la acetilcolina, la trombina, la serotonina, el ADP y el *shear stress* (esfuerzo cortante/tensión de cizallamiento), que es la tensión ejercida por el flujo sanguíneo al rozar la pared del vaso sanguíneo. En cuanto a sustancias vasoconstrictoras, la principal es la endotelina 1, considerada el vasoconstrictor natural más potente.^{1,5}

FISIOPATOLOGÍA

Las diversas causas de cardiopatía isquémica se pueden clasificar fisiopatológicamente en las que provocan obstrucción del FSC, las que aumentan la demanda de oxígeno y las que afectan al aporte de oxígeno. Entre las que causan obstrucción del flujo sanguíneo encontramos aterosclerosis por la formación de placas ateromatosas y trombos, embolismos provocados por endocarditis infecciosa o émbolos paradójicos, trombosis provocada por traumatismos de la pared torácica, arteritis coronaria o trombofilias, y espasmos vasculares provocados por disfunción endotelial o descargas adrenérgicas secundarias a estrés o fármacos. Los estados que provocan una demanda excesiva de oxígeno son la tirotoxicosis, por su efecto en acelerar el metabolismo, la estenosis aórtica, que aumenta la poscarga y con ello la tensión de la pared ventricular, las taquiarritmias, que aumentan el consumo de oxígeno miocárdico, así como los fármacos que aumentan el inotropismo y el cronotropismo cardíaco. El aporte de oxígeno disminuido a las coronarias puede ser causado por anemia, al haber menor cantidad de moléculas capaces de transportar oxígeno,

intoxicación por monóxido de carbono, al impedir la unión del oxígeno a la molécula de hemoglobina, e hipotensión, al reducir la presión en la raíz de la aorta y con ello la presión de perfusión coronaria^{1,6-9} (cuadro 42-2).

A pesar de haber muchas posibles causas, la principal causa de cardiopatía isquémica es la aterosclerosis. Las otras causas no ateroscleróticas rara vez provocan cardiopatía isquémica por sí solas, aunque pueden contribuir al daño miocárdico si se presentan de forma concomitante con aterosclerosis.^{1,7}

Aterosclerosis

En palabras llanas, por aterosclerosis se entiende el «endurecimiento de las arterias». Proviene del griego *athere*, que significa «pasta», y *skleros*, que significa «endurecimiento», y fue usado por los antiguos patólogos para designar un fenómeno encontrado en las arterias compuesto por un proceso de acúmulo de grasa, al que llamaron «aterosis» o «ateromatosis», y un proceso de esclerosis o fibrosis, que consistía en el acúmulo de fibras de colágeno.^{1,10}

La aterosclerosis es un proceso de inflamación crónica sistémica que afecta principalmente a vasos de grande y mediano calibre, que involucra en su desarrollo a lípidos, componentes de la pared vascular y células del sistema inmunitario.¹¹

CUADRO 42-2 CAUSAS DE SÍNDROME ISQUÉMICO CORONARIO AGUDO

Obstrucción

Aterosclerosis

No aterosclerótica:

- Trastorno microvascular (síndrome X)
- Embolismos
- Traumatismo torácico
- Arteritis
- Trastornos hematológicos
- Espasmo vascular
- Fármacos
- Disección aórtica

Demanda elevada de oxígeno

Tirotoxicosis

Estenosis aórtica

Taquiarritmias

Sepsis

Fármacos

Aporte disminuido de oxígeno

Anemia

Intoxicación por monóxido de carbono

Hipotensión/hemorragia

Factores de riesgo

Se han identificado diversos factores de riesgo que predisponen a la aterosclerosis. Estos se han clasificado en modificables y no modificables¹² (cuadro 42-3).

Entre los factores de riesgo modificables encontramos dislipidemia, hipertensión, obesidad, tabaco, diabetes mellitus, síndrome metabólico y sedentarismo.

La dislipidemia consiste en una alteración del metabolismo de los lípidos. En la mayoría de los casos se debe a la ingesta excesiva de ácidos grasos, lo que produce alteración en las concentraciones séricas de las proteínas transportadoras de colesterol o lipoproteínas, con valores elevados de lipoproteínas de baja densidad (LDL) > 100 mg/dl y triglicéridos > 150 mg/dl, así como disminución de lipoproteínas de alta densidad (HDL) < 40 mg/dl, alteraciones conocidas en conjunto como «fenotipo lipoproteico aterogénico» o «dislipidemia aterogénica». Particularmente, el exceso de LDL es dañino, ya que sufre un proceso de oxidación, provoca daño endotelial y se acumula en el espacio subendotelial.^{13,14}

La hipertensión contribuye a la patogénesis de la aterosclerosis principalmente por la activación exagerada del sistema renina-angiotensina. La angiotensina II activa el receptor AT1 de las CML y provoca la activación del factor nuclear κB (NF- κB), lo que causa la síntesis de citocinas proinflamatorias, además de vasoconstricción, hipertrofia celular y exceso de producción de matriz extracelular, que, adicionalmente a la esclerosis que provoca, favorece la retención de partículas de LDL. Otros mecanismos incluyen el daño directo al endotelio por la mayor tensión de cizallamiento y el aumento de los receptores *scavenger* en macrófagos secundario al estrés hemodinámico.^{1,11,13}

El tabaco se ha comprobado que aumenta el riesgo cardiovascular en múltiples estudios epidemiológicos. Se considera que el principal mecanismo mediante el cual

favorece la aterogénesis es la formación de radicales libres, aumentando el estrés oxidativo y provocando así disfunción endotelial, lo cual causa reducción de la respuesta vasomotora dependiente del endotelio. Se sugiere que la xantina oxidasa tiene un papel en el mecanismo de disfunción endotelial provocada por el cigarro, pues la ingesta de alopurinol oral revierte los efectos negativos. Otros mecanismos importantes son el aumento de la adhesividad plaquetaria y el aumento de la oxidación de LDL.^{1,2,14}

La obesidad, definida por el índice de masa corporal (IMC) como > 30 kg/m², se ha demostrado como un factor de riesgo mayor para enfermedad cardiovascular. Su efecto perjudicial se debe a que el tejido adiposo acumulado, principalmente cuando se trata de obesidad visceral, tiene función endocrina importante, liberando adipocinas como la leptina, la adiponectina, la proteína C reactiva, la interleucina 6 (IL-6) y la IL-18, lo cual genera un estado proinflamatorio sistémico. Además, libera cantidades elevadas de inhibidor del activador de plasminógeno 1, favoreciendo un estado protrombótico.¹⁴

La diabetes mellitus, a pesar de ser un trastorno del metabolismo de la glucosa, tiene como principal causa de muerte las complicaciones cardiovasculares. El principal mecanismo por el cual provoca daño vascular es la hiperglucemia y la formación de productos finales de glucosilación avanzada (AGE), que provocan daño endotelial. Una alteración particular de los diabéticos es la presencia de plaquetas más grandes, con un mayor número de receptores glucoproteínas IIb-IIIa, que se adhieren y agregan con mayor facilidad, además de que sintetizan tromboxano A₂ en cantidades elevadas.^{1,14}

El síndrome metabólico, consistente en resistencia a la insulina, obesidad, hipertensión y dislipidemia, representa un cúmulo de factores de riesgo que actúan en sinergia al aumentar el riesgo cardiovascular.^{1,14}

El sedentarismo precede a otros factores de riesgo importantes, como hipertensión arterial, dislipidemias y obesidad, por lo que resulta también un factor altamente predisponente para aterogénesis. Los principales efectos adversos del sedentarismo se deducen de los beneficios de la actividad física, que incluyen normalización del perfil lipídico, reducción de valores de presión arterial y aumento de la sensibilidad a la insulina en los tejidos.^{1,12}

Respecto a factores de riesgo no modificables, tenemos la edad avanzada, el sexo masculino y la herencia.¹²

La edad avanzada se asocia a un tiempo de evolución prolongado del proceso aterosclerótico, por lo que el riesgo cardiovascular aumenta con la edad de la persona. Estudios epidemiológicos demuestran que cualquier valor de LDL representa un riesgo mayor en una persona de edad avanzada que en una joven.

CUADRO 42-3 FACTORES DE RIESGO PARA ATEROESCLEROSIS

Modificables

Dislipidemia
Hipertensión
Obesidad
Tabaquismo
Diabetes mellitus
Síndrome metabólico
Sedentarismo

No modificables

Edad avanzada
Sexo masculino
Herencia

El sexo masculino es un importante factor de riesgo, ya que, a cualquier edad, los hombres tienen mayor riesgo de eventos cardiovasculares. Además, las mujeres tienden a presentar factores de riesgo 10-15 años más tarde que los hombres, incluyendo hipertensión, elevación del colesterol LDL y descenso del colesterol HDL. Lo anterior se asocia al posible «efecto atero-protector» de los estrógenos, pues las mujeres posmenopáusicas tienen casi el mismo riesgo cardiovascular que los hombres, sobre todo por encima de los 80 años.^{1,12-14}

La herencia representa un alto riesgo cardiovascular, pues se ha demostrado que las personas con familiares de primer grado que han tenido enfermedades cardiovasculares tienen un riesgo de 2 a 12 veces mayor que la población general. Esto se ha asociado a que personas cercanas suelen compartir carga genética y exposición a los mismos factores de riesgo modificables. Para considerar la herencia como factor de riesgo de importancia debe haber al menos un familiar de primer grado con historia de patología coronaria antes de los 55 años en los hombres o antes de los 65 años en las mujeres.^{1,11-14}

El endotelio es una capa monocelular que separa la luz vascular del resto de los componentes de la pared vascular y tejidos. Al actuar como barrera, el endotelio sano impide que las sustancias y células de la sangre no puedan atravesar hacia la pared vascular. Además de su función de barrera, tiene un papel importante en la regulación del tono vascular, el mantenimiento de la solubilidad de la sangre y la modulación de la inflamación de la pared.¹⁵

El endotelio se encarga de sintetizar sustancias vasoactivas que adecuan el diámetro de la pared según el flujo que haya, a fin de permitir una perfusión adecuada de los tejidos. Entre las sustancias vasodilatadoras más importantes tenemos el NO, la prostaciclina y el factor hiperpolarizante dependiente del endotelio (FHDE), que actúan en las CML produciendo relajación. Por otro lado, las sustancias vasoconstrictoras incluyen endotelina I y la angiotensina II sintetizada en la superficie endotelial. De manera fisiológica, el endotelio se inclina hacia la vasodilatación.¹⁵

Además de su papel vasodilatador, el NO tiene un papel fundamental en mantener el endotelio en un fenotipo quiescente, pues, a través de la nitrosilación de múltiples proteínas intracelulares, como el NF-κB, y proteínas involucradas en la regulación del ciclo celular, y la generación del factor tisular, inhibe la inflamación, la proliferación celular y la trombosis.^{15,16}

La solubilidad de la sangre se mantiene gracias a que el endotelio expresa en su superficie moléculas como el heparán sulfato, la trombomodulina y los activadores de plasminógeno. Adicionalmente, la prostaciclina y el NO secretados por el endotelio impiden la activación de las plaquetas y, al causar vasodilatación, reducen la

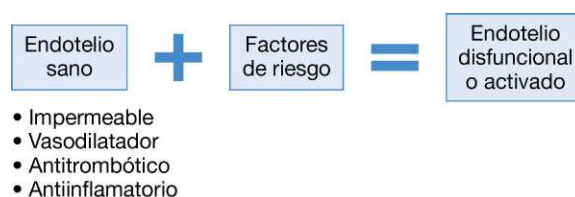


FIGURA 42-3

Propiedades del endotelio normal y la disfunción endotelial.

tensión de cizallamiento y el contacto entre los factores de la coagulación y la pared arterial.¹⁵

La modulación de la inflamación de la pared, dada principalmente por el NO, impide la adhesión y la migración leucocitaria. Con todo esto, el endotelio sano tiene función de barrera, vasodilatadora, antitrombótica y antiinflamatoria.¹⁵⁻¹⁷

El daño endotelial se ha identificado como el evento inicial de la aterosclerosis. En la mayoría de los casos, el efecto aterogénico de diferentes factores de riesgo se debe al daño endotelial. Recientemente se ha encontrado que los estímulos aterogénicos principalmente afectan a la función del citoesqueleto endotelial, que juega un papel importante en todas las funciones estructurales y reguladoras del endotelio.¹⁷

Una vez que el endotelio ha sido dañado, se considera que es un «endotelio disfuncional». Esto se debe a que el endotelio pierde su capacidad de funcionar como barrera y se vuelve más permeable a sustancias y células, y además pierde su capacidad de vasodilatación y tromboresistente. También se le llama «endotelio activado», ya que se activan mecanismos moleculares intracelulares que aumentan la síntesis de quimiocinas (MCP-1), citocinas (IL-1, TNF-α) y moléculas de adhesión en la superficie endotelial (VCAM-1, ICAM-1). Todo lo anterior se atribuye a que el endotelio dañado tiene una reducción en la producción de NO y un aumento en la síntesis de especies reactivas de oxígeno¹⁵⁻¹⁷ (fig. 42-3).

Una vez que el endotelio ya no es funcional, la entrada de lipoproteínas cargadoras de colesterol (sobre todo LDL) se facilita. Estas se acumulan en la capa íntima de la pared vascular y se quedan atrapadas por los proteoglicanos que forman la matriz extracelular. Una vez ahí, las lipoproteínas están expuestas a ciertos factores que provocan modificaciones en su estructura. La presencia de especies reactivas de oxígeno en ese microambiente promueve la oxidación de las partículas LDL, formando LDL oxidado. En el caso de diabetes mellitus, las LDL también pueden sufrir glucosilación no enzimática, formando LDL glucado. Estas dos formas de LDL modificado son inmunogénicas, capaces de despertar una respuesta inmunitaria al ser reconocidas como agentes ajenos por parte del sistema inmunitario, aumentando así la inflamación local iniciada por el endotelio activado.¹⁶

El endotelio activado, estimulado tanto por los factores de riesgo que lo activaron como por la inflamación producida por los LDL modificados, expresa diversas moléculas de adhesión leucocitaria, principalmente la molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1), que apoya el rodamiento y la adhesión de monocitos y linfocitos T, los cuales posteriormente hacen diapédesis gracias a las quimiocinas que llegan desde el foco de inflamación subendotelial, principalmente la proteína quimioatrayente de monocitos de tipo 1 (MCP-1). Una vez ahí, el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) favorece la diferenciación de los monocitos en macrófagos. Los linfocitos T que migran junto con los monocitos son estimulados por interferón γ y el factor de necrosis tumoral β (TGF- β), los cuales también estimulan las células endoteliales y las CML.¹⁵⁻¹⁷

Formación de células espumosas

Los macrófagos diferenciados en el espacio subendotelial identifican a las LDL modificadas (LDLm) como cuerpos extraños y los fagocitan a través de los receptores de la familia *scavenger*, que se encargan de la ingesta de moléculas con patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), ya que los receptores usuales de LDL no reconocen a las LDLm. Los receptores *scavenger* no tienen inhibición negativa, por lo cual los macrófagos ingieren cantidades excesivas de LDLm y adquieren la apariencia de «células espumosas». Estas células espumosas se acumulan en el espacio subendotelial y macroscópicamente dan el aspecto de «estrías grasas», franjas de aspecto blanco amarillento en las paredes de vasos de grande y mediano calibre, que aparecen desde la segunda década de la vida y son reconocidas como la lesión inicial del proceso de aterosclerosis.¹⁷

Las estrías grasas, compuestas de células espumosas, pueden progresar a placas ateromatosas fibrosas. El paso fundamental para esta conversión es la migración de las CML desde la capa media hacia la capa íntima. Aunque el modelo actual maneja la placa ateromatosa fibrosa como el siguiente paso en la evolución de la estría grasa, se ha demostrado que no todas las estrías grasas progresan, e incluso pueden involucionar.^{13,17}

Las células espumosas, los linfocitos T en el espacio subendotelial y el endotelio activado secretan múltiples citocinas que estimulan la progresión de estría grasa a placa ateromatosa fibrosa. Principalmente, la IL-1 y el TNF- α estimulan la producción local de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) por parte del endotelio activado, que estimula la migración de CML de la capa media a la capa íntima. La secreción de metaloproteínasa de matriz 9 (MMP-9) representa un paso crucial, pues permite la degradación de la lámina elástica interna, que divide la capa media de la íntima, lo que permite la migración. La proliferación de las CML está mediada por la lipasa de lipoproteína endotelial. El TGF- β se encarga

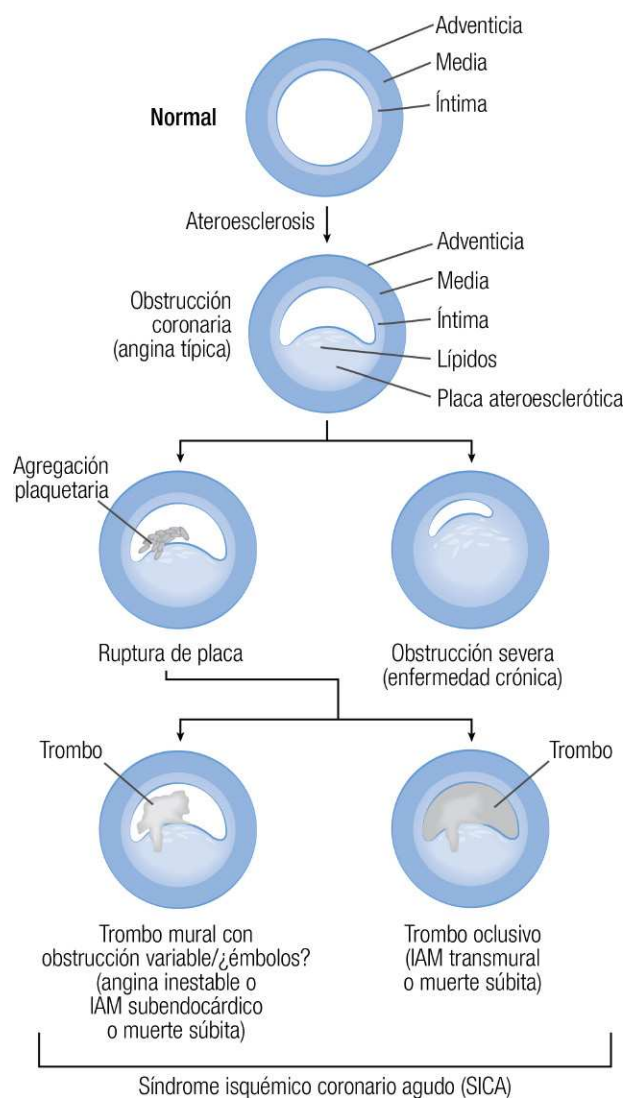


FIGURA 42-4

Formación de la placa ateromatosa.

de estimular la producción de colágeno por parte de las CML. Todos estos eventos permiten la formación de la porción fibrosa de la placa¹⁵⁻¹⁸ (fig. 42-4).

La placa ateromatosa fibrosa, o ateroma, está formada por una cubierta fibrosa compuesta por matriz extracelular producida por las CML y un núcleo lipídico acelular, también llamado núcleo necrótico, producido por la apoptosis de las células espumosas. Inicialmente, el crecimiento compensatorio de la pared arterial permite que la placa crezca hacia afuera de la arteria, sin obstruir la luz vascular, por lo que frecuentemente puede haber múltiples lesiones ateromatosas sin causar ninguna sintomatología. Sin embargo, eventualmente la capacidad de compensación de la pared arterial se ve rebasada, por lo que la placa termina creciendo hacia la luz vascular, provocando obstrucción del flujo sanguíneo.¹⁸

Metabolismo de matriz extracelular

El ateroma no es una estructura estática, pues la misma inflamación que le dio origen permanece activa en mayor o menor medida durante toda su existencia. Algunas de las citocinas secretadas en el ateroma estimulan la activación de CML y síntesis de colágeno, como TGF- β , mientras que otras, como el IFN- γ producido por las células T, inhiben la producción de colágeno por parte de las CML. Otra de las sustancias producidas por los linfocitos T, la CD154, estimula la síntesis de collagenasa y factor tisular por parte de los macrófagos. Adicionalmente, los macrófagos presentes en el ateroma producen enzimas llamadas «MMP», principalmente MMP-1, MMP-8 y MMP-13, las cuales tienen actividad de collagenasa, degradando la matriz extracelular. El equilibrio entre los factores que estimulan la síntesis de colágeno y los que aumentan la producción de enzimas que degradan el colágeno es el que determina la estructura que tiene la placa. Si bien existen una gran variedad de configuraciones que puede tener la placa, frecuentemente se hace referencia a dos estados en particular: la placa estable y la placa vulnerable.¹⁷

La placa estable se caracteriza por tener una capa fibrosa gruesa y un núcleo necrótico pequeño, frecuentemente con calcificaciones, que suele causar obstrucciones lumenales importantes, además de tener un grado de inflamación bajo. Por otro lado, la placa vulnerable se caracteriza por tener una cubierta fibrosa delgada y un núcleo lipídico grande, producto del acúmulo de fosfolípidos de membranas de eritrocitos acumulados por hemorragias dentro de la placa y CML que sufrieron apoptosis a causa de la inflamación local, la cual suele ser de alto grado. Su cubierta delgada le ofrece poca protección y es muy propensa a sufrir daño físico^{17,18} (v. también capítulo 41).

Mecanismo de producción de síndromes clínicos

El ateroma puede crecer en cualquier arteria de grande y mediano calibre. Según a qué vaso afecta serán los síndromes clínicos que puede causar, los cuales pueden ser enfermedad vascular arterial periférica si afecta a las arterias femorales, aneurismas en la aorta abdominal, enfermedad renal con estenosis de la arterial renal o enfermedad renal ateroembólica, eventos vasculares cerebrales por embolismo o trombosis, o cardiopatía isquémica cuando afecta a las arterias coronarias.⁷⁻⁹

Hablando en particular de las arterias coronarias, la placa ateromatosa puede causar diversos síndromes clínicos bajo diferentes mecanismos (fig. 42-5). Uno de ellos es el crecimiento de la placa ateromatosa hacia la luz vascular. Una obstrucción luminal importante, aproximadamente del 50%, por parte de una placa ateromatosa (usualmente estable) puede no causar sintomatología mientras la persona está en reposo. Sin embargo, ante una demanda miocárdica aumentada, ya sea por estrés o

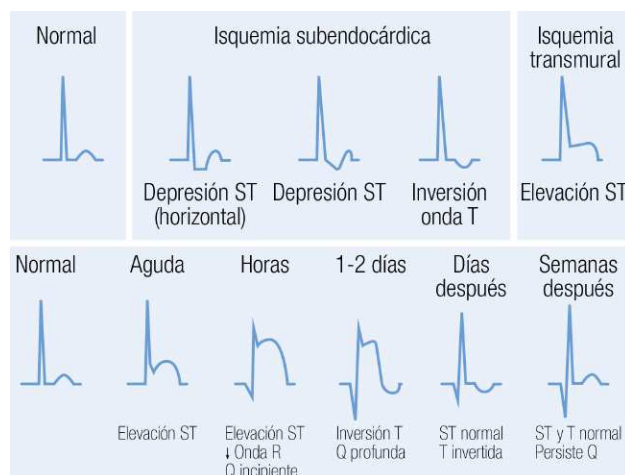


FIGURA 42-5

Cambios electrocardiográficos en el infarto agudo de miocardio a través del tiempo.

ejercicio extenuante, la circulación coronaria será incapaz de aumentar el flujo para satisfacer los requerimientos miocárdicos, provocando así isquemia. Este es el mecanismo de producción de la angina estable^{7-9,15-18} (v. más adelante).

Otro de los mecanismos es el espasmo vascular. Si bien no es un efecto directo del ateroma, se sabe que los ateromas aparecen en áreas de endotelio disfuncional que ha perdido su capacidad de vasodilatación, ya sea espontáneamente o bajo estímulos como el estrés físico, y puede presentar una fuerte vasoconstricción en algunas zonas, limitando así el flujo sanguíneo. Este mecanismo es el atribuido a la angina de Prinzmetal y a la angina microvascular.¹⁸

Por otro lado, el ateroma (más comúnmente una placa vulnerable) puede sufrir un cambio agudo en su estructura, que exponga sustancias trombogénicas subendoteliales, lo cual permitirá la formación de un trombo sobre la placa, que puede ocluir la luz vascular parcial o totalmente. El anterior es el principal mecanismo de producción de los síndromes isquémicos coronarios agudos.⁹

Los cambios agudos de la placa ateromatosa son básicamente dos: ruptura de la placa y erosión endotelial. La ruptura de la placa responsable del 70% de los SICA. Cuando se rompe o se fisura la capa fibrosa de la placa, se expone el núcleo necrótico, el cual contiene LDLm, factor tisular y fragmentos de colágeno, que son altamente trombogénicos. Inicialmente se van adhiriendo las plaquetas y, con su receptor IIb/IIIa, fijan el fibrinógeno y la fibrina, al tiempo que liberan su contenido como ADP, serotonina y tromboxano A₂. En un endotelio sano, dichos factores favorecerían la vasodilatación; sin embargo, al ser disfuncional el endotelio, provocan vasoconstricción. El trombo se empieza a formar en la superficie e interior de la placa, expandiéndola, para después crecer

hacia la luz vascular. En el caso de la erosión endotelial, responsable de casi la totalidad de los casos restantes de SICA, es más común en mujeres e hipertrigliceridemia. El mecanismo de la erosión endotelial está relacionado con la apoptosis de las células endoteliales por la inflamación y la secreción de MMP-14 por parte del endotelio estimulado por LDLm, la cual degrada colágeno de tipo IV, rompiendo así el anclaje del endotelio al colágeno subendotelial. Al tiempo que el endotelio sufre apoptosis, libera factor tisular, altamente procoagulante. Al quedar expuesto el colágeno subendotelial, las plaquetas comienzan a adherirse y comienza la trombogénesis.¹⁷

Dichas alteraciones de la estructura de la placa suceden debido a la inflamación local, que provoca debilitamiento de la cubierta fibrosa del ateroma. Cabe mencionar que no todas las rupturas o erosiones provocan síndromes coronarios agudos. En la mayoría de los casos, esos eventos suelen ser subclínicos, pero sí son un paso importante en el crecimiento de la placa hacia la luz vascular, pues el trombo puede crecer dentro de la placa y expandirla, o bien organizarse sobre la superficie luminal de la misma, estrechando la luz del vaso.¹⁷⁻¹⁹

El hecho de que el trombo se lise por completo, se organice y cause parcial estrechez de la luz vascular, o que obstruya por completo la arteria coronaria depende de factores locales y sistémicos, entre ellos, la capacidad trombogénica del contenido del ateroma, la cantidad de material trombogénico expuesto al flujo sanguíneo, la localización de la placa (más común en sitios de bifurcación), el ciclo circadiano, así como el estado procoagulante de la sangre, influenciado por drogas, tabaco, infecciones o comorbilidades, entre otros. Se considera que es necesario que coincida un estado procoagulante de la sangre y una trombogenicidad elevada del ateroma para que ocurra un evento coronario agudo. El trombo podría incluso expandirse y lisarse parcialmente durante un período prolongado de tiempo¹⁹ (v. apartado «Angina inestable»).

Equilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno

Cualquier alteración en el equilibrio entre aporte y demanda de oxígeno miocárdico, ya sea por una disminución en la presión de la perfusión debido a hipotensión, por una reducción del flujo debido a trombosis de la placa ateromatosa, embolismo o espasmo coronario, o por una demanda excesiva de oxígeno como en la tirotoxicosis o la estenosis aórtica, que nos lleve a una oxigenación inferior a la necesaria de los miocardiocitos producirá isquemia, definida como flujo sanguíneo inapropiado para la demanda de oxígeno y nutrientes del tejido, así como desecho de metabolitos, lo cual tendrá efectos inmediatos en el metabolismo celular y en la función del tejido, que repercuten en la función del órgano y con ello desequilibran la homeostasis de todo el organismo, causando signos y síntomas.¹

Efectos a nivel celular

En cuestión de 8 s de flujo arterial reducido, el metabolismo celular pasa de la glucólisis aerobia a la anaerobia. Ya que el metabolismo anaerobio aporta una cantidad reducida de ATP por cada molécula de glucosa consumida, rápidamente los depósitos de ATP, fosfocreatina, glucosa y glucógeno se agotan, acumulándose moléculas de ADP y fosfato inorgánico. El ADP es posteriormente degradado por la adenilato cinasa, liberando adenosina, la cual se difunde al espacio extracelular y, al ser un potente vasodilatador, actúa como un mecanismo de defensa que busca mejorar el flujo hacia la zona isquémica. Al reducirse la disponibilidad de ATP, las proteínas contráctiles no llevan a cabo su función, por lo que la contracción y la relajación celular, dependientes de ATP, se detienen en cuestión de segundos de isquemia. La bomba Na⁺, K⁺ dependiente de ATP tampoco puede llevar a cabo su función, por lo que se acumulan el Na⁺ y el agua en el espacio intracelular.¹⁸

Ante la carencia de oxígeno para la cadena transportadora de electrones en la mitocondria, esta se paraliza y se acumula el NADH, el mismo que causa inhibición por sustrato del ciclo de ácidos tricarboxílicos. Al haberse detenido este, el piruvato acumulado de la glucólisis se convierte en lactato, el cual se acumula y reduce el pH intracelular. Al verse incrementada la carga osmótica por los metabolitos acumulados (fosfato inorgánico, creatina, lactato y otros), la célula se edematiza y se vuelve más permeable a otros iones, como Na⁺ y Ca²⁺, lo cual vuelve más positivo el potencial de membrana en reposo de la célula.

Si la isquemia se prolonga el tiempo suficiente para causar daño irreversible, ocurre muerte celular o necrosis. Esta se lleva a cabo por diversos mecanismos, como la activación de caspasas, proteasas y fosfolipasas por la entrada de calcio a la célula, así como la liberación de proteínas proapoptóticas por parte de la mitocondria al ocurrir daño en la membrana mitocondrial por la entrada de calcio y formación de especies reactivas de oxígeno.¹⁸

Efectos a nivel de la función miocárdica

La disfunción, y la duración de esta, dependerán de la intensidad y duración de la isquemia, pudiendo tener el tejido varios desenlaces. Un miocardio que sufre un período isquémico breve puede recuperar su función contráctil completamente de manera rápida y sin ninguna repercusión, como ocurre en períodos de demanda excesiva con obstrucción importante de la luz coronaria (v. apartado «Angina estable»). Períodos más prolongados de isquemia aguda, transitoria y grave pueden culminar en un miocardio aturrido y tejido miocárdico con disfunción contráctil prolongada post-isquémica, a pesar de recuperar un flujo adecuado, estado que puede durar desde segundos a semanas, recuperando su función por completo eventualmente.

El «aturdimiento» miocárdico se ha atribuido a la acumulación de calcio en el espacio intracelular y radicales libres de oxígeno, convirtiéndolo prácticamente en una lesión por reperusión. Por otro lado, períodos sostenidos/prolongados de isquemia leve nos pueden dar un miocardio hibernante, tejido miocárdico con disfunción contráctil sostenida por flujo sanguíneo crónicamente reducido, el cual recibe suministro sanguíneo apenas suficiente para mantener la viabilidad del mismo, pero no para realizar su función de contracción. Esto sucede principalmente cuando existen obstrucciones coronarias importantes por ateromas.^{7,18}

El conjunto de alteraciones producidas por la isquemia son reversibles si el flujo sanguíneo se corrige a tiempo. Sin embargo, si la isquemia persiste, produce un daño irreversible que provoca la muerte de la célula, y ocurrirá un infarto del tejido, definido como necrosis por isquemia. Al haber necrosis, el contenido de los miocardiocitos comienza a liberarse a la sangre, entre ellos algunas proteínas importantes en la función contráctil, como las troponinas subunidad T y subunidad I (TnT, TnI), así como proteínas involucradas en el metabolismo energético del miocardio, como la creatina fosfoquinasa (CPK).^{9,18}

Efectos en el sistema de conducción

470

La conducción eléctrica en el corazón puede ser alterada por la isquemia mediante varios mecanismos: 1) la isquemia altera el potencial de membrana en reposo del miocardio y puede generar alteraciones en la conducción del impulso eléctrico, además de que el tejido isquémico podría generar impulsos por su cuenta; 2) la presencia de cicatrices fibrosas por infartos previos puede servir de base para arritmias por el mecanismo de reentrada, y 3) la necrosis de alguna porción del sistema de conducción puede provocar bloqueos auriculoventriculares y de rama, entre otros.^{1,9}

Los conjuntos de manifestaciones clínicas resultado de la isquemia miocárdica se han clasificado según su fisiopatología y tiempo de aparición en cardiopatía isquémica crónica y síndromes isquémicos coronarios agudos.⁹

Síndromes isquémicos coronarios agudos

Estos síndromes comparten un mecanismo fisiopatológico muy similar, pues todos ocurren a causa de la formación de un trombo sobre una placa ateromatosa. Dependiendo del grado de obstrucción y duración de la misma será la gravedad del daño que produzca, y con ello, la intensidad de los síntomas que se manifiesten. Debido a lo anterior, muchos de los síntomas se comparten, y su origen está en el mismo proceso fisiopatológico.⁷⁻⁹

Existen, en grado de gravedad ascendente, los siguientes síndromes: angina inestable, IAM sin elevación del segmento ST (IAMSEST) e IAM con elevación del segmento ST (IAMCEST).^{1,9}

Para diferenciar entre estas tres posibilidades y hacer un diagnóstico preciso se utilizan tres parámetros: cuadro clínico, electrocardiograma (ECG) y biomarcadores. La categorización más importante será mediante el ECG, que dividirá a los pacientes en dos grupos: los que presenten IAMCEST y los que tienen angina inestable/IAMSEST. La importancia de diferenciar entre estos dos grupos reside en el tipo de tratamiento que debe recibir cada uno.¹⁸

ANGINA ESTABLE

La angina estable, o angina de pecho, es una molestia en el pecho o áreas adyacentes causada por isquemia miocárdica. Por lo general se precipita por el esfuerzo y se asocia con una alteración en la función miocárdica. La descripción inicial de Heberden de *angor pectoris* (angina de pecho) como una sensación de «estrangulamiento y ansiedad» sigue siendo notablemente pertinente y aplicable para la angina estable. Otros verbos frecuentemente usados para describir esta queja incluyen: constreñir, sofocar, aplastar, oprimir y apretar. En otros pacientes, la calidad de la sensación es más vaga y se describe como una leve presión (como malestar), entumecimiento incómodo o una sensación de ardor. El sitio del malestar es generalmente retroesternal, pero la irradiación es común y generalmente ocurre bajo la superficie cubital del brazo izquierdo (también pueden estar involucrados el brazo derecho y las superficies externas de ambos brazos). Pueden producirse molestias epigástricas, por sí solas o en asociación con la presión en el pecho, que pueden confundirse con indigestión.

La incomodidad anginosa por encima de la mandíbula o por debajo del epigastrio es rara. Los equivalentes anginosos (es decir, los síntomas de isquemia miocárdica distintos de la angina), como disnea, desmayo, fatiga y eructos, son comunes, particularmente en mujeres y adultos mayores.

ANGINA INESTABLE

Este término se utiliza para describir un cuadro clínico con sensación de tipo angina, que se presenta con alguna de las siguientes características: 1) ocurre en reposo o con actividad física ordinaria y usualmente de larga duración (> 10 min); 2) se presenta como angina acelerada, refiriéndose a una angina estable que se presenta con mayor frecuencia, intensidad o duración que antes, o que aparece con significativamente menor esfuerzo, y 3) es una angina de reciente aparición (< 2 meses) e intensidad grave. La formación de un trombo sobre una placa lesionada, que puede ir creciendo y disminuyendo de tamaño durante meses, se ha identificado como el principal mecanismo de producción de la angina inestable. Sin embargo, un ateroma de crecimiento rápido por hemorragia interna, una obstrucción dinámica (espasmo vascular) y causas secundarias que reduzcan el aporte de oxígeno (hipotensión, anemia) o que aumenten la demanda (fiebre, taquicardia) pueden tener un papel en la aparición de la angina inestable.²⁰⁻²³

INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

Cuando la trombosis sobre una placa fisurada o erosionada se extiende y cubre la luz vascular de manera total o casi total, ocurre el infarto. La necrosis del miocardio aparece cuando la isquemia se prolonga por un período > 20 min. Los síntomas que provoca son producto de la isquemia miocárdica y son los mismos para el IAMSEST y el IAMCEST, e incluso algunos de ellos pueden presentarse en la angina inestable²³ (fig. 42-6).

La sensación de estrangulamiento y la distribución del mismo, así como el mecanismo detrás de tal distribución, son los mismos que los descritos en la angina estable. Sin embargo, es más frecuente que la persona describa

la sensación como «dolor» en el caso de IAM. Además, el dolor no se alivia con reposo ni con nitroglicerina.⁵

La disfunción sistólica producto del déficit de ATP causado por la isquemia se manifiesta de varias maneras. Si el área isquémica es amplia, se puede observar y palpar en la pared anterior del tórax, en el quinto espacio intercostal a nivel de la línea media clavicular, un **impulso apical discinético**, de ritmo e intensidad variables entre cada latido. Además, si el área afectada fue lo suficientemente grande para dañar el volumen sistólico, puede haber una sobrecarga de volumen en el ventrículo, aumentando el volumen telediastólico y produciendo un **tercer ruido (R3)**, el cual se produce durante la fase de llenado pasivo del ventrículo.¹

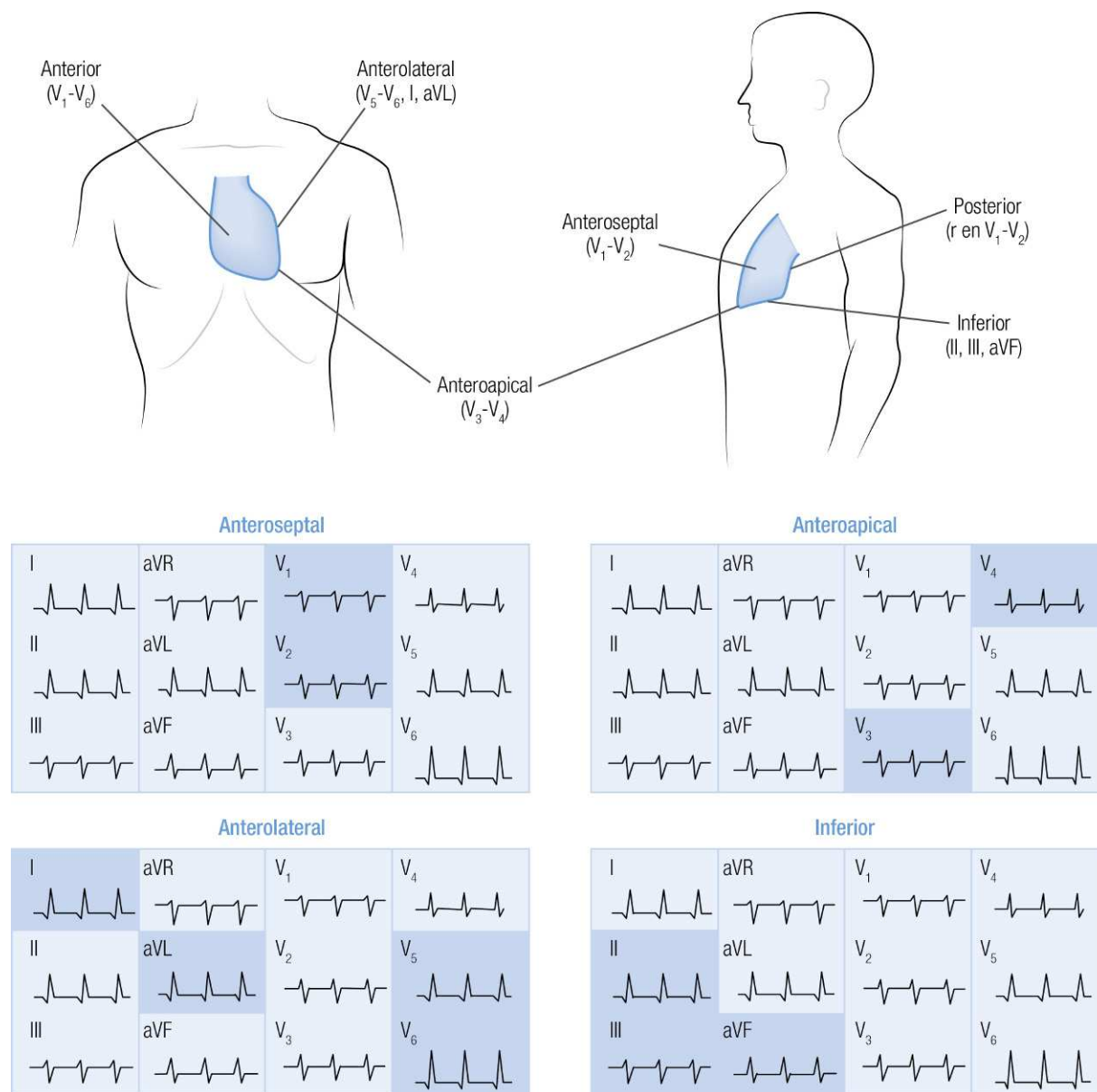


FIGURA 42-6

Cambios electrocardiográficos en el infarto agudo de miocardio según el área afectada.

La disfunción diastólica puede aparecer por la misma deficiencia de ATP. Por ello, cuando la aurícula se contrae y expulsa la sangre hacia el ventrículo poco distensible, se produce un **cuarto ruido** (R4). Otra alteración producida por la poca distensibilidad es un aumento de la presión intraventricular, que se transmite de forma retrógrada hacia la aurícula, y desde ahí hacia la vena pulmonar y hasta la vasculatura pulmonar en el caso del ventrículo izquierdo, hacia las venas cavas en el caso del ventrículo derecho.^{1,9}

La congestión e incremento de la presión hidrostática de los capilares pulmonares se manifiesta de dos formas: 1) **disnea**, y 2) **crepitantes**. La disnea es producto de la estimulación de los receptores J. Estos receptores, localizados en el intersticio pulmonar y alrededor de los capilares, son sensibles a la congestión capilar y a la irritación química. Al ser activados, provocan un aumento de la frecuencia respiratoria, lo que causa una «sensación incómoda de la respiración», o disnea. Adicionalmente, la presión hidrostática favorece la salida del líquido intravascular hacia el intersticio y el espacio alveolar. Durante la inspiración, cuando el aire distiende los alvéolos colapsados por líquido, se producen los sonidos reconocidos como «crepitantes», auscultables en las bases pulmonares. La presencia de líquido en el espacio alveolar agrava la disnea.²⁴

Cuando la disfunción se presenta en el ventrículo derecho, el aumento en la presión hidrostática del sistema venoso se manifiesta de múltiples maneras, incluyendo: distensión de la vena yugular, hepatomegalia y edema maleolar bilateral. El reflujo hepatoyugular es una maniobra que consiste en presionar el área donde se proyecta el hígado y observar la distensión de la vena yugular, con el fin de detectar ligeros aumentos de la presión hidrostática venosa.^{1,9}

En caso de que la isquemia afecte a los músculos papilares, la disfunción contráctil puede ocasionar insuficiencia mitral, permitiendo el reflujo de sangre del ventrículo a la aurícula durante la sístole, creando un sonido auscultable entre el primer y segundo ruidos cardíacos.⁹

Además de los síntomas ocasionados por la disfunción miocárdica, se presentan también los ocasionados por el sistema nervioso autónomo, los cuales varían según el

sitio del infarto. Cuando el infarto es de la pared lateral del ventrículo izquierdo, la disfunción sistólica es más pronunciada, y produce hipotensión. El descenso de la presión arterial es detectado por los barorreceptores, que, potenciados por el intenso dolor precordial, estimulan la respuesta del sistema nervioso simpático. Tal respuesta simpática es responsable de signos y síntomas como **taquicardia**, **hipertensión**, **piel fría y pegajosa** o **ansiedad**, entre otros. Cuando el infarto es en la cara posteroinferior del corazón, sitio donde nacen la mayor cantidad de aferentes parasimpáticas, es más probable que la respuesta autonómica sea del sistema nervioso parasimpático, manifestándose con **bradicardia** e **hipotensión**.²⁵

Electrocardiograma

El ECG es la herramienta principal para el diagnóstico de síndromes coronarios isquémicos. La isquemia produce alteraciones en la permeabilidad de la membrana celular, en la función de las bombas iónicas y en la actividad eléctrica del miocardio en general, que puede ser detectada mediante el ECG. Los cambios más importantes se observan en el segmento ST, la onda T y la onda Q (v. fig. 42-5).^{26,27}

La **tabla 42-1** muestra la correlación entre los cambios electrocardiográficos, la zona afectada y la arteria ocluida.

Durante la angina estable, la isquemia transitoria suele afectar especialmente al espacio subendocárdico, por ser el que se encuentra más alejado de las arterias epicárdicas y en el cual la presión ventricular disminuye mayormente el diámetro de los vasos que irrigan. En el ECG se manifiesta como una depresión del segmento ST o la presencia de onda T invertidas. Las derivaciones en las que aparecen los cambios de isquemia leve son poco útiles para la localización del tejido afectado. Estos cambios solamente aparecen durante el episodio anginoso, por lo que una persona en reposo podrá tener un ECG normal.²⁰

ANGINA INESTABLE

En el caso de angina inestable, los trazos electrocardiográficos suelen ser inespecíficos, y puede presentarse depresión del segmento ST, elevación transitoria del

TABLA 42-1 Localización de la zona infartada y arteria obstruida en el electrocardiograma

Zona afectada	Arteria ocluida	Derivaciones
Anteroseptal	ADA	V1-V4
Anterior extensa	ADA proximal a la primera rama diagonal	V2-V6
Anterolateral	ACx, rama marginal de la ACx, rama diagonal de la ADA	I, aVL, V5-V6
Inferior	ADP, ACD distal	II, III, aVF
Inferobasal/posterior	ACD, ACx	V7-V9
Ventrículo derecho	ACD proximal	V3R, V4R

ACD, arteria coronaria derecha; ACx, arteria circunfleja; ADA, arteria descendente anterior; ADP, arteria descendente posterior.

segmento ST y/o inversión de la onda T, aunque también puede ser completamente normal.²⁷

INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

Los cambios electrocardiográficos en el IAMCEST siguen una secuencia según el tiempo de evolución. El primer dato que aparece cuando inicia la isquemia son alteraciones de la onda T, usualmente ondas T simétricas hiperagudas, seguido inmediatamente de elevación del segmento ST. Lo anterior sucede en los primeros minutos desde el inicio del dolor. Los cambios en la onda T son indicativos de isquemia, mientras que la elevación del segmento ST es reflejo de daño miocárdico reversible en evolución. Aproximadamente 6 h después pueden aparecer ondas Q «patológicas», que indican necrosis del tejido. Dichas ondas, para considerarse «patológicas», deben tener una duración de 0,04 s y una profundidad > 25% de la onda R. El segmento ST se normaliza una vez que el evento agudo ha terminado. Tiempo después, la onda T puede invertirse y permanecer así durante semanas.²⁶

Troponinas

La Tn es un elemento fundamental en el aparato contráctil de las fibras musculares. Se compone de tres subunidades: TnT, TnI, y TnC, cada una de las cuales tiene funciones importantes en la contracción. Aunque se encuentra en fibras musculares en todo el cuerpo, las isoformas cardíacas (cTnT, cTnI y cTnC) son bastantes específicas y son el marcador preferido de IAM. Se detectan en el suero desde 3 h después del infarto, su pico máximo ronda entre las 18 y 36 h, y vuelven a niveles normales de 10 a 14 días después^{2,6,9} (fig. 42-7).

Las complicaciones que aparecen después de un IAM se deben principalmente a: 1) fallo en la función de bomba; 2) inflamación, y 3) alteraciones de la conducción eléctrica.

Fallo en la función de bomba

La disminución de contractilidad ventricular, ya sea por aturdimiento o por necrosis de una porción importante del ventrículo, afecta a la función de bomba. El volumen latido se verá disminuido y habrá hipotensión, y puede caer incluso a choque cardiogénico. La hipotensión puede agravar la isquemia cardíaca y disminuir en mayor proporción la contractilidad ventricular. También puede haber estasis sanguínea en el ventrículo, propiciando la formación de trombos y embolismo.^{1,2,9}

Inflamación

Inmediatamente después de la necrosis, se inicia un proceso de inflamación que se encarga de reparar el tejido en la medida posible. Durante tal proceso, en el que se retiran los detritos de las células necróticas,

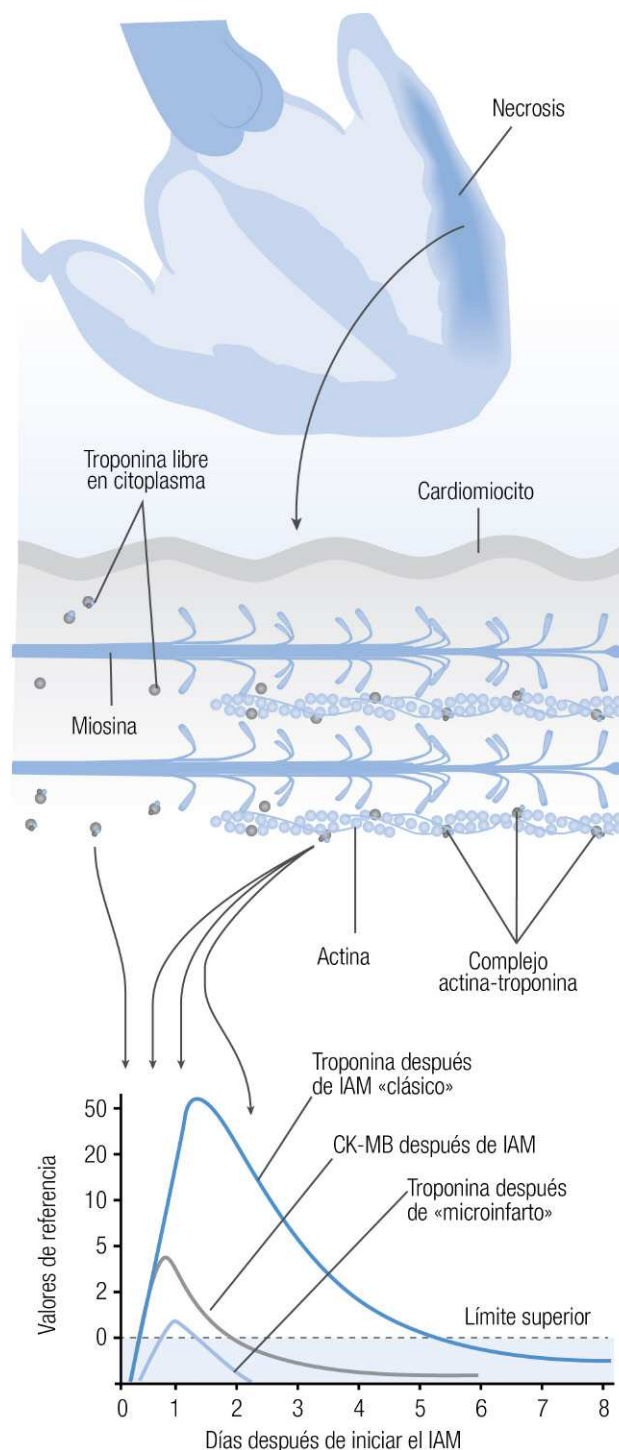


FIGURA 42-7

Biomarcadores en el infarto agudo de miocardio.

el miocardio puede debilitarse al punto de romperse, ya sea a través de pared libre, tabique interventricular o músculos papilares. Esto nos daría complicaciones como taponamiento cardíaco, insuficiencia cardíaca por comunicación interventricular y regurgitación mitral por ruptura del músculo papilar.²⁸

Adicionalmente, existe un fenómeno conocido como «síndrome Dressler», que se refiere a la pericarditis que ocurre semanas después del IAM. Se cree que la patogénesis radica en la inflamación adyacente de la pared ventricular donde hubo necrosis.

Alteraciones de la conducción eléctrica

La liberación de múltiples sustancias desde el tejido isquémico, la respuesta autonómica al infarto, la cicatriz fibrosa postinfarto y la isquemia de partes importantes del sistema de conducción son factores que predisponen a la aparición de arritmias. Estas pueden ser arritmias supraventriculares, bloqueos de conducción y arritmias ventriculares. La más peligrosa de ellas es la fibrilación ventricular, que suele ser causa de muerte súbita.^{29,30}

RESUMEN

El término «SICA» se refiere a un conjunto de trastornos del músculo cardíaco producidos por un desequilibrio entre el aporte de oxígeno por el FSC y la demanda por parte del miocardio. Cualquier alteración que produzca un déficit franco o relativo del oxígeno que llega a los miocitos producirá efectos a nivel celular, a nivel de la función de bomba del corazón y en su actividad eléctrica. Genera por la isquemia miocárdica de forma progresiva angina estable y/o angina inestable (inversión de la onda T en el ECG), infarto (subepicárdico, transmural, SEST, CEST, onda Q).

La diferencia clínica entre angina estable e inestable es el tiempo que tarda en desaparecer el dolor: ≤ 5 min, angina estable; > 5 , angina inestable. La disnea es de pequeños esfuerzos en el caso de la angina inestable, mientras que la angina estable solo aparece con grandes esfuerzos.

El IAM se acompaña además del dolor opresivo retroesternal, que en diabéticos de larga evolución puede ser silente, de signos autonómicos, adrenérgicos, como sudoración profusa y taquicardia, o colinérgicos, como náusea, vómito y constipación.

El ECG es un importante recurso para evaluar la actividad eléctrica del corazón y determinar el área anatómica afectada del miocardio y deducir la arteria afectada. Los marcadores serológicos son importantes en la evaluación de un paciente con SICA: la Tnl es muy específica y tiene significado en la forma aguda o en caso de reinfarcto; aparece en las primeras horas del IAM, pero persiste su elevación hasta durante 14 días. La creatina cinasa (CK) es un marcador inespecífico, pues también se eleva en caso de lesión musculoesquelética. La CK-MB es un poco más específica que la CK, pero su elevación sucede hasta después de las primeras 6 h, por lo que no es un parámetro útil en las fases iniciales del IAM.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 68 años con antecedentes de diabetes mellitus de tipo 2 (DM2) e hipertensión arterial sistémica (HAS), ambas de 20 años de evolución, e hiperlipidemia con IMC de 32. Inicia en las 48 h previas con sensación de opresión retroesternal y dificultad para respirar con un mínimo esfuerzo que cede en 5 min de reposo. Dos días después (hace 6 h) refiere dolor precordial intenso, con sensación de que le aplastaran el tórax y muerte inminente, con irradiación al brazo izquierdo, así como sudoración profusa que no cede con reposo. En la exploración sus signos vitales son: presión arterial, 105/70 mmHg; frecuencia cardíaca, 100 latidos/min; frecuencia respiratoria, 22 respiraciones/min, y temperatura, 36,5 °C. Se encuentra alerta y ansioso, con ingurgitación yugular, ruidos cardíacos disminuidos, estertores bibasales, ligera hepatomegalia y edema de tobillos. Sus exámenes muestran: hemoglobina, 14 g/l; leucocitos, 12.500; plaquetas, 390.000; glucemia, 230 mg/dl; sodio, 138 mEq/l; potasio, 3,9 mEq/l; creatinina, 1,4 mg/dl; enzimas cardíacas: CK total, 350 UI; CK-MB, 20 UI; Tnl, 1.320 ng, y el ECG que se muestra en la figura 42-8.

Este paciente presenta los siguientes factores de riesgo para SICA: varón, edad (68 años), DM2, HAS, síndrome metabólico y obesidad. Sus primeros síntomas hablan de probable ruptura de la placa ateromatosa y formación de trombo en la arteria coronaria asociada a vasoespasmos y mayor requerimiento de oxígeno (disnea de pequeños esfuerzos, sensación de opresión retroesternal y mejoría con reposo), que, al mejorar en 5 min de reposo, nos hace pensar en angina estable. Sin embargo, hay progresión del trombo hasta que ocluye la arteria coronaria, que se manifiesta como dolor precordial opresivo intenso y sensación de muerte inminente, descarga adrenérgica manifestada por la sudoración profusa. El hecho de que no desaparezca el dolor con el reposo habla de la gravedad de la isquemia.

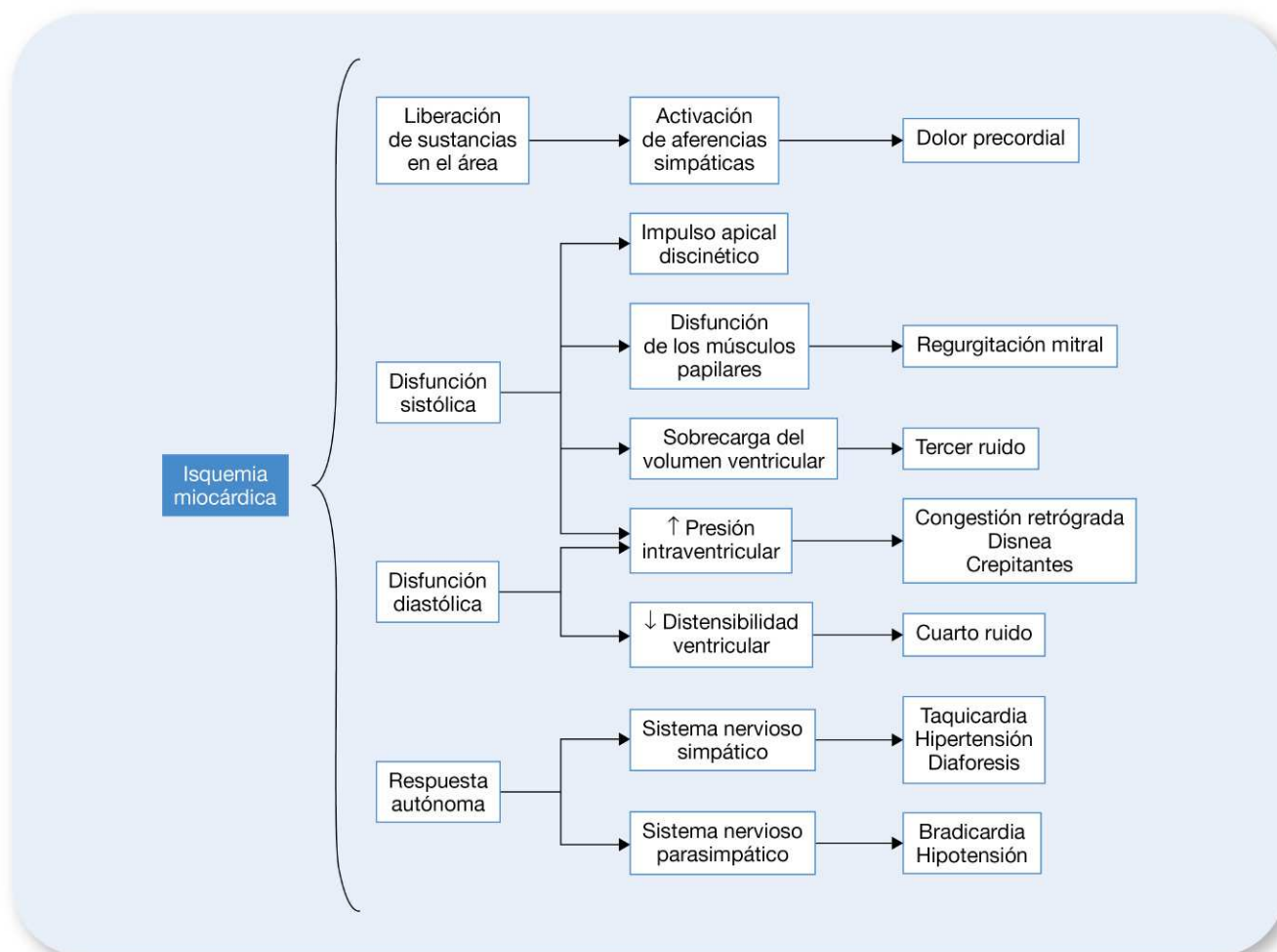
La ingurgitación yugular, los estertores y el edema tibial hacen suponer la existencia de disfunción miocárdica.

Los datos de laboratorio importantes para pensar en SICA son leucocitosis, elevación de CK, CK-MB y, sobre todo, Tnl. Lo anterior, aunado a los datos electrocardiográficos, es fundamental para aseverar la presencia de SICA.



FIGURA 42-8

Electrocardiograma del paciente.



MAPA CONCEPTUAL

Fisiopatología de los síndromes isquémicos coronarios agudos (SICA).

Bibliografía

- Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow R, editors. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 10.^a ed. Filadelfia: Elsevier Saunders; 2012.
- Pandey R, Gupta NK, Wander GS. Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. J Assoc Physicians India 2011;59(Suppl.):8-13.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third Universal Definition of Myocardial Infarction. Eur Heart J 2012;33(20):2551-67.
- Hong MK, Herzog E. Acute Coronary Syndrome: Multidisciplinary and Pathway-Based Approach. Nueva York: Springer; 2008.
- Rosen SD. From Heart to Brain: The Genesis and Processing of Cardiac Pain. Can J Cardiol 2012;28:S7-S19.
- Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. Heart 2000;83(3):361-6.
- Burke AP, Virmani R. Pathophysiology of acute myocardial infarction. Med Clin North Am 2007;91(4):553-72.
- Libby P, Theroux P. Pathophysiology of Coronary Artery Disease. Circulation 2005;111:3481-8.
- Libby P. Mechanisms of Acute Coronary Syndromes and Their Implications for Therapy. N Engl J Med 2013;368(21):2004-13.
- Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A Definition of Advanced Types of Atherosclerotic Lesions and a Histological Classification of Atherosclerosis. Circulation 1995;92:1355-74.
- Hansson GK. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. N Engl J Med 2005;352:1685-95.
- Altman R. Risk factors in coronary atherosclerosis athero-inflammation: the meeting point. Thromb J 2003;1(1):4.
- Singh RB, Mengi SA, Xu YJ, Arneja AS, Dhalla NS. Pathogenesis of atherosclerosis: A multifactorial process. Exp Clin Cardiol 2002;7(1):40-53.
- Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis Pathophysiology and the Role of Novel Risk Factors: A Clinicobiochemical Perspective. Angiology 2007;58:513-22.
- Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of Endothelial Function for the Clinical Cardiologist. Circulation 2002;105(2):546-9.
- Deanfield JE, Halcox PJ, Rebelink TJ. Endothelial Function and Dysfunction: Testing and Clinical Relevance. Circulation 2007;115(10):1285-95.
- Hirase T, Node K. Endothelial dysfunction as a cellular mechanism for vascular failure. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2012;302(3):H499-505.
- Cimmino G, Conte S, Morello A, et al. The complex puzzle underlying the pathophysiology of acute coronary syndromes: from molecular basis to clinical manifestations. Expert Rev Cardiovasc Ther 2012;10(12):1533-43.
- Sakakura K, Nakano M, Otsuka F, Ladich E, Kolodgie FD, Virmani R. Pathophysiology of Atherosclerosis Plaque Progression. Heart Lung Circ 2013;22(6):399-411.

20. Chierchia SL, Fragasso G. Angina with normal coronary arteries: diagnosis, pathophysiology and treatment. *Eur Heart J* 1996;17:14-9.
21. Braunwald E. Unstable Angina: An Etiologic Approach to Management. *Circulation* 1998;98(21):2219-22.
22. Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation* 1989;80(2):410-4.
23. Arbab-Zadeh A, Nakano M, Virmani R, Fuster V. Acute Coronary Events. *Circulation* 2012;125:1147-56.
24. American Thoracic Society. Dyspnea: Mechanisms, Assessment, and Management: A consensus Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:321-40.
25. Burki NK, Lee LY. Mechanisms of Dyspnea. *Chest* 2010;138(5):1196-201.
26. Birnbaum Y, Drew BJ. The electrocardiogram in ST elevation acute myocardial infarction: correlation with coronary anatomy and prognosis. *Postgrad Med J* 2003;79:490-504.
27. Zimetbaum PJ, Josephson ME. Use of the Electrocardiogram in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2003;348:933-40.
28. Libby P. History of Discovery: Inflammation in Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32(9):2045-51.
29. Prinzmetal M, Kennamer R, Merliss R, Eada T, Bor N. Angina Pectoris I. A Variant Form of Angina Pectoris: Preliminary report. *Am J Med* 1959;27:375-88.
30. Keller B, Lemberg L. Prinzmetal's Angina. *Am J Crit Care* 2004;13(4):350-4.

Trastornos de la circulación

Mario Dvorkin

INTRODUCCIÓN

El sistema circulatorio juega un papel clave en el mantenimiento de la homeostasis del medio interno, ya que la oferta de oxígeno (O_2) hacia los tejidos para la resíntesis del ATP celular es crítica para el mantenimiento de la estructura y la función tisulares. La microcirculación (capilares y vénulas) es la encargada del intercambio entre los tejidos, la sangre y el medio externo mediante el flujo difusivo de nutrientes y gases entre los mismos. Este flujo difusivo requiere, a su vez, del aporte de un flujo convectivo generado por la actividad cardíaca (gasto cardíaco) (fig. 43-1).

El sistema cardiovascular está compuesto por dos circuitos en serie: el sistémico y el pulmonar, cada uno de ellos formado por un reservorio sanguíneo (venas y aurículas), una bomba muscular (ventrículos), que genera la presión necesaria para lograr el flujo (gasto cardíaco), un sistema de conductos (resistores), que comprende las arterias y arteriolas que distribuyen el flujo a los tejidos y permiten regular la presión arterial, un sistema de intercambio (microcirculación), y un sistema de drenaje del intravascular (sistema venoso) y del intersticial (linfático), que funciona a su vez como el reservorio del corazón derecho.¹

La fisiología normal de este sistema depende de la adecuada interacción entre la bomba cardíaca, la arquitectura de los vasos, la fase líquida (sangre) y el endotelio vascular. El trabajo cardíaco y la arquitectura de la pared vascular regulan las variables hemodinámicas que, junto con las propiedades de la sangre, determinan el tipo de flujo. La interacción del flujo con el endotelio y los elementos formes de la sangre resulta fundamental para mantener el delicado equilibrio que implica contener y evitar la fuga de sangre del sistema y mantenerla en forma de fluido y favorecer su circulación. La naturaleza parece privilegiar el primero de estos estados por la presencia de sistemas redundantes de vasoconstricción, hemostasia y reparación sobre los de antiagregación y fibrinólisis.²

Las alteraciones del sistema circulatorio pueden provocar, por lo tanto, la pérdida de sangre del sistema o la disminución o ausencia de perfusión, que llevan a trastornos en la oferta de O_2 y acumulación de desechos peligrosos.

CONCEPTO

En este capítulo trataremos las bases fisiopatológicas que permiten interpretar las alteraciones del sistema vascular, tanto en el sector arterial (grandes vasos, arterias y microcirculación) como en el sistema venoso, y que incluyen las alteraciones del flujo sanguíneo (trastornos de la regulación, hiperemia e isquemia), de la pared vascular (oclusión por embolia, trombosis, inflamación y dilatación aneurismática) y de la hemostasia (trombofilia, coagulopatías).

BASES ANATOMOFISIOLÓGICAS

En la figura 43-2 se observan las características histológicas de los diferentes componentes del sistema vascular que influyen en las variables hemodinámicas, de las cuales la fundamental es el flujo sanguíneo.³

477

Flujo sanguíneo

La sangre, en condiciones normales, circula con flujo laminar^{1,3,4} y, al ser un fluido viscoso, se desplaza en capas sucesivas con diferente velocidad y perfil parabólico. En estas condiciones, y considerando tubos cilíndricos y rígidos y para un fluido newtoniano (es decir, en el que la viscosidad es independiente del *shear stress* [esfuerzo cortante/tensión de cizallamiento]), el flujo está determinado por la ley de Poiseuille, cuya ecuación es:

$$\text{Flujo} = P_1 - P_2 \times \pi \times r^4 / 8\eta l$$

donde P_1 representa la presión proximal; P_2 , la presión distal; η , la viscosidad del fluido; l , la longitud del conductor, y r , su radio. La diferencia de presión es la fuerza que impulsa la sangre, y el resto de la ecuación determina la conductancia; o su inversa, lo que se opone al flujo, es decir, la resistencia^{1,3,4} (fig. 43-3):

$$R = 8\eta \times l / r^4$$

Como vemos, la resistencia varía según las características del contenido (viscosidad de la sangre) y del conductor (longitud y radio de los vasos). El radio vascular resulta el componente de mayor importancia, debido a que se

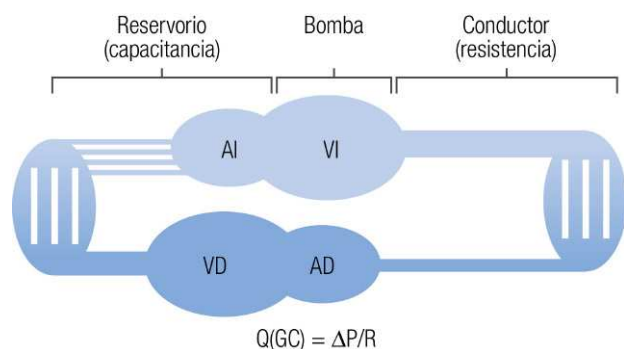


FIGURA 43-1

Esquema del sistema circulatorio con sus dos circuitos: mayor o sistémico y menor o pulmonar. Cada circuito posee un reservorio de volumen (capacitor), una bomba que genera presión y un conductor (o resistor) por el cual se genera el flujo sanguíneo.

encuentra elevado a la cuarta potencia. Considerando la resistencia como la inversa de la conductancia, podemos expresar la ecuación $F = \Delta P/R$, que es la forma hidráulica de la ley de Ohm.

Es decir, que el flujo convectivo está determinado por la presión generada durante el trabajo cardíaco y la resistencia que ofrecen los vasos al mismo. El sector vascular con menor radio es el que presentará mayor resistencia. Para el circuito sistémico, esta resistencia se verifica a nivel de las arteriolas.

Flujo laminar frente a flujo turbulento

En el caso de que el flujo no sea laminar, la resistencia se aparta de la ley de Poiseuille. El número de Reynolds señala las condiciones de pasaje al flujo turbulento:

$$Re = D \times \delta \times v / \eta$$

donde η es la viscosidad; δ , la densidad; D , el diámetro del vaso, y v , la velocidad media de la sangre.

Como vemos, a mayor velocidad y diámetro del vaso y a menor viscosidad, mayor será el número. Valores por encima de 2.000 pueden provocar el paso de flujo laminar al turbulento. En condiciones normales, el sistema circulatorio posee un número menor al crítico (excepto tal vez en las grandes arterias por su alta velocidad y diámetro); sin embargo, en condiciones de baja viscosidad, como la anemia, de aumento de la velocidad de flujo (como en las obstrucciones arteriales) o de aumento importante del diámetro (como en los aneurismas), el flujo puede volverse turbulento, generando vórtices que aumentan la resistencia, favorecen la coagulación y provocan sonidos auscultables (soplos) (fig. 43-4).

En la microcirculación, las condiciones de flujo dependen en mayor medida de la reología sanguínea y del estado de la pared capilar.^{5,6}

	Arterias	Arteriolas	Capilares	Venulas	Venas
Área (cm ²)	2,25	20/40	2500	250/80	9
Velocidad (cm/seg)	40	10	0,1	0,3-5	10
Volumen sanguíneo (ml)	100	500	300	1500	250
Estructura	Elastina y colágeno	Músculo liso (ML)	Endotelio	Escaso ML	Adventicia
Función	Retracción elástica	Resistencia	Intercambio	Capacitancia	Capacitancia

FIGURA 43-2

Relación entre la estructura de cada segmento del sistema vascular y las variables hemodinámicas. Obsérvese la relación entre diámetro, espesor, presión y tensión, y también entre área de sección y velocidad.

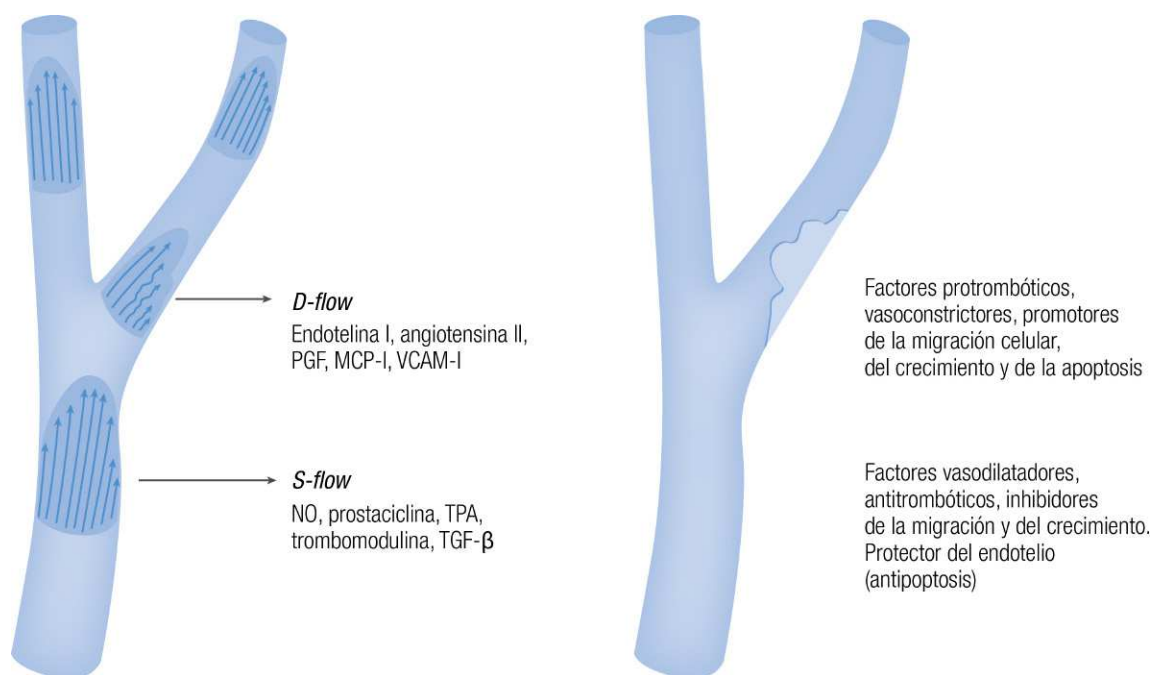
Reología sanguínea

La sangre, a pesar de su complejidad, se comporta como un fluido newtoniano, es decir, un fluido cuya viscosidad no varía con las fuerzas tangenciales (*shear stress*), sino solo con la temperatura. El hematocrito debe llegar a valores muy altos (60%) para que la viscosidad aumente lo suficiente como para aumentar la resistencia.⁷ Sin embargo, a medida que el diámetro de la arterias va disminuyendo, los glóbulos rojos tienden a concentrarse en la capa de mayor velocidad, es decir, en el centro de la corriente, lo que reduce la viscosidad efectiva o aparente, ya que la capa en contacto con la pared vascular es solo plasma y el hematocrito, en consecuencia, es más bajo cerca de la pared (efecto Farhaeus)^{1,4,7} (fig. 43-5).

En los capilares donde el radio es menor que el de los eritrocitos, estos tienden a disponerse en fila (*rouleaux*), dejando una capa de plasma en contacto con el endotelio. Esta disposición espacial permite reducir la viscosidad efectiva reduciendo así la resistencia capilar (efecto Farhaeus-Lindquist).⁶ Este efecto es dependiente de la flexibilidad de los eritrocitos, *shear stress* elevados y concentraciones no muy altas de proteínas que podrían agregar a los eritrocitos entre sí, como el fibrinógeno plasmático. Por lo tanto, en la microcirculación, alteraciones menores del hematocrito o aumento en la adhesividad globular (pila de monedas) o de la pared endotelial pueden alterar el flujo, ya que la sangre tiende a comportarse en forma no newtoniana ante un *shear stress* bajo.^{6,7}

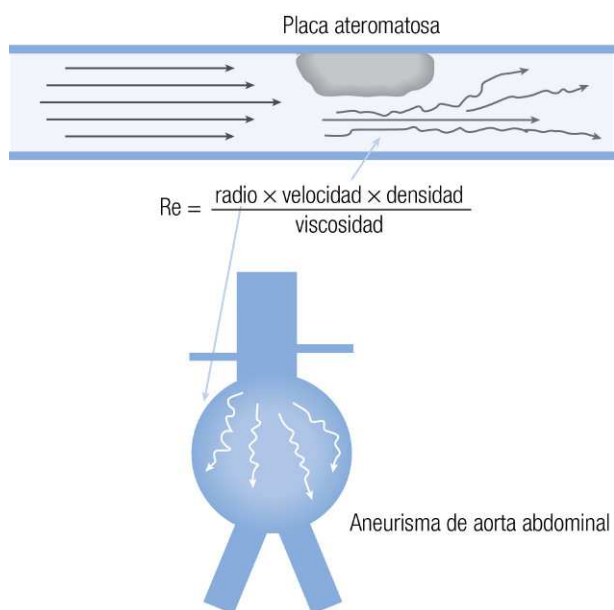
Efecto del flujo y la presión sobre los vasos

Los vasos arteriales están sometidos a estrés, que podemos resumir en tres componentes: 1) presión lateral de la sangre sobre los mismos; 2) fuerza de rozamiento o cizallamiento (*shear stress*) generado por el flujo, y 3) distensión concéntrica (estrés parietal), producto de la actividad cíclica cardíaca² (fig. 43-6).

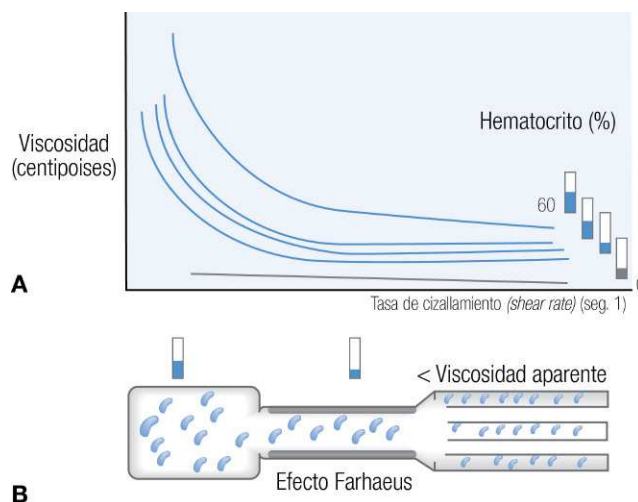
**FIGURA 43-3**

Flujo laminar. La sangre circula con un perfil parabólico determinado, por capas adyacentes de velocidades progresivamente mayores hacia el centro del vaso. En los sitios de bifurcación, dicho patrón se altera, provocando turbulencias. Dichas alteraciones del flujo provocan cambios en el endotelio tanto funcionales (liberación de factores paracrinós) como estructurales (orientación y polaridad celular, cambios fenotípicos), que pueden favorecer el desarrollo de placas de ateroma, como, por ejemplo, en la bifurcación carotídea.

479

**FIGURA 43-4**

Flujo turbulento. En condiciones normales solo se evidencia flujo turbulento en la aorta ascendente. Sin embargo, en circunstancias donde los vasos se estrechan (como en la aterosclerosis) o se dilatan (como en los aneurismas), las condiciones hemodinámicas determinan un número de Reynolds mayor de 2.000 y flujo turbulento. En condiciones de flujo turbulento, la resistencia vascular aumenta de forma significativa y la turbulencia provoca ruido palpable y auscultable (frémito y soplo).

**FIGURA 43-5**

A. Gráfico que muestra la relación entre la viscosidad sanguínea medida por el hematocrito y el *shear stress*. Obsérvese que con un hematocrito del 60% la viscosidad aumenta de forma importante. **B.** Flujo en la microcirculación. En los vasos de pequeño diámetro (arteriolas), los eritrocitos se disponen en el centro de la corriente, disminuyendo el hematocrito a medida que nos acercamos a la pared vascular (efecto Farhaeus). La disminución de la viscosidad aparente reduce la resistencia.

PARTE 3

Fisiopatología de los síndromes más comunes

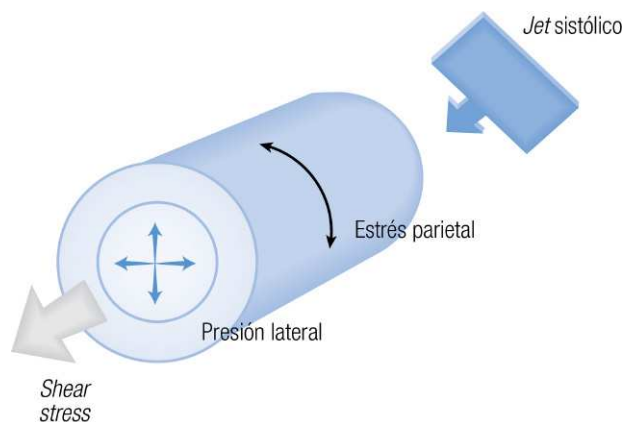


FIGURA 43-6

Efecto del trabajo cardíaco sobre los vasos.

Teorema de Bernoulli

En la [figura 43-7](#) vemos que la energía total del fluido que circula por el sistema es la suma de tres componentes: la energía cinética (E_c), la energía potencial volumétrica (presión lateral) y la potencial gravitatoria dada por la diferencia de altura de los diferentes componentes del sistema. La sección más alta presenta un menor componente de presión lateral, mientras que el sector declive muestra lo contrario. Por otro lado, los cambios de velocidad de la sangre, al aumentar la E_c , provocarán cambios proporcionales en la presión lateral (v. más adelante). El aumento de E_c aumentará el *shear stress* (más adelante se comentan las implicancias fisiopatológicas de ello), mientras que el aumento de la presión lateral determina el radio del vaso y, por lo tanto, su resistencia y volumen de sangre que almacena.⁴

Ley de LaPlace

En un cilindro, la relación entre la presión y la tensión parietal adopta la forma $P = T/r$.

Es decir, que la tensión desarrollada en la pared del vaso (que tendería a desgarrarla eventualmente) aumenta con la presión y disminuye con el radio. De esta forma, la aorta, con una presión similar a la de las arterias de distribución, soporta más tensión que las arterias más pequeñas ([fig. 43-8](#)).

Como las arterias tienen un espesor considerable, debería considerarse mejor el estrés parietal, es decir, la fuerza sobre la unidad de área en lugar de la longitud. El estrés parietal es menor cuanto más espesor tenga el vaso:

$$T = P \times r \rightarrow \sigma = P \times r / \text{espesor}$$

La gran resistencia arteriolar determina una importante caída de la presión corriente abajo de las arteriolas, lo que somete a los capilares a una presión mucho más baja (30 mmHg). El escaso diámetro de estos (alrededor de siete micrones) determina una tensión mucho más baja que en las venas, con una presión similar.

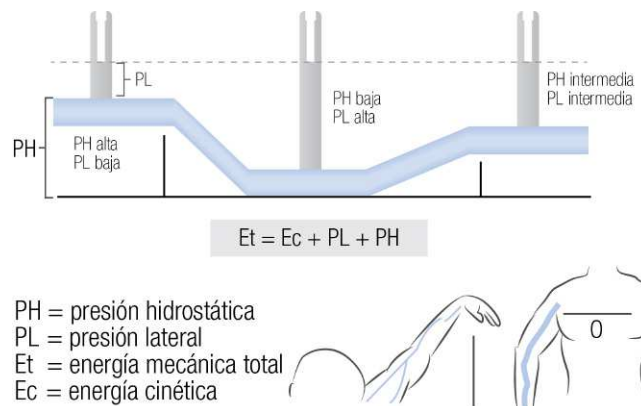
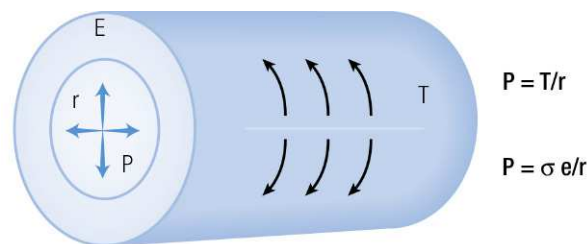


FIGURA 43-7

Teorema de Bernoulli.



Aorta PAM = 100 mmHg $r = 1,3$ cm Tensión = $1,7 \times 10^5$ dyn/cm $e = ++$
Capilares PAM = 30 mmHg $r = 8$ η Tensión = 16 dyn/cm $e = -$

FIGURA 43-8

Ley de LaPlace.

A diferencia de los tubos rígidos, los vasos sanguíneos presentan distensibilidad, propiedad que modifica el radio según los cambios de presión transmural (presión intravascular-extravascular). El aumento de presión en el sistema provoca cambios diferentes en las distintas partes del sistema variando su radio y su capacidad de almacenamiento (v. [fig. 43-2](#)).

Flujo pulsátil

La estructura distensible de la pared aórtica amortigua la presión generada por el *jet* sistólico del ventrículo almacenando parte de la energía que será devuelta en el retroceso elástico durante la diástole (efecto Windkessel). Además, la onda de perturbación generada en la pared y el contenido aórtico viaja en forma anterógrada a una velocidad mayor que la de la sangre (4 m/s) y, al rebotar en las bifurcaciones (especialmente las ilíacas), retorna como una onda de refuerzo diastólica en la aorta proximal. Estos dos mecanismos impiden el descenso marcado de la presión diastólica que resulta clave para la perfusión coronaria izquierda. En las arterias de distribución, la pared es menos distensible, el radio es menor y la onda de rebote llega en el pico sistólico determinando una mayor presión sistólica que la aorta y una menor pre-

sión diastólica. A partir de las arteriolas, las diferencias sistólicas y diastólicas se reducen de forma importante, aportando al lecho microvascular un flujo prácticamente continuo a una presión de 30 mmHg (fig. 43-9).

Las diferencias de velocidad, presión y régimen de flujo en las diferentes secciones provocan cambios en la geometría de los vasos y en especial en el *shear stress* sobre la pared. Como veremos más adelante, esto tiene especial importancia sobre las lesiones endoteliales.

Equilibrio de Starling

La presión lateral en el extremo arterial del capilar (32 mmHg) es mayor que la presión del intersticio (3 mmHg) y que la presión oncótica (28 mmHg), filtrando el plasma al líquido intersticial. En el extremo distal del capilar, la reducción de la presión lateral sumada al aumento de la presión oncótica intracapilar revierte el proceso con reabsorción del líquido intersticial. Las variaciones de presión lateral y oncótica junto con alteraciones del flujo linfático pueden generar el aumento de líquido intersticial (edema), que de forma local o general acompaña a muchos trastornos del sistema circulatorio (fig. 43-10).

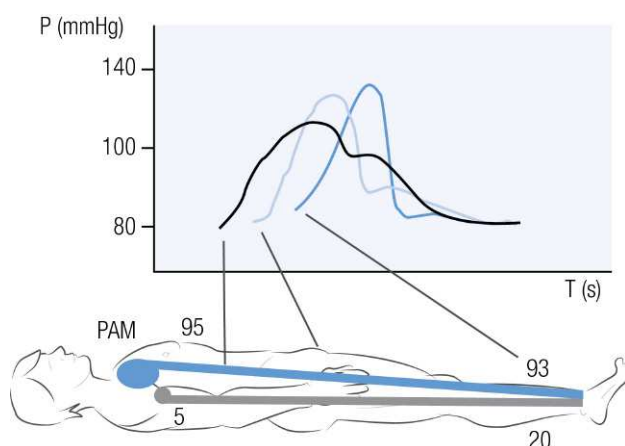


FIGURA 43-9
Curvas de presión en diferentes segmentos arteriales.

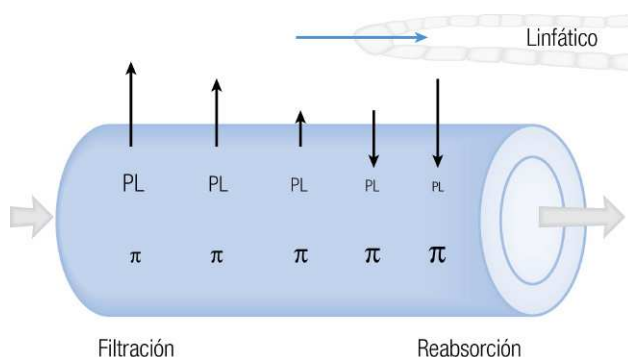


FIGURA 43-10
Equilibrio de Starling en el lecho capilar.

Regulación del flujo sanguíneo

El control de la circulación sistémica es complejo e involucra a varios sistemas de control paralelo y redundante. Encontramos así un control sistémico o neural que se ajusta según parámetros globales como la presión arterial o la perfusión cerebral, uno regional o local que depende de señales periféricas, como el flujo tisular, y un mecanismo de autorregulación que ajusta la respuesta contráctil del músculo ante las variaciones de presión arterial o del metabolismo celular. La autorregulación utiliza generalmente mecanismos miogénicos, mientras que la respuesta vasomotora generada por el sistema nervioso lo hace a través de neurohormonas (α_1 -adrenérgicos, angiotensina II, vasopresina, dopamina). La respuesta metabólica local es mediada por productos de acumulación (CO_2 , lactato, K^+ , H^+ , pH) o mediadores paracrin (adenosina, histamina, prostaglandinas, óxido nítrico [NO], endotelinas). Por ejemplo, el gasto cardíaco en reposo se distribuye de acuerdo con la resistencia de las arteriolas de cada tejido. El músculo esquelético inactivo recibe poco flujo por la vasoconstricción simpática (α_1). Durante el ejercicio, el incremento de metabolitos y mediadores locales puede desacoplar el control del sistema nervioso central y generar vasodilatación en estos músculos activos³ (fig. 43-11).

FISIOPATOLOGÍA

Para comprender las alteraciones del sistema vascular debemos interpretar el efecto de los trastornos del flujo, los trastornos de la pared (y la interacción con la sangre) y las alteraciones en la regulación del tono vascular (fig. 43-12), cuyas manifestaciones dependen de su localización y mecanismo fisiopatológico (tablas 43-1 y 43-2).

Hiperemia

La vasodilatación de un tejido aumenta la cantidad de flujo al mismo por disminución de la resistencia. La **hiperemia fisiológica** es la respuesta vascular con aumento del flujo tisular por disminución de la resistencia arterial controlada por el sistema nervioso autónomo (disminución de estimulación α_1 o aumento de β_2) o factores humorales (histamina, acetilcolina, serotonina). Por ejemplo, el músculo esquelético en ejercicio, la piel en condiciones de aumento de la temperatura corporal o las vísceras durante la digestión. Fuera de estas situaciones normales, la hiperemia se considera **patológica**. La causa más común de hiperemia patológica aguda es la respuesta inflamatoria provocada por mediadores como las prostaglandinas, las cininas, la histamina o el NO. Cuando estos cuadros superan la escala local, como en la sepsis o en la degranulación masiva de mastocitos por un cuadro alérgico grave, se produce una vasodilatación sistémica capaz de llevar al colapso vascular (choque séptico o choque anafiláctico), como sucede en el choque espinal o vasovagal. Por la ley de Poiseuille, la disminución importante de la resistencia con un flujo fijo determina la reducción de la presión arterial en forma notable. Después de

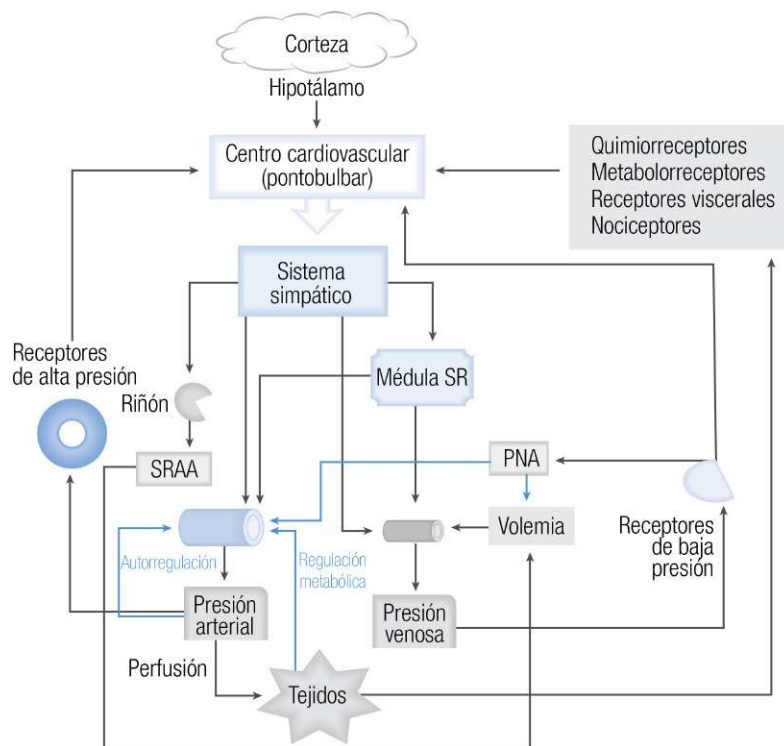


FIGURA 43-11

Mecanismos de regulación del tono vascular. (Adaptado de Birnstingl M, ed. *Tutorials in Postgraduate Medicine. Peripheral Vascular Surgery*. Londres: Heinemann; 1973.)

482

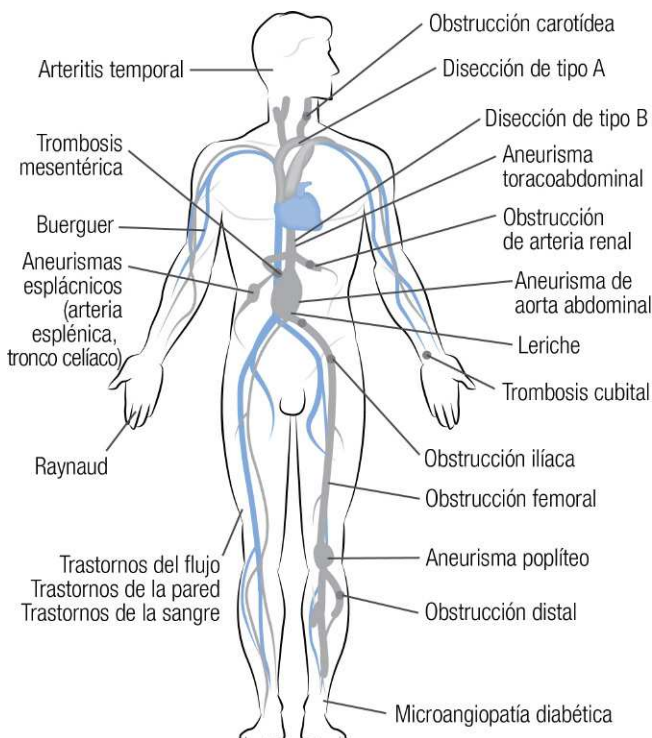


FIGURA 43-12

Alteraciones vasculares periféricas.

un episodio isquémico transitorio puede evidenciarse una hiperemia, que se produce como consecuencia de la acumulación de mediadores durante la fase isquémica, que se denomina «hiperemia reactiva». Si colocamos un manguito de presión en uno de nuestros brazos y lo inflamos, observaremos una congestión venosa por compresión y, después de un período de isquemia, al soltar el manguito podemos ver la hiperemia reactiva. Por otro lado, la falta de drenaje venoso por bloqueo o aumento de la presión venosa determina una mayor distensión venosa y edema tisular, que se denomina «congestión».

Síndrome compartimental

Tanto la hiperemia como la congestión al aumentar la cantidad de líquido intersticial pueden generar presiones importantes de forma aguda en compartimentos poco elásticos (musculares en los miembros, el pericardio e incluso el abdominal). El aumento de presión compartimental puede comprimir los vasos (primero los venosos y luego los arteriales), generando isquemia secundaria.

Isquemia

La oclusión de un vaso arterial, ya sea por vasoespasmo, émbolo, trombo, disección o una placa de ateroma, produce déficit de aporte de flujo sanguíneo que ocasiona hipoxia tisular por disminución del aporte de O_2 aso-

TABLA 43-1 Cuadro clínico, causas, mecanismos y consecuencias de las alteraciones vasculares

Alteración	Cuadro clínico	Causas	Mecanismos	Consecuencias
Regulación	Disautonomías	Hiperreactividad simpática	Vasoespasmo, Hiperemia	Isquemia aguda, congestión
Pared vascular	Oclusión	Embolia	Trombo, aire, grasa, cuerpo extraño, tumor, vegetación bacteriana	Isquemia aguda
		Ateromas	Acumulación de lípidos en la subíntima, inflamación	Isquemia crónica
		Trombosis	Formación de trombo sobre el área de lesión endotelial	Isquemia aguda
		Disección	Ruptura de la íntima con paso de sangre a la capa media	Isquemia aguda
		Compresión	Síndrome compartimental, tumor, adenopatías	Isquemia aguda/crónica
	Expansión Lesión	Aneurismas Externa, interna	Degeneración de la capa media Traumatismo abierto o cerrado, fractura, instrumentación endovascular	Hemorragia/embolia Hemorragia
	Inflamación	Vasculitis	Infiltración leucocitaria	Isquemia, necrosis, hemorragia
Sangre	Hipercoagulabilidad	Oclusión	Factor coagulante lúpico, anticuerpos antifosfolípidicos, hiperfibrinogenemia	Isquemia aguda
	Déficit de hemostasia		Hemofilias, enfermedad de von Willebrand, déficit de factores de coagulación (insuficiencia hepática)	Púrpuras, petequias, hematomas, hemorragia

TABLA 43-2 Cuadro clínico de enfermedades vasculares dependiendo de su localización y mecanismo fisiopatológico

Cuadro clínico	Territorio	Localización	Mecanismo	Sintomatología
Ateroesclerosis	Carotídeo	Bifurcación de la carótida común	Oclusión Embolia	Ataque isquémico transitorio Ictus
	Aórtico	Bifurcación aortoiliaca	Oclusión	Claudicación intermitente Isquemia de los miembros inferiores (Leriche)
	Mesentérico	Origen en las arterias esplácnicas	Oclusión	Claudicación intermitente (<i>angor abdominal</i> posprandial) Necrosis intestinal
	Miembros inferiores	Ilíaco-femoral Poplítea Distal	Oclusión	Claudicación gemelar Claudicación plantar Isquemia aguda y crónica
Takayasu (tipo 1)	Renal	Arteria renal	Oclusión	Hipertensión arterial
	Arco aórtico y ramas	Arteria subclavia	Oclusión	Ausencia de pulso en el miembro superior
Tromboangitis estenosante (Leo-Buerger)	Miembros inferiores y superiores	Arterias medianas de las extremidades	Vasculitis (asociada a tabaquismo) Oclusión	Oclusiones segmentarias en el territorio distal del tobillo y las manos
Raynaud	Manos	Arcos palmares, colaterales de los dedos	Vasoespasmo	Isquemia aguda y necrosis de pulpejos
Disección	Aorta	Tipo A, aorta ascendente y arco	Desgarro de la íntima con disección de la capa media	Insuficiencia aórtica Isquemia miocárdica, cerebral o del miembro superior izquierdo
		Tipo B, aorta descendente y abdominal		Isquemia medular Isquemia esplácnica Isquemia de los miembros inferiores

ciado a la falta de remoción de desechos metabólicos. En el tejido isquémico se ponen en marcha medidas de adaptación rápidas por la vía de los factores inducidos por isquemia (HIF), que incluye el aumento de la NO sintetasa para aumentar el NO y provocar vasodilatación y disminuir el consumo de O_2 , induciendo las enzimas de la glucólisis rápida y la disponibilidad de glucosa (GLUT-1), e inhibiendo la respiración mitocondrial. Además, activa mecanismos de largo plazo, como la arteriogenesis y la angiogenesis mediadas por factores endoteliales (VEGF, FGF) y sanguíneos (PGF) y elementos hematopoyéticos (CAC), que migran desde la médula ósea. Por otro lado, la acumulación de ADP, lactato y protones con la producción de adenosina actúa como señal para generar una respuesta vasodilatadora arteriolar corriente arriba (existe evidencia de comunicación eléctrica a través de uniones de tipo *gap* entre células endoteliales). Si la situación se revierte y el tejido es reperfundido, la recirculación de metabolitos y los mediadores vasodilatadores acumulados en el tejido isquémico pueden producir acidemia y una vasodilatación generalizada que lleve a una hipoperfusión sistémica. En el caso de necrosis del tejido, el material intracelular extravasado puede llevar a aumentos del K^+ y la mioglobina. La alteración endotelial aumenta la permeabilidad capilar con extravasación de líquido y proteínas, que produce edema y activación de la respuesta inflamatoria y hemostática. Además, la elevación del tenor de O_2 provoca generación importante de radicales libres debido a la lesión isquémica mitocondrial con alteración de la cadena respiratoria que lleva a la lesión tisular y necrosis por la producción de oxidación y nitración proteica (lesión por reperfusión). El tiempo de resistencia a la isquemia depende de factores ambientales, como la temperatura, y de cada tejido, y los más susceptibles a la isquemia son el tejido nervioso (minutos), el músculo (menos de 6 h), y el tejido epitelial y el hueso (más de 6 h). Pasada esta ventana, la reperfusión del tejido necrótico no traerá ningún beneficio, sino que acentuará el cuadro sistémico por el aporte de material intracelular y la eventual translocación bacteriana.

Algunas veces, la revascularización o la repermeabilización de un vaso no mejoran la perfusión de los tejidos debido a la trombosis de los vasos corriente abajo de la arteria afectada, fenómeno conocido como «*no reflow*».

Angiogenesis

A medio y corto plazo, la vía de los HIF regula un importante número de genes proangiogénicos, que incluyen el VEGF, las angiopoyetinas 1 y 2, el PDGF, el FGF- β , y la MCP-1, entre otros, que aumentan la permeabilidad vascular y la proliferación endotelial, así como los fenómenos de ramificación y formación de nuevos vasos que mejoran la perfusión tisular ante una isquemia persistente.⁸⁻¹⁰

Hemorragia

La pérdida de sangre produce disminución de la volemia arterial efectiva, y puede producir disminución del retorno venoso y, por lo tanto, de la precarga y consecuentemente

del gasto cardíaco. Las hemorragias externas suelen provocar una pérdida rápida de volumen y deben ser tratadas en forma inmediata en el lugar. Las hemorragias internas pueden ser graves cuando se producen en cavidades como el peritoneo o las pleuras, o en el caso del pericardio, donde la acumulación de menos de 200 cm³ de forma aguda puede producir taponamiento cardíaco fatal al impedir el llenado ventricular. En casos de hematomas en cavidades rígidas se puede generar un síndrome compartimental con isquemia ulterior por compresión.

Las hemorragias arteriales tienen régimen pulsátil y con alta presión y color rojo rutilante (por su alta saturación de la oxihemoglobina), mientras que las lesiones venosas presentan un flujo continuo de sangre oscura. Por supuesto que en condiciones de hipoxemia y/o baja presión arterial el sangrado arterial puede ser más difícil de discernir, aunque siempre conserva su característica pulsátil.

El manejo inicial de una lesión vascular es de suma importancia en el paciente politraumatizado, ya que, de no controlar el sangrado, puede sobrevenir la muerte del individuo en minutos. Una de las directrices en este manejo consiste en no retirar los objetos penetrantes de la herida hasta tener control directo, ya que pueden estar realizando una hemostasia por compresión directa de elementos vasculares. En heridas abiertas se debe realizar una compresión directa de la herida. La colocación de torniquetes en heridas distales de los miembros puede realizarse si se tiene en mente que producen isquemia del segmento distal al torniquete.

Patología arterial oclusiva

En [tabla 43-1](#) se detallan los diferentes tipos de patología del árbol arterial y sus efectos. Aquí pondremos el foco en la arteriopatía periférica de los miembros.

OCCLUSIÓN ARTERIAL AGUDA

La oclusión de arterias periféricas, como la de los miembros inferiores, produce isquemia de los diferentes tejidos, y genera palidez y frialdad, por la falta de perfusión cutánea; y dolor, por la acumulación de sustancias de desecho (CO_2 , H^+ , lactato, K^+) junto con los mediadores endoteliales de inflamación, que producen la estimulación de nociceptores, el reclutamiento de receptores polimodales y el descenso del umbral de quimiorreceptores, que generan un dolor continuo, gravoso y que no cede con medicación. La isquemia de los nervios contribuye también al dolor neuropático que se experimenta en la isquemia aguda prolongada. (Si el lector quiere experimentar cierto grado de dolor isquémico, puede colocarse un manguito de presión por encima de 180 mmHg y dejarlo unos 15 min.)

Ausencia de pulso: la interrupción del sistema arterial altera la conducción de la onda de pulso y provoca disminución o ausencia de pulsos periféricos. Junto con dolor, por la isquemia neural, el paciente experimenta parestias.

Impotencia funcional: la ausencia de flujo anterógrado de sangre altera el funcionamiento de los órganos, que

comienzan a fallar de forma progresiva (parálisis muscular, elevación de enzimas, falla orgánica, insuficiencia renal, etc.). En caso de no remediarse, lleva a la necrosis y pérdida del miembro.²

OCLUSIÓN ARTERIAL CRÓNICA

El cuadro crónico permite una cierta adaptación a la isquemia (precondicionamiento) y lesiones crónicas, como los cambios de coloración con áreas hiperémicas en la piel, y áreas ocreas y signos de atrofia de la piel y faneras. Se aprecia frialdad por falta de perfusión cutánea. Puede no haber dolor de reposo si la obstrucción es compensada por circulación colateral, aunque, al realizar esfuerzo muscular esquelético (o en el caso de isquemia intestinal, ante la ingesta), aparece dolor isquémico, que cede con el reposo (claudicación intermitente).^{11,12} Se aprecia ausencia o disminución del pulso arterial (puede haber señal Doppler en los casos de circulación colateral adecuada, aunque con señal anormal). El registro de presión en la arteria pedia o tibial presenta relación tobillo-brazo menor de 0,9.¹³

CUADROS CLÍNICOS

Embolia arterial aguda

La embolia arterial puede ser producida por trombos originados en la aurícula izquierda o el ventrículo izquierdo (o del lado derecho en caso de comunicación interauricular), un fragmento de tejido graso en el caso de las fracturas, burbujas de aire, vegetaciones bacterianas y micóticas, y cuerpos extraños. La oclusión se produce en las bifurcaciones y, al aumentar la resistencia de forma infinita, reduce el flujo a cero. La presión retrógrada aumenta derivando el flujo a los vasos vecinos, que, en caso de poseer flujo colateral, restablecerán la perfusión corriente abajo. El aumento de la cabeza de presión distiende estos vasos colaterales, que con el tiempo pueden compensar la obstrucción.¹ De no existir dicha red, se establece una isquemia aguda con riesgo de pérdida de los miembros o isquemia visceral.

La trombosis por un accidente de placa ateromatosa previa puede producir un cuadro agudo sobre un terreno de isquemia crónica.

Oclusión crónica. Aterosclerosis

La edad provoca cambios degenerativos en el endotelio (acentuados en pacientes de sexo masculino y antecedentes hereditarios). Estos cambios producen desorganización de las células endoteliales, reclutamiento de macrófagos, permeabilización a las lipoproteínas de baja densidad y la generación de una respuesta inflamatoria crónica que provoca el estrechamiento de la luz por la producción de una placa ateromatosa con depósitos lipídicos subíntimos. Estos cambios se agudizan por los factores de riesgo endotelial, especialmente la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia, el tabaquismo y la diabetes^{11,14} («los cuatro jinetes del Apocalipsis»). En el caso de la aterosclerosis, debemos incluir la hiperhomocisteinemia, el sedentarismo, el estrés y la obesidad, entre otros. Las placas ateroescleróticas se producen en sitios específicos que coinciden con zonas de alteración del flujo vascular¹⁵ (fig. 43-13).

En las arterias de distribución, el menor radio determina el aumento de la resistencia con una caída importante a nivel anterógrado. La mayor rigidez de las paredes del vaso determina que el rebote de la onda llegue más rápido al vaso reforzando la presión sistólica y produciendo una caída más importante de la diastólica (v. fig. 43-9). Este aumento del pico sistólico determina un gradiente retrógrado que produce un flujo reverso transitorio que se puede comprobar en el estudio Doppler arterial seguido de un breve flujo anterógrado diastólico tardío (perfil trifásico).¹⁶ Cuanto mayor sea la resistencia, más refuerzo sistólico se aprecia y mayor reflujo. Este patrón trifásico se altera durante la hiperemia o la isquemia significativa, y se vuelve monofásico o ausente¹⁷ (fig. 43-14).

Efecto del flujo sobre la pared vascular

El flujo anterógrado y continuo en la microcirculación (*S-flow* o flujo estable) genera un *shear stress* que, actuando sobre el endotelio, promueve respuestas antiinflamatorias y antimitóticas, y permite una adecuada orientación y polarización celular.^{18,19} En condiciones de bajo flujo, flujo retrógrado o con separación de capas (*D-flow* o flujo con disturbios), el *shear stress* anormal promueve

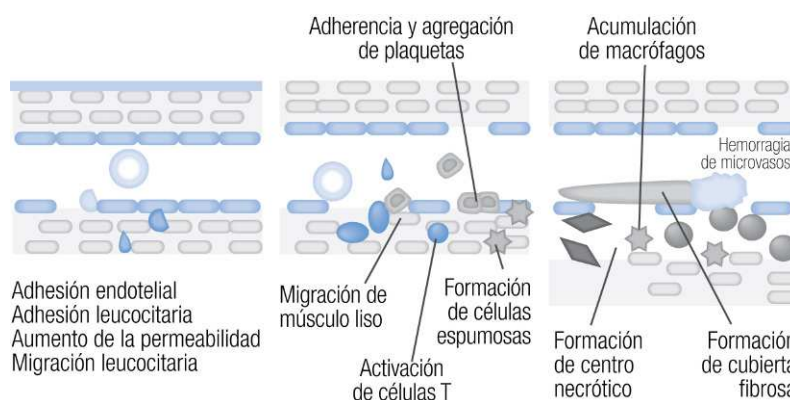


FIGURA 43-13

Formación de placas ateromatosas.

un fenotipo proinflamatorio y de remodelación vascular que favorece la formación de placas ateroscleróticas²⁰ (fig. 43-15). Los sitios de bifurcación arterial (de preferencia del lado externo) están sometidos a *shear stress* alterado y retrógrado, y coinciden en general con los sitios de formación de placas (bifurcación carotídea, aortoiliaca, femoral, mesentérica),²¹⁻²³ que suelen ser fibrosas y estenóticas (v. fig. 43-15).

La placa aterosclerótica reduce de forma progresiva la luz vascular, aunque una reducción de menos del 70% en la luz puede cursar sin la aparición de síntomas, es decir, sin reducción significativa del flujo arterial.²⁴ En estas condiciones, la obstrucción fija no permite reducir la resistencia ante un aumento de la demanda, por lo que puede aparecer isquemia con el apremio (claudicación intermitente).²⁵

Las obstrucciones mayores al 70% generan un aumento de la resistencia en la obstrucción que reduce la perfusión anterógrada y produce aumento de la presión proximal con una marcada caída de la presión distal a la obstrucción. Como la estrechez reduce el área de sección, la velocidad de la sangre en la parte afectada por la placa aumenta (v. apartado «Teorema de Bernoulli») y se reduce en la relativa dilatación postestrechez. El aumento del componente cinético de la energía en la zona de la placa reduce de forma proporcional la presión lateral en

la zona de la placa, lo que favorece la ruptura al generar gradiente entre el interior de la placa y la luz estrechada (fig. 43-16). La caída de presión en el segmento postestenótico reduce la diferencia de presión con el segmento distal. Esto determina un aumento de flujo por la circulación colateral (v. fig. 43-16).

Relación tobillo-brazo

Uno de los estudios paraclínicos más útiles para el diagnóstico de obstrucción arterial consiste en registrar la presión sistólica en el tobillo (pedia o tibial posterior) mediante registro Doppler²⁶ y compararlo con el braquial. En el cuadro 43-1 se muestran los valores normales y alterados para el diagnóstico y el pronóstico de la enfermedad.^{17,27}

Alteraciones de la pared arterial

ANEURISMAS

Son dilataciones anormales y permanentes de la pared vascular más frecuentes en el árbol arterial. Antigüamente, la causa más prevalente eran las infecciones, pero en la actualidad las causas degenerativas superan los casos de aneurismas micóticos o las alteraciones del tejido conectivo, como el síndrome de Marfan o el Ehlers-Danlos. Si bien las causas exactas no están totalmente dilucidadas aún, la alteración de la aorta incluye la infiltración de la pared por mononucleares, la destrucción de elastina y

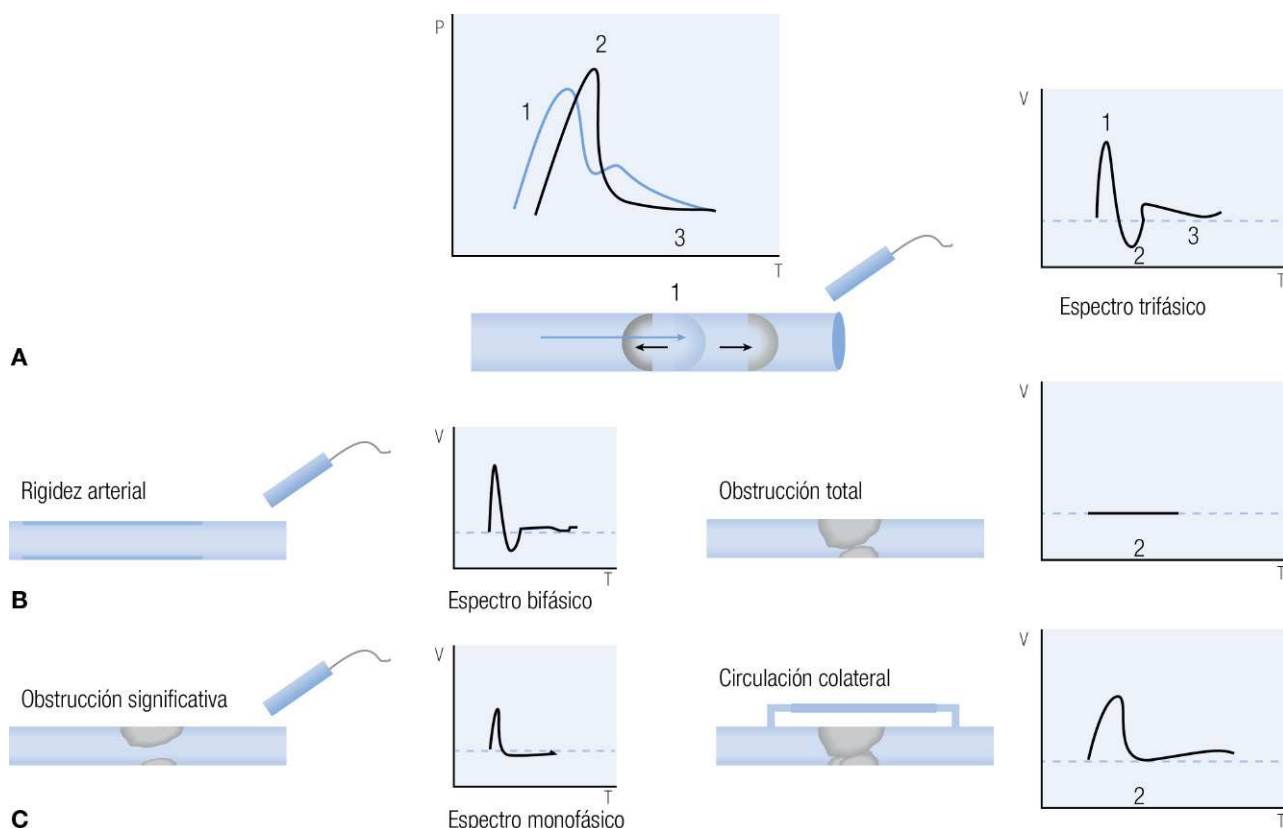
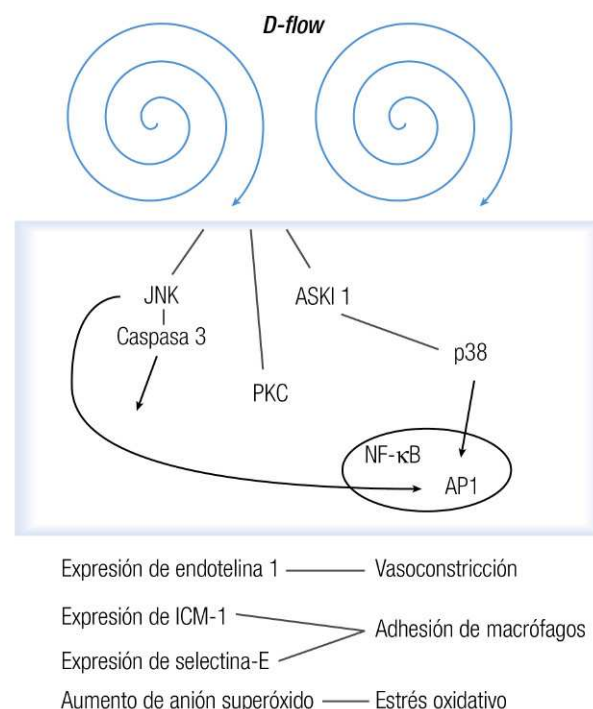
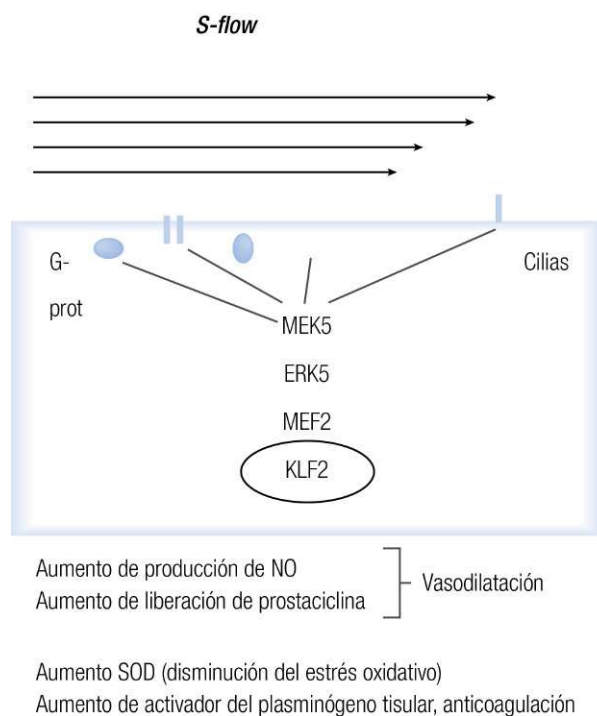
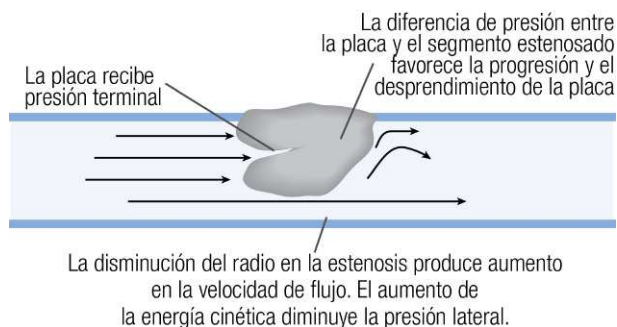


FIGURA 43-14

Patrones de flujo arterial medidos por Doppler. **A.** Curva normal, flujo trifásico. **B.** Flujo ausente. **C.** Obstrucción con conservación de flujo.

**FIGURA 43-15**

Efectos vasculares del *shear stress* estable (*S-flow*) y alterado (*D-flow*). NO, óxido nítrico; SOD, superóxido dismutasa.

**FIGURA 43-16**

Efecto local sobre una placa ateromatosa. Obsérvese la zona en la que aumenta la velocidad, y la relación entre los cambios de velocidad y la presión lateral (teorema de Bernoulli).

colágeno de la media y la adventicia por proteasas, y la pérdida de músculo liso con adelgazamiento de la media y neovascularización. Se asocia con la edad (predomina en la tercera etapa de la vida), el tabaquismo, la hipertensión arterial y las alteraciones ateroscleróticas de la pared. Se ve más frecuentemente en la aorta abdominal por debajo de las renales, con menor frecuencia en la arteria poplítea y más raramente en las arterias viscerales, como la esplénica o las mesentéricas, o las arterias del MS, como la cubital.^{28,29}

Los aneurismas de las arterias cerebrales no suelen ser fusiformes como la aorta, sino de tipo sacular, y su evolución y comportamiento son diferentes a los anteriores.³⁰

Los aneurismas fusiformes de la aorta producen un aumento progresivo del diámetro normal (2 cm) con diferentes tasas de crecimiento.³¹ La estadística muestra que, a partir de los 4 cm, presentan mayor tendencia a la ruptura, y que los que presentan una tasa de crecimiento rápida (> 0,5 cm en 6 meses) son más susceptibles de romperse.

CUADRO 43-1 ÍNDICE TOBILLO-BRAZO (ITB)

El ITB mide la diferencia de presión sistólica entre la arteria tibial posterior y la braquial, y es un importante predictor de morbilidad y mortalidad de causa cardiovascular (en pacientes sintomáticos, un índice menor de 0,9 presenta una sensibilidad mayor del 95% y una especificidad casi del 100% en comparación con la arteriografía²³).

- 1,4: arteria no colapsable (calcificada)
- 1,4-1: normal
- 0,99-0,91: límite
- 0,90-0,41: arteriopatía periférica de leve a moderada
- 0,41-0: arteriopatía grave

Se puede auscultar un soplo colocando el estetoscopio en la zona umbilical del paciente, lo que permite sospechar un aneurisma de aorta abdominal asintomático. El flujo turbulento provoca vórtices de la sangre cerca de la íntima que, en diástole (en condiciones de bajo *shear stress*), favorecen la trombosis. La formación de un trombo mural que reduce el diámetro luminal y engrosa la pared se consideró durante mucho tiempo un factor protector; sin embargo, evidencia más reciente sugiere que el trombo es un factor de daño arterial debido a la activación de mecanismos proinflamatorios que determinan mayor isquemia y proteólisis de la capa media arterial.³²

La relación entre diámetro aumentado y ruptura puede justificarse con nuestros conocimientos de la ley de LaPlace. En la zona dilatada del aneurisma, la presión sistólica, al distribuirse en un diámetro mayor, provoca un aumento de la tensión parietal del aneurisma y favorece el desgarro del mismo.

Desafortunadamente, los aneurismas aórticos son fusiformes y no cilíndricos, y las condiciones tanto de la pared como de las variaciones hemodinámicas de flujo no parecen ser tan uniformes. Por lo tanto, resulta difícil prever únicamente por el diámetro las posibilidades de ruptura.³³ Actualmente se están realizando estudios de imágenes que combinan un modelo matemático de análisis del estrés parietal en diferentes zonas de la dilatación con la esperanza de encontrar un elemento predictivo de riesgo en cada caso individual.

488

Los aneurismas poplíteos no presentan en general ruptura, sino que se asocian más frecuentemente con embolia distal y oclusión arterial aguda de las piernas.

VASCULITIS

Los procesos inflamatorios de los vasos pueden responder a infecciones directas o, más comúnmente, a cuadros inmunitarios asociados a autoanticuerpos (ANCA), a inmunocomplejos o a inmunidad celular. Las vasculitis pueden afectar a vasos de distintos calibres (cuadro 43-2) y cursan, además de con las alteraciones vasculares directas (petequias, hemorragias, trombosis), con síntomas generales, como fiebre, artralgias y mialgias, y acompañan a muchos cuadros reumáticos.³⁴

Enfermedad del sistema venoso

Los trastornos del sistema venoso, al igual que del arterial, pueden producirse por lesiones con hemorragia interna o externa, obstrucción al flujo que produce estasis venosa, hipertensión venosa, edema y, eventualmente, isquemia (infartamiento), embolismo o alteraciones de la pared, con la formación de varices.

TROMBOEMBOLIA

A mediados del siglo XIX, un joven patólogo alemán, Rudolph Virchow, describió la tríada que favorece la aparición de trombosis venosa, y que incluye trastornos de la pared vascular (lesión endotelial), de las propiedades de la sangre (hipercoagulabilidad) y del flujo sanguíneo (estasis), los tres tópicos que hemos resaltado a lo largo de todo el capítulo.

En los miembros existen dos circuitos venosos, el profundo (el 80% del flujo venoso) y el superficial (20%), que intervienen en la termorregulación.^{1,3,35} Los dos

CUADRO 43-2 CLASIFICACIÓN DE VASCULITIS DE ACUERDO CON LA INTERNATIONAL CHAPEL HILL CONSENSUS CONFERENCE ON THE NOMENCLATURE OF VASCULITIDES DE 2012

Grandes vasos

Takayasu
Arteritis de células gigantes

Vasos medianos

Panarteritis nudosa
Enfermedad de Kawasaki

Pequeños vasos

Asociadas a anticuerpos antineutrófilos citoplásmicos (ANCA):

- Granulomatosis de Wegener
- Enfermedad de Churg-Strauss
- Poliangeítis microscópica

Asociadas a inmunocomplejos:

- Púrpura de Schönlein-Henoch
- Vasculitis por enfermedad del suero
- Enfermedad antimembrana basal glomerular

Vasculitis de órgano único

Angeítis cutánea leucocitoclástica
Arteritis cutánea

Vasculitis primaria del sistema nervioso central
Aortitis aislada

Vasculitis asociadas a enfermedades reumáticas

Vasculitis lúpica
Vasculitis reumatoide

Vasculitis asociadas a patología probable

Asociada a hepatitis C
Asociada a crioglobulinemia
Asociada a hepatitis B
Aortitis asociada a sífilis
Asociada a drogas por inmunocomplejos
Asociada a fármacos-ANCA
Asociada a neoplasias

Vasculitis de vasos variables

Enfermedad de Behçet
Síndrome de Cogan

sistemas poseen válvulas que evitan el reflujo y están interconectados por la existencia de venas comunicantes que perforan las fascias musculares. Dichas perforantes también poseen válvulas que direccionan la sangre desde el superficial al profundo (fig. 43-17). La diferencia entre la presión venosa media (15 mmHg) y la de la aurícula derecha (5 mmHg) en decúbito no dificulta el retorno venoso. Sin embargo, en la estación de pie, la presión hidrostática de la columna de sangre (unos 90 mmHg) se suma a las presiones intravasculares de arterias, capilares y venas. Si bien la diferencia de presión entre este sistema en serie no cambia, el aumento de la presión lateral en los capilares aumenta la filtración y predispone al edema, mientras que las venas, al ser más distensibles que las arterias, aumentan su diámetro y generan un reservorio importante de sangre. Para lograr un drenaje venoso adecuado se torna fundamental la presencia de las válvulas y la acción de la bomba muscular de la pantorrilla, que permite generar hasta 250 mmHg de presión exprimiendo la sangre hacia la aurícula derecha, logrando así mantener la presión en las venas del tobillo a solo 30 mmHg (v. fig. 43-17). La clave para evitar la hipertensión venosa en los miembros inferiores reside en el funcionamiento de sus válvulas. El flujo es normalmente pulsátil (20 por minuto), y su apertura y cierre se producen por cambios de presión. Al abrirse la válvula se establece un flujo central y uno retrógrado en forma de vórtice hacia el seno venoso (fig. 43-18). Cuando la presión causada por el flujo vortical supera la central, la válvula se cierra. A mayor velocidad (con la contracción muscular de las piernas), menos presión lateral se establece sobre las cúspides del lado central y más rápido se cierran las válvulas (v. fig. 43-18).

Este mecanismo mantiene el *shear stress* en todos los sectores de las válvulas y, al prevenir el reflujo, evita el efecto deletéreo del *shear stress* retrógrado que favorece la lesión endotelial.^{32,33} Los cambios de flujo venoso alteran el *shear stress* y promueven respuestas inflamatorias que

terminan en su lesión de la pared venosa y de las válvulas que promueven la aparición de varices y trombosis.^{17,35}

HIPERTENSIÓN VENOSA

En un sujeto de pie, sin un adecuado funcionamiento valvular, las venas superficiales del tobillo presentan una presión lateral aumentada por efecto de la presión hidrostática de la columna de sangre. La presión se traslada hacia la microcirculación y aumenta la presión en vénulas y capilares, lo que puede alterar el equilibrio de Starling y disminuir la reabsorción. El aumento crónico de presión en el territorio microcirculatorio del tobillo puede llevar a la aparición de atrofia de la piel con necrosis y formación de úlceras venosas, en general en la cara interna del tobillo. Los daños que se producen en la piel parecen deberse a los efectos de la inflamación crónica generada por el endotelio alterado. La lesión endotelial aumenta la expresión de moléculas de adhesión, y los polimorfonucleares y macrófagos se acumulan en la zona. La activación de los mismos provoca aumento de las metaloproteinasas de la matriz con degradación de la matriz extracelular, que podría justificar la ulceración de la piel y la esclerosis. La liberación de VEGF puede cambiar las características de la microcirculación, que se vuelve tortuosa y elongada, y se dispara fibrosis en la capa profunda por la liberación de TGF- β . La hiperpigmentación parece deberse a la extravasación de eritrocitos y la presencia de ferritina y de Fe³⁺.³⁵

TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

La trombosis del territorio profundo puede afectar a todo el miembro (ilíaca), el muslo y la pierna (femoral), o solo al territorio distal (poplítea). En el caso de la trombosis aortoiliaca aguda, la hipertensión venosa produce edema de todo el miembro, que se encuentra doloroso (flegmasías alba y cerúlea dolorosas), y puede producir síndrome compartimental y afectar el riego arterial del miembro. Fuera de estos casos extremos, la trombosis

489

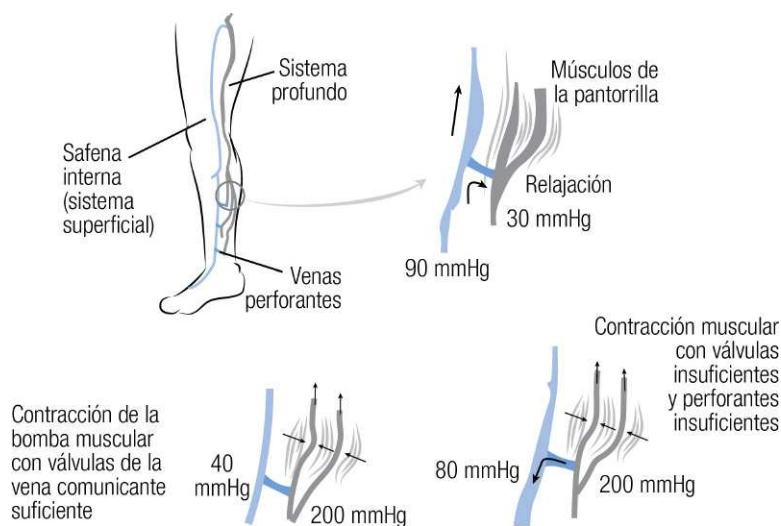
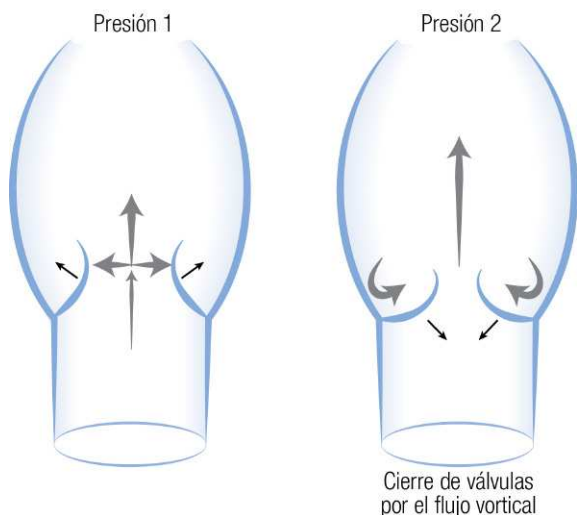


FIGURA 43-17

Circulación venosa de los miembros inferiores y efectos de la bomba muscular sobre la presión venosa.


FIGURA 43-18

Condiciones de flujo en las válvulas venosas.

venosa profunda presenta una variabilidad de síntomas y signos que hacen dificultoso su diagnóstico. Al producirse como consecuencia de los factores mencionados al principio (tríada de Virchow), es importante recordar que, en pacientes operados o con neoplasias (estados hipercoagulables), la estasis venosa puede provocar, en sitios de *shear stress* anormal (bifurcaciones, cúspides de las válvulas o lesión endotelial), una trombosis que ocluya el vaso. Por eso se aconseja la antiagregación y la movilización de los músculos de la pantorrilla en el postoperatorio.

VARICES

La dilatación anormal de las venas del territorio superficial o varices de los miembros inferiores se debe a la falla de las válvulas, ya sea por insuficiencia primaria (congénitas) o por destrucción de las mismas por procesos inflamatorios o trombosis (síndrome posttrombótico). La insuficiencia valvular permite el reflujo desde la femoral y la poplítea en el sistema superficial o desde las venas profundas si las comunicantes son insuficientes. En este caso, la bomba muscular no logra reducir la presión elevada en la microcirculación del tobillo ni siquiera durante el ejercicio. La presencia de varices, producto de la hipertensión venosa, sin embargo, no es suficiente para provocar úlceras venosas en la zona del tobillo.

El aumento de presión intraluminal dispara cambios inflamatorios en la pared venosa con reclutamiento de glóbulos blancos. Las venas varicosas muestran mayor producción de colágeno I sobre el III (más rigidez y menor distensibilidad) y heterogeneidad en los sitios, alternando zonas hipertróficas con atróficas. Se verifica un aumento de las citocinas que favorecen la hipertrofia, como TGF- β y FGF- β , y un aumento de inhibidores de metaloproteinasas que justifica un aumento de la matriz extracelular.³⁵

Fistula arteriovenosa

La existencia de una comunicación anormal entre el sistema arterial y venoso provoca un flujo venoso muy incrementado, producto de la alta diferencia de presión y la baja resistencia de las venas. En estas condiciones existe una dilatación venosa importante y frémito (ruido provocado por el flujo turbulento).

RESUMEN

Las alteraciones de la regulación vasomotora determinan cambios globales (hipo- o hipertensión) o locales: hiperemia e isquemia. Según el tiempo de isquemia, la reperusión puede revertir el cuadro de isquemia sin daño adicional, con daño por reperusión (por exceso de generación de especies reactivas del O_2) y hasta fenómenos de *no reflow* cuando la microcirculación está trombosada como resultado del daño isquémico. La causa de isquemia periférica más frecuente es la enfermedad aterosclerótica por daño endotelial asociado al envejecimiento, sexo masculino, tabaquismo, hipercolesterolemia (LDL), hipertensión arterial, diabetes, obesidad, hiperhomocisteinemia, etc. Las placas suelen asentarse en sitios de las arterias con alteración del flujo que presentan *shear stress* alterado o retrógrado (bifurcaciones), donde disparan los cambios de remodelación asociados con la formación de placas. El desprendimiento de dichas placas, la trombosis asociada con la ruptura o ambas son responsables de las lesiones oclusivas agudas, junto con la disección de la pared. Las alteraciones protrombóticas de la sangre favorecen este proceso. El cuadro crónico con reducción progresiva de la luz puede ser asintomático si la oclusión es leve, sintomático ante el esfuerzo ante oclusiones mayores (claudicación intermitente) y de reposo (si es mayor del 70%). La alteración hemodinámica en estos últimos casos se aprecia con disminución o ausencia de pulsos periféricos, índice tobillo-brazo alterado o falta de señal Doppler. La dilatación anormal de la pared de las arterias (en especial la aorta abdominal) es consecuencia de procesos degenerativos que afectan todas las capas de la misma. Los aneurismas de la aorta infrarrenal mayores de 5,5 cm o de crecimiento mayor a los 0,5 cm en 6 meses presentan mayor riesgo de ruptura. La alteración del sistema venoso periférico se asocia a los trastornos de la pieza clave del sistema venoso de los miembros inferiores, las válvulas venosas. Dichas estructuras, junto con la acción de la bomba muscular, permiten reducir la presión lateral en el sistema venoso y venular disminuyendo la tendencia al edema que se produce ante una estación de pie prolongada por la presión hidrostática de la columna de sangre. La alteración del sistema valvular predispone a la estasis sanguínea, la alteración del *shear stress* y la inflamación de la pared, que, de mediar factores protrombóticos, predisponen a la trombosis venosa (tríada de Virchow).

CASO CLÍNICO

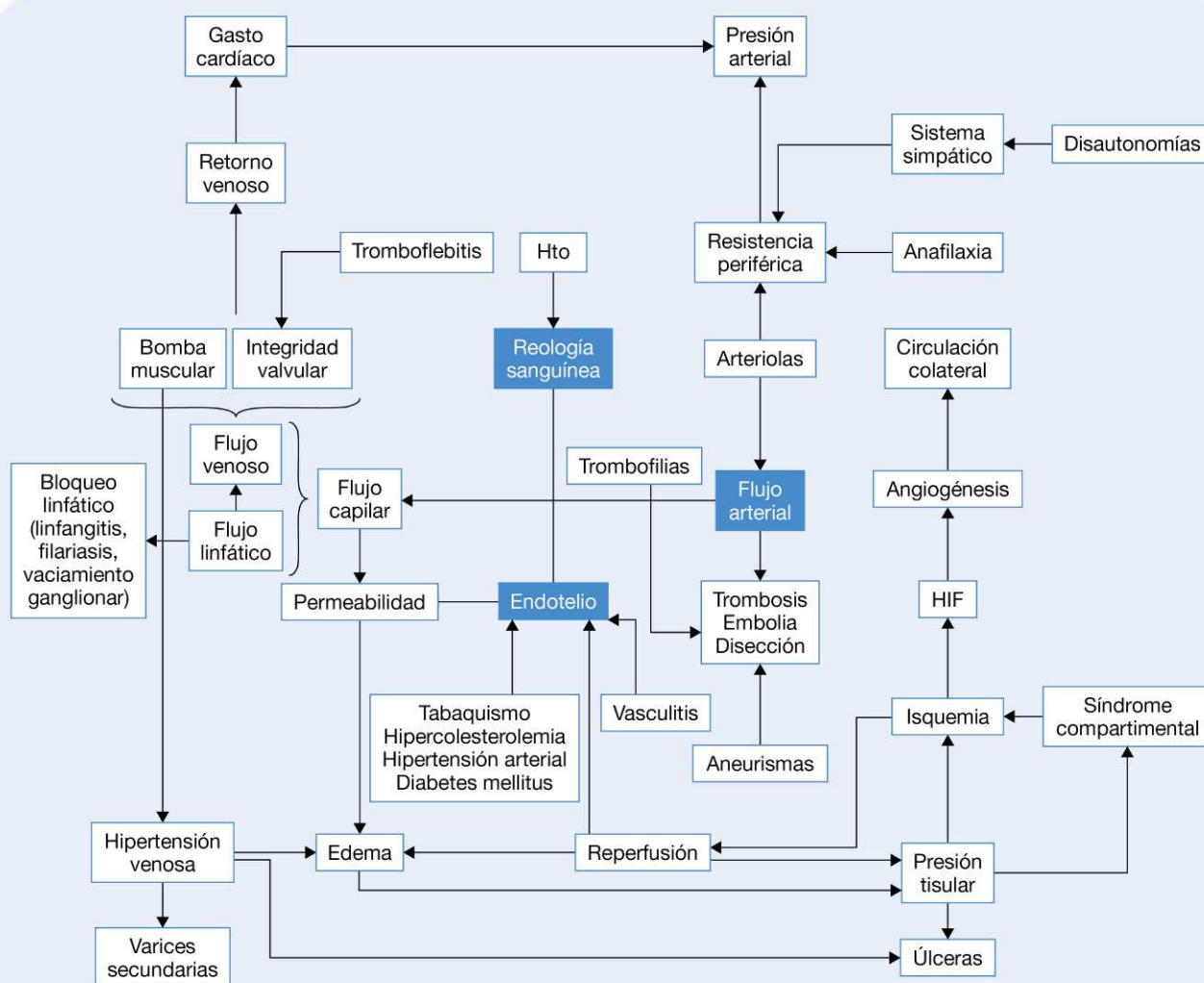
Hombre de 45 años de edad, con antecedentes de tabaquismo (30 paquetes/años), HTA e hipercolesterolemia. Su talla es de 1,70 m y su peso de 98 kg (IMC: 33 kg/m²). Trabaja en una oficina y no realiza actividad física de forma rutinaria. El paciente consulta por dolor en ambas pantorrillas que le obliga a detener la marcha a cuatro manzanas del inicio. Pasados unos minutos puede reanudar la actividad, pero debe detenerse 400 m después.

En la consulta, el examen físico muestra una frecuencia cardíaca de 76 latidos/min, regular, y una presión arterial de 140/95 mmHg. Los pulsos carotídeos y del miembro superior se encuentran conservados, pero se aprecia disminución de ambos pulsos femorales y poplíteos y ausencia de ambos pulsos pedios. En la auscultación se aprecia soplo en ambas femorales. El índice tobillo-brazo es de 0,6, y una ecografía muestra el diámetro aórtico abdominal de 4 cm. Se le indica dieta, ejercicio en forma de caminatas diarias de 3 km (deteniendo la marcha cuando duela), dejar de fumar y dosis bajas de ácido acetilsalicílico. En las pruebas analíticas se

evidencia glucemia de 120 mg/dl en ayunas, y aumento del ácido úrico y de la insulina sérica.

Se realiza una angiografía que evidencia obstrucción total de la arteria femoral superficial con relleno por circulación colateral de la arteria tibial anterior.

Se deduce que el paciente presenta datos compatibles con síndrome metabólico (obesidad, hipertensión, dislipidemia, hiperinsulinemia e hiperglucemia), así como obstrucción de la arteria femoral (marcha claudicante, ausencia de pulsos pedios e índice tobillo-brazo de 0,6; obstrucción confirmada por angiografía). Entre los factores que contribuyen al daño arterial, el tabaquismo es el más importante. Tanto el síndrome metabólico como el tabaquismo son causantes de aterosclerosis y estado protrombótico, en este caso arterial, que ocasiona oclusión parcial de la arteria y reducción del flujo sanguíneo, que, al incrementar la demanda (caminar), pone de manifiesto la reducción del aporte sanguíneo y la isquemia resultante.



MAPA CONCEPTUAL

Fisiopatología de los principales síndromes vasculares.

Bibliografía

1. Ludbrook J, Walsh J. Biophysics Of Blood And Blood Vessels. En: Birnstingl M, ed. *Tutorials In Postgraduate Medicine. Peripheral Vascular Surgery*. Londres: Heinemann; 1973. p. 1-46.
2. Haudenschild M. Vascular Wall Physiology. En: White RA, Hollier LH, eds. *Vascular Surgery Basic Science And Clinical Correlations*. 2.ª ed. Massachusetts: Wiley-Blackwell; 2005.
3. Pappano A, Withrow Gil W, Berne and Levy. *Cardiovascular Physiology*. 10.ª ed. Filadelfia: Elsevier; 2013.
4. Saraví F. Principios de hemodinámica. Mendoza: Ed. Universidad de Cuyo; 2008.
5. Pries A, Secomb T, Gaetgens P. Biophysical Aspects Of Blood Flow In The Microvasculature. *Cardiovasc Res* 1996;32:654-7.
6. Pries A, Secomb T. Blood Flow in Microvascular Networks: Handbook of Physiology, 2008. Supplement 9: The Cardiovascular System, Microcirculation.
7. Cho Y, Cho D, Rosenson R. Endothelial Shear Stress And Blood Viscosity In Peripheral Arterial Disease. *Curr Atheroscl Rep* 2014;16(4):404.
8. Pries A, Secomb T. Making Microvascular Networks Work: Angiogenesis, Remodeling, and Pruning. *Physiol (Bethesda)* 2014;29(6):446-55.
9. Li C, Endler A, Shibasaki F. Hypoxia And Angiogenesis: Regulation Of Hypoxia-Inducible Factors Via Novel Binding Factors. *Exp Mol Med* 2009;41(12):849-57.
10. Krock B, Skuli N, Simon C. Angiogenesis Good and Evil Genes. *Cancer* 2011;2(12):1117-33.
11. Serrano HE, Conejero AF. Enfermedad arterial periférica: aspectos fisiopatológicos, clínicos y terapéuticos. *Rev Esp Cardiol* 2007;60:969-82.
12. Hiatt W. Pathophysiology of Intermittent Claudication in Peripheral Arterial Disease. *Cardiol Rounds* 2006;10:1.
13. Rooke T. ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (Updating the 2005 Guideline). *J Am Coll Cardiol* 2011;58(19):2020-45.
14. Bartholomew J, Olin J. Pathophysiology of peripheral arterial disease and risk factors for its development. *Clev Clin J Med* 2006;73(suppl. 4):S8-S14.
15. Nigro P, Abe J, Berk B. Flow Shear Stress And Atherosclerosis: A Matter Of Site Specificity. *Antioxid. Redox Signal* 2011;15(5):1405-14.
16. Blackshear W, Phillips D, Strandness D. Pulsed Doppler Assessment Of Normal Human Femoral Artery Velocity Patterns. *J Surg Res* 1979;27(2):73-83.
17. Hodgkiss, Harlow K, Bandyk D. Interpretation of arterial duplex testing of lower extremity arteries and intercession. *Semin Vasc Surg.* 2013;26(2-3):95-104.
18. Johnson B. Mechanotransduction Of Shear In The Endothelium. *Vascular Medicine* 2011;16(5):365-76.
19. Padilla J, Jenkins N, Laughlin M, Fadel P. Blood Pressure Regulation VIII: Resistance Vessel Tone And Implications For A Pro-Atherogenic Conduit Artery Endothelial Cell Phenotype. *Eur J Appl Physiol* 2014;114(3):531-44.
20. Laughlin N, Newcombe S, Bender S. Importance Of Hemodynamic Forces As Signals For Exercise-Induced Changes In Endothelial Cell Phenotype. *J Applied Physiol* 2008;104:588-600.
21. Caro CG. Discovery Of The Role Of Wall Shear In Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29(2):158-61.
22. Zarins CK, Giddons D, Bharadury B, Sottiurai V, Mabon R, Glagov S. Carotid Bifurcation Atherosclerosis. Quantitative Correlation Of Plaque Localization With Flow Velocity Profiles And Wall Shear Stress. *Circ Res* 1983;53:502-14.
23. Chiu J, Usami S, Chien S. Vascular Endothelial Responses To Altered Shear Stress: Pathologic Implications For Atherosclerosis. *Ann Med* 2009;41(1):19-28.
24. Garcia L. Epidemiology & Pathophysiology Of Lower Extremity Peripheral Arterial Disease. *J Endovasc Ther* 2006;13(Suppl 2):II3-9.
25. Norgren L, Hiatt W, Dormandy J, Nehler M, Harris K, Fowkes F. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;33: S1-S75.
26. Campbell WB. Doppler waveform analysis in the management of lower limb arterial disease. *Ann RCSE* 1986;68:103-6.
27. Kasapis C, Gurm H. Current Approach to the Diagnosis and Treatment of Femoral-Popliteal Arterial Disease. A Systematic Review. *Curr Cardiol Rev* 2009;5(4):296-311.
28. Peach G. Diagnosis and management of peripheral arterial disease. *BMJ* 2012;345:e5208.
29. Stoyioglou A, Jaff S. Medical Treatment of Peripheral Arterial Disease: A Comprehensive Review *J Vasc Interv Radiol* 2004;15:1197-207.
30. Berger J, Hiatt W. Medical Therapy In Peripheral Artery Disease. *Circulation* 2012;126(4):491-500.
31. Kent C. Abdominal Aortic Aneurysms. *N Engl J Med* 2014;371(22): 2101-8.
32. Koole D, Zandvoort HJ, Schoneveld A, et al. Intraluminal abdominal aortic aneurysm thrombus is associated with disruption of wall integrity. *A J Vasc Surg* 2013;57(1):77-83.
33. Lasheras JC. The Biomechanics of Arterial Aneurysms Department of Mechanical and Aerospace Engineering. *Annu Rev Fluid Mech* 2007;39:293-319.
34. Jennette JC. 2012 Revised international Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65: 1-11.
35. Bergan JJ, Schmid-Schönbein GW, Coleridge Smith PD, Nicolaides AN, Boisseau MR, Eklof B. Chronic Venous Disease. *N Engl J Med* 2006;355:488-98.

SECCIÓN

V

Trastornos del sistema renal

Página deliberadamente en blanco

Síndrome nefrótico

Jorge Fernando Topete Reyes

INTRODUCCIÓN

El síndrome nefrótico es la manifestación clínica de las alteraciones bioquímicas producidas por una lesión glomerular que tiene como punto fundamental la alteración de la permeabilidad de la pared capilar glomerular, dando origen a una proteinuria masiva con hipoalbuminemia. Las manifestaciones clínicas son derivadas de esta situación de hipoalbuminemia, como consecuencia directa de la afectación de otros órganos y sistemas, así como de los mecanismos de compensación inducidos por ello.¹⁻³

CONCEPTO

El síndrome nefrótico es una entidad clínica definida por cinco características:

1. Proteinuria ($> 3,5$ g/24 h).
2. Hipoalbuminemia ($< 3,5$ g/dl).
3. Edema.
4. Hipercolesterolemia.
5. Lipiduria.

La proteinuria mayor de 30,5 g/24 h es el principal componente de este síndrome; sin embargo, el término «proteinuria nefrótica» no es sinónimo de síndrome nefrótico, ya que, dependiendo de factores diversos, como el tiempo de evolución, el estado nutricional, la función hepática, etc., la hipoalbuminemia y el edema pueden estar ausentes. Inicialmente, la función renal se encuentra conservada y, con excepción de la enfermedad de cambios mínimos, tiende a deteriorarse a un ritmo variable que depende del grado de proteinuria (mientras mayor es esta, el deterioro de la función renal es más rápido), el tiempo de evolución de la misma y la patología subyacente.¹⁻⁴

En condiciones normales, la excreción urinaria de proteínas es menor de 1.500-300 mg/24 h (< 30 mg/24 h de albúmina, < 10 mg/24 h de proteínas de bajo peso molecular que se filtran libremente y < 60 mg/24 h de proteínas tubulares). Diversas situaciones no patológicas pueden ocasionar proteinuria «fisiológica», que se caracteriza por ser transitoria y de poca magnitud

(usualmente < 1 g/24 h) en ausencia de hipertensión y/o hematuria; tal es el caso de la proteinuria ortostática y la funcional observada durante episodios de fiebre o ejercicio intenso. Por lo tanto, la proteinuria persistente mayor de 150-300 mg/24 h se considera patológica y constituye el sello distintivo del daño glomerular.^{1,2,5}

BASES ANATOMOFISIOLÓGICAS

El riñón es un órgano par, cada uno aproximadamente de 12 a 13 cm de longitud según su eje mayor y unos 6 cm de anchura, 4 cm de grosor, y un peso de entre 130 y 170 g; se aprecian dos áreas bien diferenciadas: una más externa, pálida, de 1 cm de grosor, denominada «cortical», que se proyecta hacia el hilio renal formando unas columnas, denominadas «columnas de Bertin», que delimitan unas estructuras cónicas en número de 12 a 18, con la base apoyada en la corteza y el vértice dirigido al seno renal, denominadas «pirámides de Malpighi», y que constituyen la médula renal, en situación retroperitoneal, al nivel de la última vértebra dorsal y la primera vértebra lumbar. El riñón derecho está normalmente algo más bajo que el izquierdo. El polo superior toca el diafragma y su porción inferior se extiende sobre el músculo iliopsoas. La cara posterior está protegida en su zona superior por las últimas costillas. El tejido renal está cubierto por la cápsula renal y por la fascia de Gerota, que es de tal consistencia que es capaz de contener las extravasaciones sanguíneas y de orina, así como los procesos supurativos^{6,7} (fig. 44-1).

Medialmente, los vasos sanguíneos, los linfáticos y los nervios penetran en cada riñón a nivel de su zona media, por el hilio. Detrás de los vasos sanguíneos, la pelvis renal, con el uréter, abandona el riñón. La sangre es suministrada por medio de la arteria renal, que normalmente es única, y que se ramifica en pequeños vasos que irrigan los diferentes lóbulos del riñón. Los riñones reciben por minuto aproximadamente una cuarta parte del flujo cardíaco. Una vez que la arteria ha penetrado en el riñón, se ramifica en el límite entre la corteza y la médula del riñón, desde donde se distribuye a modo de radios en el parénquima. No existen comunicaciones entre los capilares ni entre los grandes vasos del riñón.

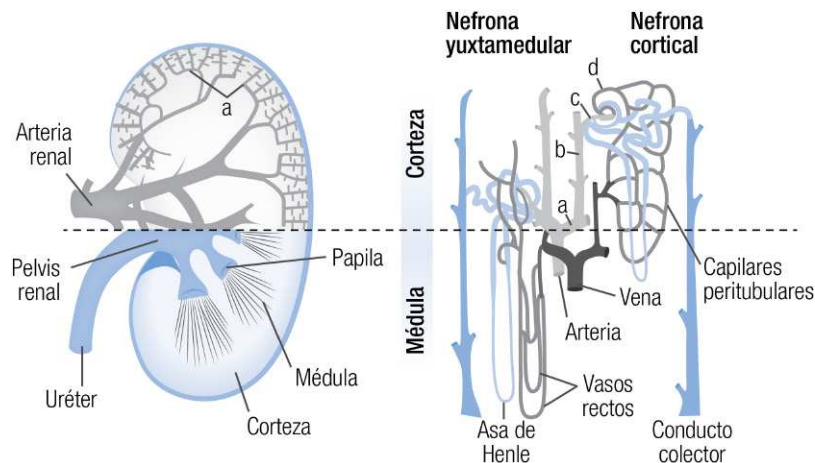


FIGURA 44-1

Anatomía del riñón y de la nefrona. a, arteria arqueada; b, arteria cortical; c, arteriola aferente; d, arteriola eferente.

496

Las arterias arciformes irrigan la corteza y dan lugar a numerosas pequeñas arteriolas, que forman múltiples pelotones sanguíneos, los glomérulos. A partir de cada glomérulo, la arteriola eferente da lugar a una fina red que irriga al correspondiente túbulo que surge de la zona del glomérulo. Estas arterias, dispuestas peritubularmente, drenan hacia pequeñas vénulas en venas colectoras más anchas y, finalmente, hacia la vena renal y hacia la vena cava. La vena renal izquierda es más larga que la derecha, ya que tiene que cruzar la aorta para alcanzar la vena cava, y recibe además la vena gonadal izquierda. La vena gonadal derecha (ovárica o espermática) desemboca independientemente, por debajo de la vena renal, en la vena cava inferior. El riñón posee numerosos linfáticos, que drenan en ganglios hiliares, los cuales comunican con los ganglios periaórticos, craneal y caudalmente a la zona del hilio. Se ha demostrado la existencia de comunicaciones linfáticas cruzadas con el lado contralateral.^{1,7,8}

Unidad funcional

La nefrona es la unidad funcional del riñón. Se trata de una estructura microscópica, en número de aproximadamente 1.200.000 unidades en cada riñón, compuesta por el glomérulo y su cápsula de Bowman, y el túbulo. Existen dos tipos de nefronas, unas superficiales, ubicadas en la parte externa de la cortical (85%), y otras profundas, cercanas a la unión corticomédular, llamadas «yuxtamedulares», caracterizadas por un túbulo que penetra profundamente en la médula renal.⁵⁻⁸

GLOMÉRULO

Es una estructura compuesta por un ovillo de capilares, originados a partir de la arteriola aferente, que, tras formar varios lobulillos, se reúnen nuevamente para formar la arteriola eferente. Estas arteriolas entran y salen, respectivamente, por el polo vascular del glomérulo. La pared de estos capilares está constituida, de dentro

afuera de la luz, por la célula endotelial, la membrana basal y la célula epitelial. A través de esta pared se filtra la sangre que pasa por el interior de los capilares para formar la orina primitiva. Los capilares glomerulares están sujetos entre sí por una estructura formada por células y material fibrilar llamada «mesangio», y el ovillo que forman está recubierto por una cubierta esférica, la cápsula de Bowman, que actúa como recipiente del filtrado del plasma y que da origen, en el polo opuesto al vascular, al túbulo proximal.⁶

TÚBULO RENAL

Del glomérulo, por el polo opuesto a la entrada y salida de las arteriolas, sale el túbulo contorneado proximal, que discurre un trayecto tortuoso por la cortical. Posteriormente, el túbulo adopta un trayecto rectilíneo en dirección al seno renal y se introduce en la médula hasta una profundidad variable según el tipo de nefrona (superficial o yuxtamedular); finalmente, se incurva sobre sí mismo y asciende de nuevo a la corteza. A este segmento se le denomina «asa de Henle». En una zona próxima al glomérulo sigue nuevamente un trayecto tortuoso, denominado «túbulo contorneado distal», antes de desembocar en el túbulo colector, que va recogiendo la orina formada por otras nefronas, y que desemboca finalmente en el cáliz a través de la papila.⁵⁻⁷

Las funciones básicas del riñón son de tres tipos:

1. Excreción de productos de desecho del metabolismo: por ejemplo, urea, creatinina, fósforo, etc.
2. Regulación del medio interno cuya estabilidad es imprescindible para la vida: equilibrio hidroelectrolítico y acidobásico.
3. Función endocrina: síntesis de metabolitos activos de la vitamina D, sistema renina-angiotensina, síntesis de eritropoyetina, cininas y prostaglandinas.

Estas funciones se llevan a cabo en diferentes zonas del riñón. Las dos primeras, es decir, la excretora y reguladora

del medio interno, se consiguen con la formación y eliminación de una orina de composición adecuada a la situación y necesidades del organismo. Tras formarse en el glomérulo un ultrafiltrado del plasma, el túbulo se encarga, en sus diferentes porciones, de modificar la composición de dicho ultrafiltrado hasta formar orina de composición definitiva, que se elimina a través de la vía excretora al exterior.^{1,6,7}

Filtración glomerular

Consiste en la formación de un ultrafiltrado a partir del plasma que pasa por los capilares glomerulares. Se denomina «ultrafiltrado», pues solo contiene solutos de pequeño tamaño capaces de atravesar la membrana semipermeable que constituye la pared de los capilares. Esta permite libremente el paso de agua y de sustancias disueltas, con peso molecular inferior de 15.000; es totalmente impermeable, en condiciones normales, a solutos con peso molecular superior a 70.000, y deja pasar en cantidad variable los de peso molecular entre 15.000 y 70.000. La orina primitiva, que se recoge en el espacio urinario del glomérulo, y que a continuación pasa al túbulo proximal, está constituida, pues, por agua y pequeños solutos en una concentración idéntica a la del plasma; carece, no obstante, de células, proteínas y otras sustancias de peso molecular elevado. El filtrado es producto únicamente de fuerzas físicas. La presión sanguínea en el interior del capilar favorece la filtración glomerular. La presión oncótica ejercida por las proteínas del plasma y la presión hidrostática del espacio urinario actúan en contra de la filtración. La resultante del conjunto de dichas fuerzas es la que condicionará la mayor o menor cantidad de filtrado producido por cada glomérulo. En el adulto sano, la superficie de capilar glomerular total capacitada para la filtración es aproximadamente de 1 m^2 .⁶

Función tubular

Gran parte del volumen del agua y los solutos filtrados por el glomérulo son reabsorbidos en el túbulo renal. Si no fuera así, y teniendo en cuenta la filtración glomerular normal, el volumen diario de orina excretada podría llegar a 160 l, en lugar de 1,5 l habitual. En las células tubulares, como en la mayoría de las del organismo, el transporte de sustancias puede efectuarse por mecanismos activos o pasivos. En el primer caso, el proceso consume energía; en el segundo, no, y el transporte se efectúa gracias a la existencia de un gradiente de potencial químico o electroquímico. No obstante, la creación de este gradiente puede precisar un transporte activo previo. Por ejemplo, la reabsorción activa de sodio (Na) por las células del túbulo renal crea un gradiente osmótico que induce la reabsorción pasiva de agua y también de urea. Por uno u otro de estos mecanismos, la mayor parte del agua y sustancias disueltas que se filtran por el glomérulo son reabsorbidas y pasan a los capilares peritubulares, y de esta forma nuevamente al torrente sanguíneo. Así como existe la capacidad de reabsorber sustancias, el

túbulo renal también es capaz de secretarlas pasando desde el torrente sanguíneo a la luz tubular. Mediante estas funciones, reguladas por mecanismos hemodinámicos y hormonales, el riñón produce orina en un volumen que oscila entre 500 y 2.000 cm^3 al día, con un pH habitualmente ácido, pero que puede oscilar entre 5 y 8, y con una densidad entre 1.010 y 1.030. Estas variables, así como la concentración de los diversos solutos, variarán en función de las necesidades del organismo en ese momento. En el túbulo proximal se reabsorbe del 65 al 70% de la filtración glomerular. Esto se produce gracias a una reabsorción activa de Na en este segmento, que arrastra de forma pasiva el agua. Además de Na y agua, en este segmento se reabsorbe gran parte del bicarbonato, de la glucosa y de los aminoácidos filtrados por el glomérulo. El asa de Henle tiene como función, por sus características específicas, crear un intersticio medular con una osmolaridad creciente a medida que nos acercamos a la papila renal; en este segmento se reabsorbe un 25% del cloruro sódico y un 15% del agua filtrados, de tal forma que el contenido tubular a la salida de este segmento es hipoosmótico respecto al plasma (contiene menos concentración de solutos). Finalmente, en el túbulo distal, además de secretarse potasio e hidrogeniones (estos últimos contribuyen a la acidificación de la orina), se reabsorben fracciones variables del 10% de Na y del 15% de agua restantes de la filtración glomerular.⁶⁻⁸

Regulación de la excreción de agua

En función del estado de hidratación del individuo, el riñón es capaz de eliminar orina más o menos concentrada, es decir, la misma cantidad de solutos, disueltos en menor o mayor cantidad de agua. Esta es una función básicamente del túbulo renal. Además de la variable fracción de Na u agua reabsorbidos en el túbulo proximal, la acción de la hormona antidiurética (ADH) en el túbulo colector hace a este más o menos permeable al agua, condicionando una mayor o menor reabsorción del 15% de esta que llega a ese segmento y, por tanto, una orina más o menos diluida. La ADH es sintetizada por células nerviosas del hipotálamo y es segregada por la hipófisis. El principal estímulo para su secreción es el aumento de la osmolaridad plasmática, aunque también la estimula la disminución del volumen del líquido extracelular. La ADH actúa sobre el túbulo colector, haciéndolo permeable al agua, con lo que la reabsorción de esta aumenta, disminuye la osmolaridad plasmática y se excreta una orina más concentrada. En situaciones de disminución de la osmolaridad o expansión del volumen extracelular, se inhibe la secreción de ADH y se absorbe menos agua, y se excreta orina más diluida.^{1,6,8}

Regulación de la excreción de sodio

En condiciones normales, menos de un 1% del Na filtrado por el glomérulo es excretado en la orina. El principal factor que determina la reabsorción tubular de Na es el volumen extracelular. Si el aporte de Na disminuye y se

produce una contracción de este espacio, se estimula la secreción de renina por el aparato yuxtaglomerular. Esta enzima facilita la conversión de angiotensinógeno en angiotensina I, la enzima de conversión, a su vez, el paso de angiotensina I a angiotensina II, y esta, además de producir vasoconstricción, estimula la secreción de aldosterona por la glándula suprarrenal. La aldosterona actúa sobre el túbulo distal provocando un aumento de la reabsorción de Na, y restablece así la homeostasis.^{1,6,8}

Regulación de la excreción de potasio

El potasio filtrado por el glomérulo es reabsorbido en su totalidad por el túbulo proximal (70%) y el asa de Henle (30%). El equilibrio entre secreción y reabsorción en el túbulo distal es el que determina la cantidad excretada en la orina. En una dieta normal que contiene 100 mEq de potasio, los riñones excretan 90 mEq. Ante una sobrecarga oral, la excreción urinaria aumenta de forma rápida, eliminando en 12 h el 50% de esa sobrecarga. En situaciones de privación, el riñón reacciona de forma más lenta, y puede provocar una depleción del *pool* total del potasio del organismo. Los mineralocorticoides, un contenido alto de Na en la orina y la mayoría de los diuréticos inducen un aumento de la excreción de este ion.^{1,6-8}

FISIOPATOLOGÍA

498

El aumento de la permeabilidad glomerular a las proteínas plasmáticas puede considerarse el factor inicial en el desarrollo fisiopatológico del síndrome nefrótico, y el aumento del catabolismo de la albúmina actúa, además, como agravante de la hipoalbuminemia presente en estos enfermos. La consecuencia de esta proteinuria masiva es la hipoproteinemia; como resultado, disminuye la presión oncótica plasmática, y el desequilibrio en las fuerzas de Starling conduce a un aumento del líquido intersticial

y a la formación de edema. Si la filtración glomerular está reducida, se producirá una retención de agua y Na. La redistribución del flujo sanguíneo dentro del riñón constituye una de las posibles causas que permiten explicar la retención de líquidos en el nefrótico^{1,6} (fig. 44-2).

Tipos de síndrome nefrótico

- Síndrome nefrótico primario (SNP).
- Síndrome nefrótico secundario:
 - Infecciones: sífilis, malaria, VIH, hepatitis B y C, esquistosomiasis, varicela, herpes zóster.
 - Toxinas: mercurio, oro, bismuto, medios de contraste, D-penicilamina.
 - Alergias: picaduras de abeja, polen, alergias alimentarias.
 - Neoplasias: enfermedad de Hodgkin, leucemias, carcinomas.
 - Alteraciones cardiovasculares: insuficiencia cardíaca congestiva.
 - Otras: amiloidosis, púrpura de Schönlein-Henoch, enfermedad de Berger, glomerulonefritis aguda postinfecciosa, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico (SUH), diabetes mellitus, poliarteritis nudosa, enfermedad de Alport.
- Síndrome nefrótico congénito.⁹⁻¹¹

Edema

El edema se define como la acumulación de líquido intersticial y es la manifestación más consistente en el síndrome nefrótico. Sin embargo, su fisiopatología ha sido un área de intenso debate e investigación en las últimas décadas. El edema en el síndrome nefrótico por lo menos tiene dos mecanismos distintos: uno atribuible a la hipoalbuminemia, que es más frecuente en los niños y se asocia a un estado de «depleción de volumen plasmático», y otro

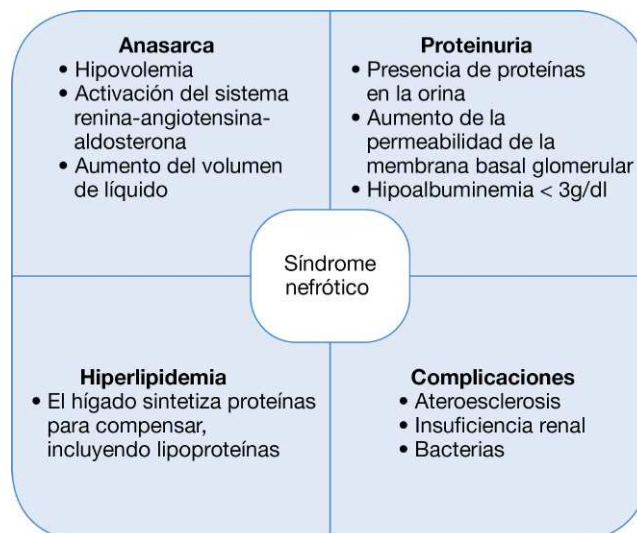


FIGURA 44-2

Características principales del síndrome nefrótico.

en los adultos, donde predomina la disfunción tubular, la pérdida de la natriuresis, la retención de Na y la «expansión del volumen plasmático». En el primer caso, la hipoalbuminemia condiciona un descenso de la presión oncótica plasmática y la consecuente fuga de líquido al intersticio, así como la disminución del volumen circulante efectivo. Este «infralleno» conduce a la retención de Na y agua mediados por la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y la ADH. En vista de la baja presión oncótica del plasma sanguíneo, el agua retenida vuelve a fugarse al intersticio, y mantiene así un estado constante de «depleción de volumen», cerrando así el círculo vicioso. En el segundo mecanismo, o de «sobrelleno», existe un estado de resistencia tubular al efecto de los péptidos natriuréticos, lo que favorece la retención de Na, con la consecuente expansión de volumen e inhibición del SRAA. Esta expansión de volumen en asociación con la baja presión oncótica condiciona la fuga de líquido al intersticio y la formación de edema.^{1-4,9,11,12}

Contrariamente a lo anterior, la hipótesis del sobrelleno, u *overfill*, postula que la retención de Na es un fenómeno renal primario causado por un defecto renal intrínseco en la excreción renal de Na. El túbulo colector cortical es el punto de reabsorción de Na en el síndrome nefrótico. El 66% del Na filtrado es reabsorbido en el túbulo proximal por la acción del cotransportador $\text{Na}^+\text{-H}^+$ (NHE3). Otro transportador de Na que ha sido implicado en la retención de Na es la bomba $\text{Na}^+, \text{K}^+\text{-ATPasa}$. Otro de los transportadores de Na que se ha implicado últimamente es el canal de Na epitelial o canal de Na sensible a la amilorida (ENaC). Un factor importante en la regulación del ENaC son las serina proteasas, que tienen la capacidad de escindir las subunidades α y γ del ENaC, que, de esta manera, aumenta la conductancia al Na a través del canal. En resumen, el plasminógeno presente en el plasma probablemente se filtra a través de la barrera glomerular deficiente propia del síndrome nefrótico y luego se convierte en plasmina por la acción de la urocinasa presente en el túbulo colector; la plasmina posteriormente activaría el ENaC y ocasionaría la retención del Na, con la consecuente aparición de edema, y seguiría la siguiente secuencia de eventos: pérdida urinaria de proteínas, principalmente albúmina, que produciría hipoalbuminemia, que, a su vez, causaría disminución de la presión oncótica, alterando las fuerzas de Starling y disminuyendo el retorno de líquido a los capilares, lo que ocasionaría disminución del volumen efectivo (hipovolemia relativa), que dispararía los mecanismos adaptativos, como el SRAA, la ADH y la liberación del péptido natriurético auricular; todo esto produce retención de Na y edema. Sin embargo, hay evidencia de que la adrenalectomía no previene la retención de Na ni la anasarca, y de ahí surge la teoría alternativa antes mencionada como hipótesis del *overfill*^{1,9,11,12} (fig. 44-3).

Dislipidemia

En el síndrome nefrótico existe una depuración excesiva de diferentes proteínas plasmáticas, como las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y la lecitina colesterol

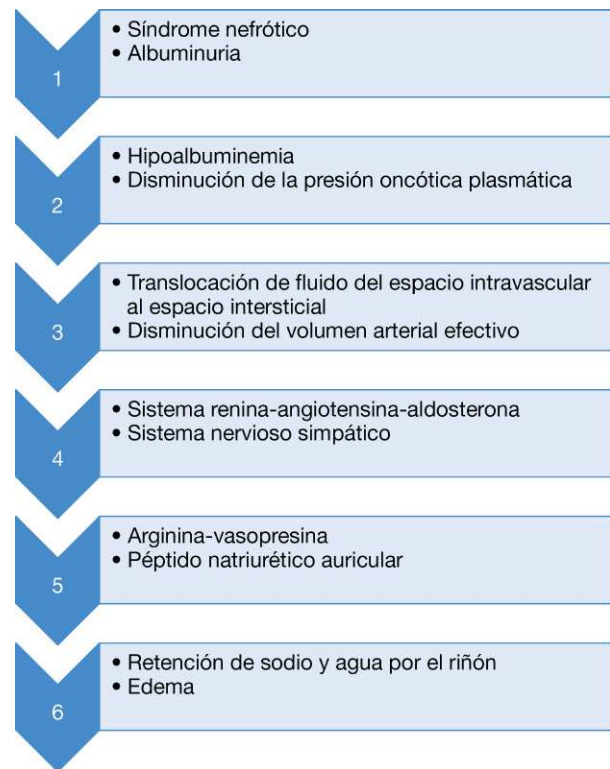


FIGURA 44-3
Fisiopatología del síndrome nefrótico.

aciltransferasa (LCAT), la cual se encuentra involucrada en la síntesis de las primeras. Además, debido al efecto de la baja presión oncótica del plasma, la síntesis hepática de lipoproteínas de baja densidad (LDL) se encuentra incrementada,⁷ lo mismo que la actividad de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa (HMGCoAr), enzima limitante en la síntesis de colesterol. Contrariamente, la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL) endotelial disminuye, por lo que la tasa de degradación de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y quilomicrones es mucho menor, lo que favorece el acúmulo de triglicéridos.⁹ En la actualidad existe evidencia sobre el impacto negativo de la dislipidemia resultante no solo en el desarrollo de enfermedad cardiovascular, sino también en la progresión de la enfermedad renal crónica. Así pues, hay evidencia que relaciona de manera independiente los niveles séricos de colesterol y triglicéridos con el desarrollo y progresión de la enfermedad renal crónica.^{1-5,8}

Estado de hipercoagulabilidad

Al igual que el resto de las proteínas plasmáticas filtradas y eliminadas por vía renal, las involucradas en la cascada de la coagulación se ven también afectadas. Conforme evoluciona el síndrome nefrótico, se establece un desequilibrio entre los factores procoagulantes y anticoagulantes debido a la filtración de antitrombina III y factor de von Willebrand (entre otros), así como niveles elevados de fibrinógeno (ya que este, debido

a su peso molecular, no se filtra libremente). Además, existe una mayor tendencia a la agregación plaquetaria, que puede verse agravada por la hemoconcentración secundaria a la depleción de volumen. En general, se habla de que hasta el 10% de los adultos y el 2% de los niños presentan un episodio de trombosis durante el curso del síndrome nefrótico, que puede ser tanto arterial como venosa, y se presenta con mayor frecuencia en la glomerulopatía membranosa (hasta en el 30% de los casos). Actualmente, el único marcador que habla de un riesgo incrementado para desarrollar un evento trombótico que justifique anticoagulación profiláctica es la albúmina sérica menor de 2 g/dl.^{1-5,8,12}

Susceptibilidad a infecciones

La mayor susceptibilidad a infecciones tiene diversas causas. La pérdida significativa de inmunoglobulinas (principalmente IgG) y proteínas del complemento (factores B y D) limita la opsonización y la capacidad fagocítica, y hace más frecuentes los procesos infecciosos por gérmenes encapsulados, como es el caso de la peritonitis por neumococo, frecuente en la población infantil. Igualmente, la depleción de proteínas transportadoras de oligoelementos como el hierro y el cinc condiciona la disfunción linfocitaria. Las infecciones de tejidos blandos por estreptococo β -hemolítico son más frecuentes en los adultos, principalmente en áreas con demasiado edema.^{1-4,8,11,13}

- **Lipidograma:** hiperlipidemia intensa, con colesterolemia que puede alcanzar valores de 300-500 mg/dl, aumento de LDL y triglicéridos. Es transitoria, y se resuelve cuando revierte el síndrome nefrótico.
- **Ionograma:** pueden presentar hiponatremia por mayor retención de agua que de Na secundaria a hiperactividad de la ADH. El calcio sérico total suele estar bajo por descenso de la fracción unida a las proteínas, y el iónico habitualmente es normal.
- **Azoemia y creatininemia:** pueden estar elevadas inicialmente en el 33% de los niños con síndrome nefrótico infantil por factores prerrenales.
- **Hemograma:** el hematocrito puede estar elevado por hemoconcentración en la etapa aguda.
- **Ecografía renal:** muestra edema intersticial que puede producir un aumento moderado del tamaño renal.¹²⁻¹⁴
- **Receptor soluble de la urocinasa (suPAR):** los niveles circulantes de suPAR están relacionados con el tipo de enfermedad causante del síndrome nefrótico, pero también con la función renal. La presencia de bajos niveles circulantes de suPAR es indicativa de enfermedad de cambios mínimos con mejor función renal, en tanto que altos niveles de suPAR son indicativos de enfermedades más graves, como la focal-segmentaria y la membranosa, con peor pronóstico en la función renal.^{1,14-17} (fig. 44-4).

RESUMEN

El síndrome nefrótico, como ya lo comentamos anteriormente, se caracteriza por la presencia de proteinuria > 3,5 g por día en la orina. Al persistir esta pérdida de proteínas, especialmente de albúmina (proteína plasmática más abundante), presenciaremos hipoalbuminemia. La causa de todo esto es el aumento de permeabilidad de la membrana basal glomerular, lo cual va a permitir el paso de proteínas al filtrado, llegando así de esta manera a la orina.

Otro de los datos pivote que tenemos en este síndrome es la anasarca (edema generalizado), causada por la misma hipoalbuminemia que genera una baja en la presión oncótica, por lo cual se activará el SRAA, reteniendo así Na y potasio, y finalmente, la retención de agua generando así el edema.

Todo esto, como un efecto cascada, generará consecuentemente hiperlipidemia, ya que aumenta en el hígado la producción de síntesis de proteínas debido a la pérdida en la orina, pero generará proteínas, incluyendo las lipoproteínas, con un riesgo de padecer aterosclerosis.

Los pacientes son propensos también a infecciones, como a estafilococos o neumococos, por la misma pérdida de inmunoglobulinas. También hay complicaciones trombóticas debido a la baja de los factores anticoagulantes.

Un síndrome nefrótico es reversible con un diagnóstico y tratamiento adecuado; de no ser así, evolucionará a insuficiencia renal.

PRUEBAS ANALÍTICAS Y COMPLEMENTARIAS

- **Análisis de orina:** la densidad de la orina habitualmente es alta. Se analizará lo siguiente:
 - **Proteinuria:** su cuantificación es esencial para establecer el diagnóstico. Se debe recolectar orina de 12 o de 24 h y los valores deben superar los 40 mg/m²/h o 50 mg/kg/día. Se puede determinar el cociente entre la proteinuria y la creatininuria en mg/dl en una muestra aislada (Pu/Cr). Por encima de 2 se establece el diagnóstico de proteinuria nefrótica. La selectividad de la proteinuria se refiere al tamaño de las moléculas que pasan la barrera de filtración. En caso de tratarse de una proteinuria selectiva, se pierden proteínas de bajo peso molecular, que corresponden en más del 85% a albúmina. En caso contrario es no selectiva, con pérdida de todas las proteínas plasmáticas con un trazado electroforético similar al plasmático. La proteinuria selectiva se asocia con mayor frecuencia a la leucemia granulocítica mieloide.^{1,2,10,11}
 - **Sedimento:** el 23% de los niños presentan microhematuria. Es frecuente observar cilindros hialinos.
- **Proteinograma:** hipoproteinemia menor de 5,5 g/dl, descenso de albuminemia por debajo de 2,5 g/dl y de las gammaglobulinas. Aumento de las fracciones α_2 -globulina y β -globulina.

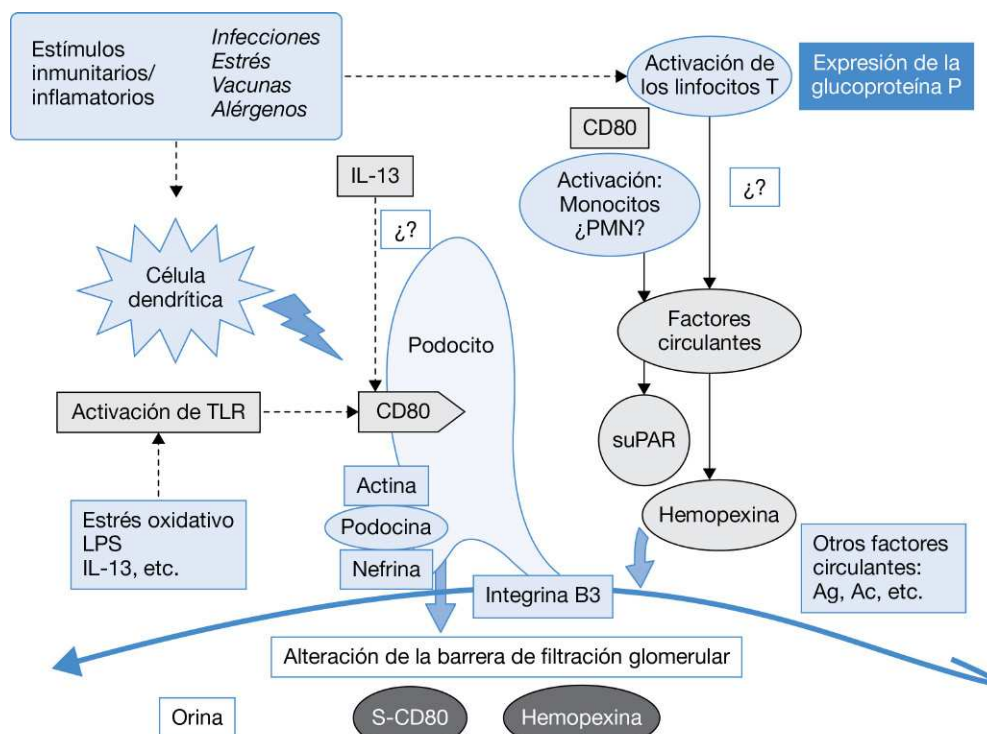


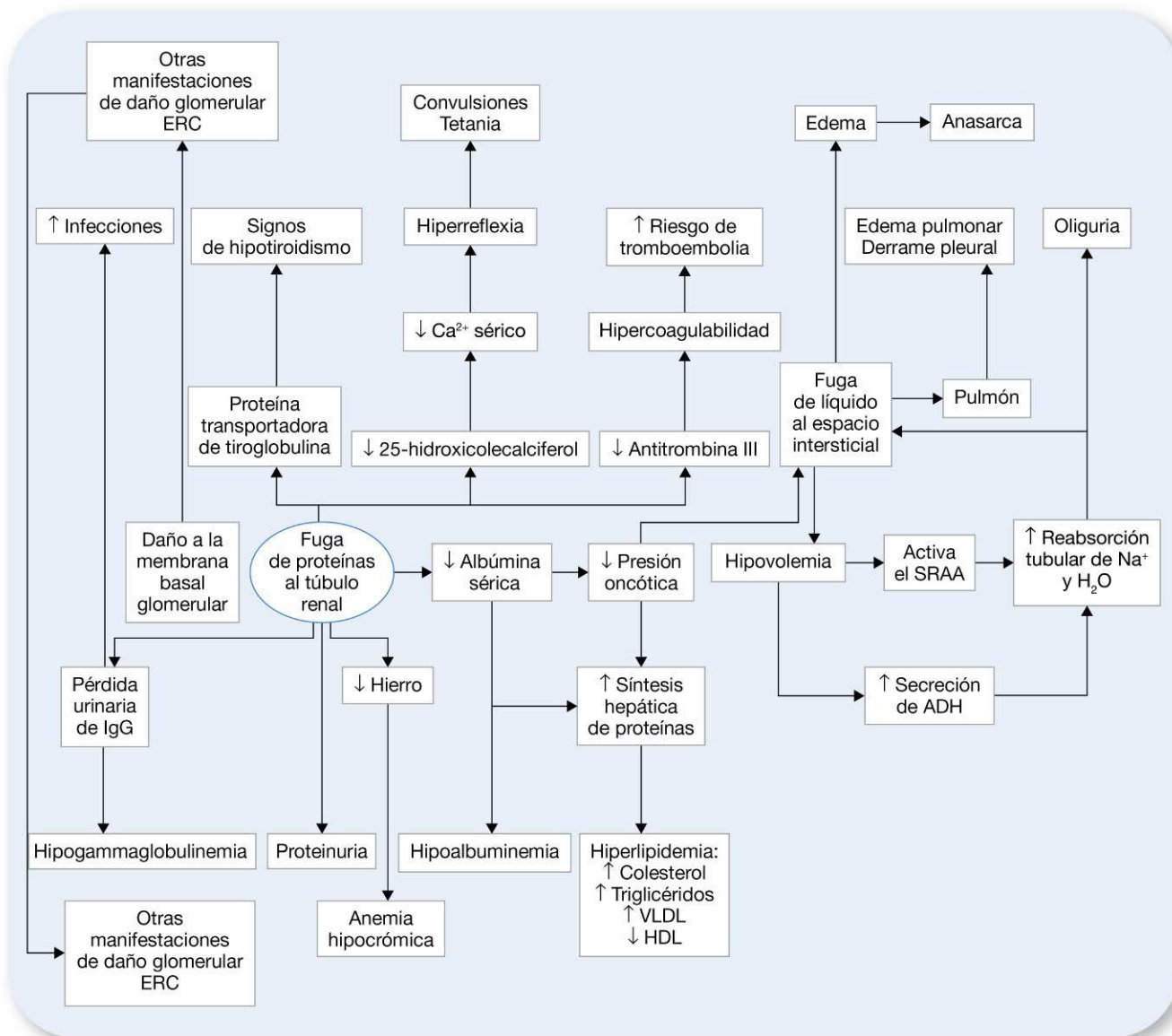
FIGURA 44-4

Esquema de los mecanismos propuestos para explicar la lesión del podocito y los posibles biomarcadores. Ac, anticuerpos; Ag, antígeno; IL-13, interleucina 13; LPS, lipopolisacáridos; PMN, polimorfonucleares; suPAR, receptor soluble de la urocinasas; TLR, receptores de tipo toll. (Adaptado de Segarra-Medrano A, Camicer-Cáceres C, Arbos MA, et al. Biomarcadores en el síndrome nefrótico: algunos pasos más en el largo camino. *Nefrología* 2012.)

CASO CLÍNICO

Mujer de 79 años, hipertensa, que consultó por edema de las extremidades inferiores en junio de 2010. Existía hematuria microscópica y proteinuria de 1.776 mg/24 h; nitrógeno ureico en sangre (NU), 46,6 mg/dl; creatinina, 1,6 mg/dl; aclaramiento de creatinina, 42 ml/min/1,73 m²; proteinemia, 6,8 g/dl; albuminemia, 4,3 g/dl; colesterol, 290 mg/dl, y triglicéridos, 155 mg/dl. Se prescribió furosemida, enalapril y atorvastatina. Reapareció 7 meses después (en enero de 2011) en anasarca. La proteinuria fue 9.614 mg/24 h; la proteinemia, de 4,7 g/dl; la albuminemia, de 2,3 g/dl; la creatinina, de 2,1 mg/dl; el aclaramiento de creatinina, de 38,6 ml/min/1,73 m², y el examen de orina mostró hematuria. La ecografía describió un riñón derecho de 9,6 × 6,1 cm y el izquierdo de 10,5 × 5,7 cm, con aumento difuso de la ecogenicidad y diferenciación corticomedular conservada. El complemento C3 y C4 fue normal, la serología viral (virus de las hepatitis B y C, y VIH) y la de autoinmunidad (ANA, ANCA, ENA y anti-ADN) fueron negativas, y no se detectaron paraproteínas. Se prescribieron diuréticos y se le indicó una biopsia renal. En la hospitalización motivada para efectuar la biopsia renal se constató que la función renal había empeorado notoriamente (creatinina, 5,5 mg/dl; NU, 66 mg/dl), por lo que se desistió de efectuar la biopsia, se instaló un catéter y se inició hemodiálisis.

Un mes después, la anorexia pertinaz y una baja de peso progresiva hicieron sospechar un cáncer. La tomografía mostró una imagen hipodensa de 3,3 cm a nivel del cérvix que se reforzaba con el medio de contraste y una dilatación de la cavidad endometrial. Una ecografía transvaginal mostró una cavidad uterina ocupada por líquido que hizo sospechar una colección hemática. Se efectuó histerectomía y anexectomía bilateral. Existía una lesión que obstruía el canal cervical y que correspondía a un carcinoma epidermoide con permeación a los linfáticos vecinos. Por sus malas condiciones generales, la familia decidió no hacer quimioterapia ni radioterapia. Dos meses después (en mayo de 2011) se infectó el catéter de diálisis y se retiró. Persistía el síndrome nefrótico y había una leve reducción de la azoemia (creatinina, 4,95 mg/dl; NU, 72 mg/dl), por lo que se suspendió temporalmente la diálisis, antes de instalar un nuevo catéter. En julio de 2011 se constató una mejoría en la función renal (creatinina, 1,77 mg/dl; aclaramiento de creatinina, 30,2 ml/min/1,73 m²) y remisión parcial del síndrome nefrótico (proteinuria, 1.603 mg/24 h; proteinemia, 5,46 g/dl; colesterol, 229 mg/dl; triglicéridos, 116 mg/dl). En los meses siguientes la proteinuria continuó reduciéndose y, en su último control (en enero de 2012), la paciente estaba asintomática y el síndrome nefrótico en remisión completa.



MAPA CONCEPTUAL

Fisiopatología del síndrome nefrótico.

Bibliografía

1. Helmund RG. Fisiopatología Renal. Fundamentos. 4.ª ed. Filadelfia: Lippincott; 2014.
2. Peña A, Mendizabal S. Síndrome nefrótico en la edad pediátrica. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2008.
3. Navarro-Blackaller G. Parra-Cortes LS. Síndrome Nefrótico: abordaje diagnóstico, fisiopatología y complicaciones. Revista Médica 2015;6(2):176-7.
4. Rondon-Berrios H. Avances en la fisiopatología del edema en el síndrome nefrótico. Nefrología (Madr) 2011;31(2):148-54.
5. Ellis D. Pathophysiology, Evaluation, and Management of Edema in Childhood Nephrotic Syndrome. Front Pediatr 2016;3:111.
6. Saladin KS. Anatomía y fisiología: la unidad entre forma y función. México. D. F.: McGraw-Hill; 2013.
7. Davin JC. The glomerular permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2016;31:207-15.
8. Román-Ortiz E. Síndrome nefrótico pediátrico. Protoc Diagn Ter Pediatr 2014;1:283-301.
9. Sahali D, Sendeyo K, Mangier M, et al. Immunopathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome with relapse. Semin Immunopathol 2014;36(4):421-9.
10. Halty M, Caggiani M. Síndrome nefrótico. Clínicas Pediátricas del Sur 2010;3:4-23. Disponible en: <http://www.sup.org.uy/web2/volumen-3-ano-2010/> [consultado el 13 de enero de 2015].
11. Hernández-Ordoñez SO. Síndrome nefrótico. El Residente 2008;III(3):90-6.

13. Segarra A, Jatem M, Quiles MT, et al. Valor diagnóstico de los niveles séricos del receptor soluble de la uroquinasa en adultos con síndrome nefrótico idiopático. *Nefrologia* 2004;34(1): 46-52.
14. Segarra-Medrano A, Clarnicer-Cáceres C, Arbós-Via MA, Quiles-Pérez MT, Agraz-Pamplona I, Ostos-Roldán E. Biomarcadores en el síndrome nefrótico: algunos pasos más en el largo camino. *Nefrologia* 2012;32(5):558-72.
15. Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome Nefrótico Primario en Niños. México, D. F.: Secretaría de Salud; 2013.
16. Vega J, Santamaría M, Méndez GP. Remisión completa de síndrome nefrótico asociado a carcinoma cervicouterino luego de tratamiento del tumor. Comunicación de 2 casos. *Rev Med Chile* 2012;140(12):1580-4.
17. Hull RP, Goldsmith DJA. Nephrotic syndrome in adults. *BMJ* 2008;336:1185-9.

Página deliberadamente en blanco

Síndrome nefrítico

Jorge Fernando Topete Reyes

INTRODUCCIÓN

Los riñones son órganos que desempeñan diferentes funciones fundamentales en el organismo, a saber: 1) excreción de productos metabólicos de desecho; 2) regulación del equilibrio hídrico y electrolítico; 3) control de la osmolalidad de los líquidos corporales y la concentración de electrólitos; 4) mantenimiento de la presión arterial en un margen estrecho; 5) equilibrio ácido-base; 6) secreción, metabolismo y excreción de hormonas, y 7) gluconeogénesis.¹

Dada la variedad de intervenciones fisiológicas que llevan a cabo en la homeostasis sistémica, diversos estados patológicos pueden afectarlos, ya sea de manera selectiva o como parte de un daño multiorgánico. También se pueden clasificar de acuerdo con las estructuras renales involucradas, y así tenemos enfermedades del intersticio, glomerulares, tubulares y vasculares. Sin embargo, las formas de presentación suelen limitarse a un margen estrecho de respuestas estereotipadas independientemente de la causa. En algunas ocasiones la misma entidad puede iniciar de varias formas con distinta gravedad. El espectro de presentaciones abarca: 1) hematuria microscópica; 2) hematuria macroscópica; 3) proteinuria no nefrótica; 4) síndrome nefrótico; 5) síndrome nefrítico, y 6) glomerulonefritis (GMN) rápidamente progresiva, cada una con características que la definen.²

Los riñones generan un gran filtrado que es de aproximadamente 180 l por día, provenientes de casi 900 l de sangre que pasan a través de ellos cada 24 h, y gracias a la función de las células tubulares se reabsorbe la mayor parte para permitir un gasto urinario de solo 2 l al día. La barrera de filtración glomerular que impide el paso de proteínas, principalmente albúmina e inmunoglobulinas, sí da lugar a la transferencia de solutos y agua; tal barrera está constituida por tres estructuras, una capa de células endoteliales correspondientes a los capilares fenestrados localizados en el interior de los glomérulos que se encuentran en relación con la matriz extracelular llamada «membrana basal glomerular» (MBG) y sobre la cual se asientan células epiteliales conocidas como «podocitos». La superficie de filtración se puede modificar por otra estructura intraglomerular relevante, el

mesangio, constituido por células y matriz extracelular. Las anomalías en todos estos componentes son capaces de modificar la selectividad en la filtración y propiciar el deterioro en las funciones renales que llevan a manifestarse desde el punto de vista clínico como síndrome nefrítico.⁴

CONCEPTO

El síndrome nefrítico es el producto de alteraciones que conducen a inflamación glomerular, causan disminución de la filtración glomerular, proteinuria no nefrótica, generalmente menor de 1 g en 24 h, edema e hipertensión, y suele ser de inicio abrupto, lo que permite su identificación temprana y tratamiento oportuno. El pronóstico depende de la causa.²

La caída en la tasa de filtración glomerular con el consecuente incremento de la creatinina implica que ha ocurrido obliteración de la mayor parte de las luces capilares en los glomérulos por infiltración de células inflamatorias en lo cual participan de forma relevante citocinas, tanto de perfil Th1 en algunos casos, como de perfil Th2 en otros; además, múltiples quimiocinas pueden amplificar el efecto inflamatorio.⁵

BASES ANATOMOFISIOLÓGICAS

La barrera de filtración glomerular corresponde a una unidad anatómica constituida por tres estructuras que separan el flujo vascular y el espacio de Bowman. Hay otro componente intraglomerular importante por su relación con dicha barrera, el mesangio, que tiene capacidad para modificar la superficie de filtración, y las condiciones patológicas que lo afectan también pueden manifestarse como síndrome nefrítico.⁶ A continuación se describen cada una de estas estructuras.

Podocitos

Son las células epiteliales que se localizan sobre la MBG, tienen un cuerpo grande, producen factores de crecimiento necesarios para reparación de las células endoteliales y poseen citoesqueleto de actina arborizado que permite

la formación de procesos extensos que incluso rodean las asas capilares. Los procesos podócitos o pedículos de podocitos vecinos se conectan por medio de uniones intercelulares especializadas conocidas como «diafragmas de hendidura», que determinan los poros para la filtración. Estas células tienen abundantes mitocondrias, lisosomas y un núcleo prominente, todos necesarios por la intensa actividad metabólica que desempeñan. Son productores de componentes de la MBG y, con ella, tienen gran interacción, dado que expresan moléculas transmembrana en su superficie basolateral que regulan la señalización intercelular; entre ellas están las integrinas y los distroglicanos.⁷

Membrana basal glomerular

Conformada por dos láminas raras, una interna y otra externa, tiene una lámina densa media que corresponde a las interacciones proteína-proteína, y tiene un grosor de 300 a 350 nm. A diferencia de otras membranas basales, es más gruesa, lo que se debe a que se forma por la fusión de dos componentes, uno generado por el endotelio y otro por los podocitos. Sus constituyentes principales son colágeno de tipo IV, laminina, nidógeno y proteoglicanos de heparán sulfato, que de igual manera se encuentran en otras membranas basales; sin embargo, presentan isoformas que difieren de las encontradas en las otras, lo que le permite sus propiedades funcionales únicas:

- Proporciona sustratos para la adhesión y señalización de células endoteliales, podocitos y células mesangiales.
- Presenta moléculas, como factor de crecimiento del endotelio vascular.
- Es una barrera directa para la filtración de albúmina.⁸

LAMININAS

Son proteínas glucosiladas grandes que se agrupan como trímeros, cuya síntesis y secreción depende de diferentes células, principalmente endoteliales y podocitos. Presentan forma de cruz y tienen extremos amino que interaccionan con los otros trímeros para permitir la polimerización.

COLÁGENO DE TIPO IV

Es una proteína de matriz extracelular trimérica consistente en cadenas α , que se disponen para formar una triple hélice. Se presentan interrupciones de aminoácidos en el dominio central, y esta disposición permite gran flexibilidad. Es fundamental para dar estabilidad a la MBG. En ocasiones se presentan mutaciones en las cadenas α_3 , α_4 o α_5 , que provocan defectos de la estructura y condicionan enfermedades como el síndrome de Alport o la membrana basal delgada.

NIDÓGENO

Hay dos proteínas nidógeno, de tipo 1 y de tipo 2 (anteriormente denominadas «entactinas»). Son dos

glucoproteínas que contienen tres dominios globulares, aparentemente se unen a colágeno de tipo IV y laminina de manera que constituyen un puente que vincula a las dos estructuras. El nidógeno de tipo 1 puede brindar estabilidad adicional a la MBG en condiciones de estrés, pero aparentemente no tiene un papel relevante en la función de barrera.⁹

PROTEOGLUCANOS DE HEPARÁN SULFATO

Presentan glucosaminoglucanos sulfatados en las cadenas laterales que los unen a un núcleo proteico. La agrina es el principal; brinda carga negativa, lo que es relevante para impedir la filtración de proteínas, y permite la fijación de células adyacentes. Las cadenas laterales de heparán sulfato son importantes para fijar y secuestrar factores de crecimiento producidos por podocitos que pueden atravesar la MBG, en particular VEGF.⁹

Células endoteliales

Son planas, grandes, constituyen la parte más interna del capilar glomerular, periféricamente son extremadamente delgadas, tienen núcleo y todos los organelos, presentan numerosas fenestraciones transcélulas de 60 a 80 nm que corresponden aproximadamente al 40% de la superficie celular, tienen una disposición en placas de tamiz separadas por crestas de citoplasma, la mayoría no posee diafragmas, y las fenestraciones son adaptaciones que permiten una gran permeabilidad al agua. Existen uniones adherentes importantes para permitir el transporte transendotelial, y también cuentan con glucocalix que brinda cubierta polianiónica y participa en la restricción para el paso de proteínas, como albúmina e inmunoglobulinas.¹⁰

Mesangio

Se localiza en la parte central del glomérulo. Tiene células en relación directa con la matriz, con elevado contenido de colágeno de tipo IV y V, laminina, fibronectina, condroitina, nidógeno y proteoglicanos. Hay dos tipos de células: unas son semejantes a las del músculo liso vascular, con elevado contenido de miosina y actina, y corresponden al 90% del total, y la contracción de estas células disminuye transitoriamente la luz de los capilares y modifica la superficie de filtración; el otro tipo corresponde a células semejantes a monocitos con capacidad para expresar moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de clase II y son solo el 10%. Tiene comunicación directa con el intersticio y con el aparato yuxtarglomerular, por lo que se expone a modificaciones del flujo sanguíneo glomerular y a proteínas plasmáticas. Tiene funciones importantes en depurar complejos inmunitarios circulantes, en la producción de mediadores inflamatorios y en la producción o reducción de la matriz en casos de enfermedad. La activación de estas células ocurre por los receptores Fc que presentan⁴ (figs. 45-1 y 45-2).

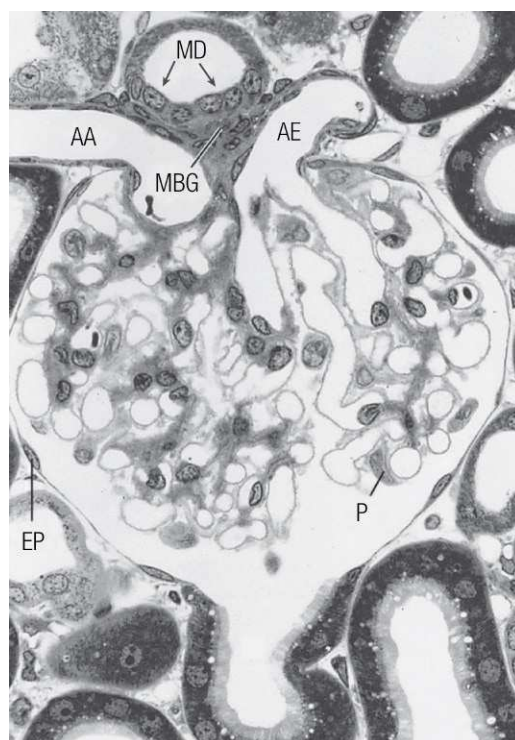
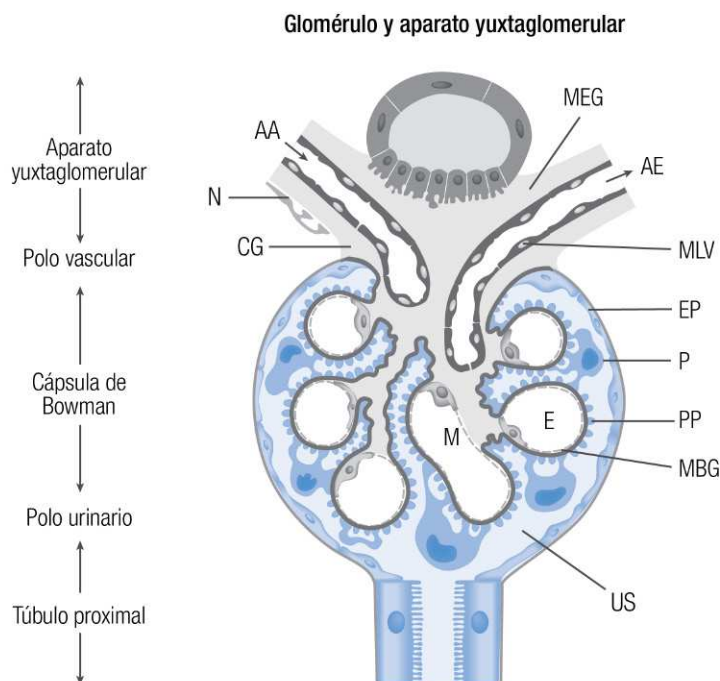


FIGURA 45-1

Corte longitudinal de un glomérulo. En el polo vascular se observan la arteriola aferente (AA), la arteriola eferente (AE), el mesangio extraglomerular (MEG) y la mácula densa (MD). En el polo urinario se aprecia el epitelio parietal (EP) y su conversión a túbulo proximal. CG, célula granular; MBG, membrana basal glomerular; MLV, músculo liso vascular; P, podocito; PP, proceso del podocito.



Estructura de una porción del glomérulo

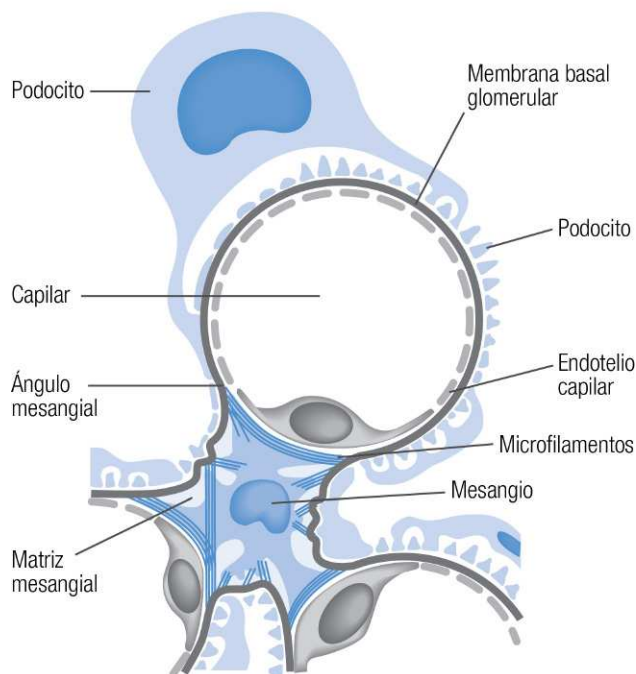


FIGURA 45-2

Estructuras que participan en la barrera de filtración. Se observa un capilar, la porción axial del mesangio y el epitelio visceral (podocitos). En la interfase capilar-mesangio, el endotelio capilar se asienta directamente en el mesangio.

FISIOPATOLOGÍA

Un aspecto fundamental en la fisiopatología del síndrome nefrítico es el estado inflamatorio glomerular con abundante infiltración de células inmunitarias, como neutrófilos, monocitos y linfocitos. Uno de los factores desencadenantes para la migración es la presencia de complejos inmunitarios con anticuerpos que pueden tener como sustrato antigénico diferentes estructuras. Entre las principales entidades que pueden tener esta presentación se encuentran:

- Nefropatía lúpica proliferativa o focal:
 - En algunos casos también las formas mesangiales.
- GMN postinfecciosa:
 - En las fases precoces, principalmente la postestreptocócica.
 - Otras enfermedades postinfecciosas, como endocarditis y abscesos.
- Nefropatía por IgA:
 - La mayor parte de las veces solo cursa con hematuria microscópica.
- Enfermedad por anticuerpos anti-MBG y vasculitis con anticuerpos anticitoplásmicos de neutrófilos (ANCA):
 - Generalmente se presentan a nivel histológico con medias lunas celulares y se comportan como GMN rápidamente progresivas.²

Hay tres mecanismos para causar el estado inflamatorio glomerular que explican la presentación clínica como

síndrome nefrítico; en todos los casos la presencia de complejos inmunitarios es el factor desencadenante, cuya localización histológica puede variar:

1. Formación de inmunocomplejos con activación del complemento a nivel subendotelial o mesangio.
2. Anticuerpos anti-MBG.
3. Anticuerpos contra antígenos citoplásmicos de neutrófilos.

El gran flujo sanguíneo a nivel renal, que es cercano al 20% del gasto cardíaco, aunado a la presión intraglomerular, son factores que favorecen los depósitos de antígenos, anticuerpos o bien complejos inmunitarios a este nivel, pero con selectividad en determinadas estructuras glomerulares, por lo que los estudios de microscopía óptica, electrónica e inmunofluorescencia son primordiales para establecer diagnósticos precisos y ayudan a definir el pronóstico.¹¹

La activación del sistema inmunitario puede ocurrir a partir de diferentes tipos de estímulos: 1) estados infecciosos persistentes; 2) presencia de patrones moleculares derivados de patógenos, y 3) clones de linfocitos B y T autorreactivos presentes en la circulación.

Las infecciones crónicas son capaces de generar autoanticuerpos. Algunos ejemplos en este sentido son anticuerpos antinucleares, ANCA, crioglobulinas y factor reumatoide. Para que se presenten se necesita que el antígeno cause una respuesta inmunitaria además de que tenga acceso a la circulación, por lo que habitualmente el punto de partida es la presencia del germen en vías aéreas o en el tubo digestivo.¹²

La respuesta inmunitaria innata se activa por la identificación de patrones moleculares asociados a patógenos, entre los que están los carbohidratos, los péptidos bacterianos, la manosa y los lipopolisacáridos; en esta vía participan los macrófagos, los neutrófilos, las citocinas y el complemento.

Si un estímulo antigénico es persistente, se produce la respuesta inmunitaria adaptativa, que involucra a linfocitos T y B, pero necesita las células presentadoras de antígenos para su activación. Normalmente, la respuesta inmunitaria solo se dirige contra el antígeno exógeno, pero en ocasiones hay anomalías que conducen a la autoinmunidad, así que anomalías en el desarrollo y la maduración de las diferentes poblaciones de linfocitos pueden conducir a enfermedades glomerulares.¹³

Durante el desarrollo de las células T en el timo, los clones autorreactivos se someten a delección, lo que se conoce como «tolerancia central», en el caso de células B con elevada afinidad por antígenos propios. Mediante la tolerancia periférica se logran evitar sus efectos deletéreos, y en ello es importante la participación de los linfocitos T reguladores. Cuando la tolerancia no es eficiente, se establecen respuestas contra estructuras en el interior del glomérulo, lo que propicia glomerulopatías.

La activación de la respuesta inmunitaria innata ante antígenos ambientales es capaz de causar enfermedades autoinmunitarias glomerulares con presentación nefrítica; sin embargo, los procesos implicados son diversos, y a continuación se describen:¹³

Desregulación inmunitaria

Los linfocitos T reguladores son los principales responsables de la tolerancia periférica, función que realizan gracias a diferentes estrategias:

- Expresión de CD25 para impedir la proliferación de otros subtipos de células T por el consumo de IL-2.
- Producción de TGF- β , que impide la activación de monocitos y neutrófilos, así como de células endoteliales; además, bloquea el desarrollo hacia Th1 y Th2, pero en presencia de IL-1 e IL-6 favorece el perfil Th17, que también tiene efectos proinflamatorios. Es capaz de favorecer el cambio de isotipo en células B hacia la producción de IgA, lo que es importante en la nefropatía por IgA. Incluso el estímulo en la producción de matriz extracelular conduce hacia la cronicidad en las enfermedades glomerulares.
- Producción de IL-10, que bloquea las células dendríticas y los macrófagos activados; de esta manera no hay niveles apropiados de IL-12, lo que es fundamental para la secreción de IFN- γ . Impide la expresión de MHC de clase II, y así no ocurre la activación de otros linajes de linfocitos T.
- Expresión de CTLA-4, que se une a B-7 en las células presentadoras de antígeno y causa su internalización; de esta manera no es posible que brinden adecuada coestimulación, de forma que los linfocitos T en reposo no se comprometen con ningún perfil de citocinas.

El mal funcionamiento de los T_{reg} se ha documentado en varias enfermedades renales que se expresan como síndrome nefrítico: síndrome de Goodpasture, lupus eritematoso sistémico (LES) y vasculitis asociadas con ANCA.

En el 50% de los pacientes con LES se ha observado que existen modificaciones de sialilacetiltransferasa, molécula importante para el desarrollo y la tolerancia de linfocitos B.

Las anomalías de los linfocitos T y B pueden participar de forma sinérgica y potenciarse en el establecimiento de las diferentes causas de síndrome nefrítico.¹⁴

Mimetismo molecular

Secuencias de aminoácidos que son comunes a diferentes organismos pueden explicar esta situación. En ocasiones son unos cuantos aminoácidos los compartidos, o incluso la forma de la proteína es la que guarda semejanza entre diferentes especies. Así, dicha secuencia puede identificarse como ajena, ser presentada por células dendríticas y activar linfocitos. Las glomerulopatías debidas a este fenómeno incluyen: enfermedad de Goodpasture, en la que antígenos de *Clostridium* son

semejantes a componentes de membrana y provocan anticuerpos anti-MBG, *Staphylococcus* con proteínasa 3 (PR-3), que provocan vasculitis con ANCA, antígenos de *Escherichia coli*, que son semejantes a proteína de membrana 2 asociada a lisosomas en células endoteliales y neutrófilos en casos de vasculitis con ANCA, glucanos de *N*-acetilgalactosamina e IgA no glucosilada en caso de nefropatía por IgA, y exotoxina B de *Streptococcus* y antígenos que causan reacción cruzada en células endoteliales en los casos de GN postestreptocócica.¹⁵

Participación de células B y T autorreactivas y efecto de espectador

Algunos virus o bacterias pueden expresar superantígenos que no requieren procesamiento, son capaces de permitir autoinmunidad al menos de dos formas: por un lado, inducen la producción de IgG policlonal y la activación no específica de linfocitos T que pueden responder a autoantígenos; por otro, en enfermedades con antígenos nefritogénicos, como LES, vasculitis con ANCA y enfermedad de Goodpasture, hay evidencia de expansión de clones autorreactivos de células T.

La lesión local de células espectadoras o la muerte de microorganismos puede causar la liberación de proteínas, ácido úrico o ADN, que actúan como adyuvantes para estimular a células inmunitarias. Es frecuente la infección por *Staphylococcus aureus* en asociación a vasculitis por ANCA, y se puede deber a la liberación de motivos CpG en el ADN bacteriano o por superantígenos. La liberación de ADN también favorece la producción de anticuerpos antinucleares primordiales en la patogénesis del LES, y se ha observado asociación con infección por virus del polio. ^{13,16}

Cambios conformacionales de epítipo

Existen circunstancias en que componentes estructurales de proteínas que normalmente se encuentran ocultos pueden exponerse y así generar una respuesta inmunitaria contra ellos. Hay varios ejemplos de este proceso: el estrés oxidativo causado por el tabaquismo provoca cambios conformacionales en el colágeno de tipo IV, lo que facilita el desarrollo de anticuerpos antimembrana basal. En el síndrome urémico hemolítico, la neuraminidasa A producida por neumococos realiza un corte proteolítico en el ácido *N*-acetilneuramínico en la superficie de células rojas y glomerulares, que permite la exposición del antígeno Thomsen-Friedenreich, contra el cual generalmente hay anticuerpos naturales.^{17,18}

Diseminación de epítipo

Se presenta respuesta inmunitaria contra antígenos localizados en la misma proteína o en diferentes proteínas. En la enfermedad anti-MBG se identifican anticuerpos

que son reactivos contra la cadena α_3 de colágeno de tipo IV, pero esos mismos anticuerpos responden a epítipos en la cadena α de colágeno de tipo V, incluso se ha descrito que algunos anticuerpos reaccionan contra componentes en las cinco cadenas de colágeno de tipo IV, y esto provoca una enfermedad más grave.¹⁹

Complementariedad antígeno-anticuerpo

En este mecanismo ocurre la formación de anticuerpos dirigidos contra otros anticuerpos, específicamente contra el sitio de unión (idiotipo) o contra la región Fc; como ejemplo típico se tiene el factor reumatoide, que se identifica en niveles elevados en condiciones como endocarditis bacteriana, especialmente cuando condiciona un síndrome nefrítico.²⁰

Los mecanismos de autoinmunidad antes enumerados son relevantes, pues participan en el establecimiento o progresión de las enfermedades nefríticas. A continuación se describen las características de las principales.

Glomerulonefritis postinfecciosas

Se presentan días después de que ocurra una infección, e incluso pueden ser evidentes aun cuando el proceso ya está erradicado. Se deben a complejos inmunitarios y se acompañan de un consumo sistémico de complemento. La más frecuente en este grupo es la postestreptocócica; causada por estreptococos β -hemolíticos del grupo A, suele presentarse 2 o 3 semanas después de una faringoamigdalitis o de infecciones en la piel. En algunos casos la enfermedad es grave y puede incluso motivar GMN rápidamente progresiva.²¹

Los estudios de laboratorio de mayor utilidad incluyen antiestreptolisina O en los casos de faringoamigdalitis y anti-ADNasa-B para infecciones cutáneas.

Hay varios antígenos que se han sugerido que constituyen el sustrato para la formación de los complejos inmunitarios; los más relevantes son:

- Receptor estreptocócico asociado a plasmina (NAPLr), que es un gliceraldehído 3 fosfato deshidrogenasa.
- Exotoxina pirógena estreptocócica B (SPEB), que es una proteína cinasa catiónica generada por proteólisis.

Ambos antígenos son capaces de inducir respuesta quimiotáctica medida por la proteína quimioatrayente de monocitos de tipo 1 e IL-6 proveniente de células mesangiales con efecto de incrementar la expresión de moléculas de adhesión. SPEB es capaz de aumentar IL-6, TNF- α , IL-8 y TGF- β proveniente de leucocitos. Mediante técnicas de doble tinción se ha demostrado la presencia de ambos antígenos en el mesangio de las biopsias de pacientes con GMN postestreptocócica.²¹

Los cambios histológicos son de GMN proliferativa difusa y endocapilar con infiltración por neutrófilos, también linfocitos prominentes con proliferación mesangial. Se

pueden observar depósitos subepiteliales visibles con tinción tricrómica, que se conocen como «jorobas». En la inmunofluorescencia existen depósitos de IgG y C3 con un patrón de cielo estrellado que se observa desde fases tempranas de la enfermedad. Es inusual la presencia de IgA. En la microscopia electrónica hay depósitos electrodenso que corresponden a la jorobas con borramiento de los podocitos vecinos.

El pronóstico es favorable, solo el 5% de los pacientes tienen descenso de la filtración glomerular después de 2 años, pero la hematuria microscópica puede persistir hasta 5 años.²²

Nefropatía por IgA

Las formas de presentación clínica de esta entidad son variadas y van desde la hematuria intermitente asintomática, pasando por la hematuria macroscópica, y desde el síndrome nefrítico hasta la GMN rápidamente progresiva; sin embargo, la presencia de proteinuria es infrecuente, y de encontrarse suele ser discreta, pero confiere mal pronóstico, aun cuando se limite a rangos menores de 1 g en 24 h.

En su patogénesis se considera una hipótesis *multihit* consistente en lo siguiente:

1. Una fracción elevada de IgA1 deficiente en galactosa en los carbohidratos de las cadenas laterales de la cadena pesada correspondiente a la región de bisagra; además, se requiere que las células que la producen pasen al compartimento sistémico para que existan niveles significativos circulantes.
2. Se presenta un mecanismo de autoinmunidad, pues ocurre la exposición de *N*-acetilgalactosamina, que funge como neoepítipo y permite la producción de IgG o IgA para la formación de complejos inmunitarios en la circulación o incluso a nivel glomerular.
3. No se produce la depuración por hepatocitos de esta IgA deficiente en galactosa debido a la formación de los complejos inmunitarios que impide el acceso al receptor de asialoglucoproteína, y así se evita el metabolismo hepático.
4. La participación de *N*-acetilgalactosamina como neoepítipo se explica, pues es una molécula presente en algunos virus y bacterias. En el mesangio, los complejos inmunitarios se pueden fijar a colágeno de tipo IV, fibronectina, lo que activa las células mesangiales para que produzcan mediadores de inflamación, entre las que destaca la angiotensina II.²³

Las subpoblaciones de linfocitos Th1 y Th2 se encuentran incrementadas, pero el perfil de citocinas predominante es Th2, constituido por IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13. Los niveles elevados de IL-4 justifican mayor producción de IgA1. La IL-5 favorece el cambio de isotipo y la diferenciación. Se ha demostrado el cambio de IgA hacia IgA1 en los linfocitos de sangre periférica y las células plasmáticas de médula ósea y amígdalas.²⁴

Los depósitos de IgA ocurren fundamentalmente en el mesangio y solo discretamente en los podocitos o en los túbulos y el intersticio; sin embargo, el daño renal, más allá del síndrome nefrítico, se puede presentar por tres mecanismos principales:

1. Infiltración tubulointersticial por monocitos o macrófagos.
2. Exposición tubular a la albúmina.
3. Interacción glomérulo-podocito-túbulo.

Citocinas proinflamatorias y angiotensina II se liberan posteriormente a la presencia de IgA1 en el mesangio, y también TNF- α , que estimula a los podocitos para la producción de IL-6 y una mayor liberación de TNF- α con el efecto final de apoptosis. En presencia de estas citocinas inflamatorias hay menor expresión de nefrina y podocina (proteínas del diafragma de hendidura), lo que se correlaciona de forma inversa con la magnitud de la proteinuria y la tasa de filtración glomerular.

TNF- α , IL-6 y angiotensina II llegan hasta los túbulos y el intersticio a través de dos vías: la filtración glomerular y el transporte mediante capilares posglomerulares; así se favorece la migración de las células inflamatorias que amplifican la cascada mediante la producción de IL-6, TNF- α , TGF- β , molécula de adhesión intercelular de tipo I y angiotensina II, lo que permite una mayor producción de matriz extracelular, que lleva a la fibrosis y posteriormente a la disminución de la filtración. Se sugiere un papel preponderante de angiotensina II en la patogénesis, pero específicamente cuando actúa a través del receptor de tipo I (AGTR1), y la IL-6 de origen mesangial es el principal factor para su producción a partir de células tubulares.²⁴

La gran variedad de manifestaciones que se pueden observar en las biopsias ha obligado a que se establezcan clasificaciones, de las que destaca la de Oxford elaborada en 2009. Los principales hallazgos son el aumento de la celularidad y la matriz mesangial, la hiper celularidad endocapilar y la glomeruloesclerosis segmentaria, con presencia de adherencias; en ocasiones hay medias lunas celulares e incluso necrosis (menos del 10%). La inmunofluorescencia muestra depósitos de IgA en el mesangio que pueden observarse en forma segmentaria en la MBG. También existen depósitos de IgG e IgM en el 50% de los pacientes y de C3 en el 90%, y en microscopia electrónica existen depósitos mesangiales electrodenso.²²

Los niveles séricos de IgA suelen encontrarse elevados, pero no hay asociación con la gravedad de la enfermedad, por lo que es imprescindible contar con la biopsia para establecer el diagnóstico.²³

Nefropatía lúpica

Es una manifestación clínica grave de LES, que generalmente se presenta con títulos elevados de anticuerpos ADN de doble cadena. Las formas de presentación son muy variadas, desde proteinuria nefrótica hasta síndrome

nefrítico, y en algunos casos incluso GMN rápidamente progresiva. Desde el punto de vista histológico ha sido necesario clasificar la nefropatía lúpica según los hallazgos observados en la biopsia, por lo que se cuenta con la clasificación de la Sociedad Internacional de Nefrología y de la Sociedad de Patología Renal, que establece seis clases:

- **Clase I:** nefropatía lúpica mesangial mínima.
- **Clase II:** nefropatía lúpica mesangial proliferativa.
- **Clase III:** nefritis lúpica focal.
- **Clase IV:** nefritis lúpica difusa segmentaria o global.
- **Clase V:** nefritis lúpica membranosa.
- **Clase VI:** nefritis lúpica esclerosante avanzada.²²

Tanta variedad de presentaciones indica que la patogénesis es compleja, por lo que existen varias propuestas para explicar los complejos inmunitarios observados.

Se ha documentado que el nucleosoma funge como el antígeno, su exposición a células presentadoras se puede deber a defectos en la apoptosis o en la capacidad para depurar células apoptóticas. La formación de anticuerpos específicos de nucleosoma precede a la de anticuerpos anti-ADN y antihistona como resultado de la diseminación del epítipo. El ADN de doble cadena tiene poca capacidad antigénica, por lo que se ha investigado cuáles pueden ser los objetivos específicos de estos anticuerpos que expliquen las diferentes ubicaciones de los complejos inmunitarios en el glomérulo.²⁵

La localización en la MBG se puede deber a la presencia de antígenos que reaccionan de forma cruzada, y también se propone que los nucleosomas se unen a heparán sulfato localizado en la MBG y por ello se depositan a ese nivel los anticuerpos. Entre los epítopos que se han sugerido están la actinina α , localizada en los podocitos y las células mesangiales, la enolasa α de localización intracelular y el colágeno de tipo IV con localización en la matriz extracelular.

La reactividad cruzada de los anticuerpos anti-ADN con antígenos no nucleosómicos se ha sugerido que se debe a: 1) estructuras comunes como grupos fosfodiéster en los fosfolípidos; 2) la actinina α puede tener mimetismo molecular, y 3) la carga negativa total, como es el caso del heparán sulfato vinculado a los proteoglicanos.²⁶

Se han realizado técnicas de purificación de anticuerpos antihistona, antinucleosoma y anti-ADN para emplearlos como sondas, y se han identificado mediante inmunofluorescencia en los depósitos observados en nefropatía lúpica, pero no en otras enfermedades glomerulares; incluso depósitos semejantes se han localizado en la membrana basal de la piel. Mediante técnicas de colocalización se han identificado anticuerpos contra histonas H1 y H3, factor de transcripción proteína de unión a TATA, lo que demuestra que la cromatina es un componente de los depósitos electrodenso de nefropatía lúpica. Los anticuerpos nefritogénicos se deben a los depósitos de cromatina en la MBG y el

mesangio, pero no por laminina o actinina α . El motivo que lleva a la unión de los anticuerpos con la MBG o la matriz mesangial puede ser la presencia de heparán sulfato.²⁵

La mayoría de los estudios indican que el LES es una enfermedad de perfil Th2; sin embargo, se identifican niveles elevados tanto de citocinas Th1 como Th2. Las células T son fundamentales en la patogénesis, pues promueven la producción de anticuerpos nefritogénicos a partir de células B, pueden infiltrar directamente los glomérulos, favorecer el reclutamiento de macrófagos y células dendríticas. Se sugiere que hay desequilibrio en la relación de las subpoblaciones linfocitarias. Se presenta un predominio de CD4 sobre CD8. Existe una menor población de T_{reg} , y en estas condiciones se presenta una mayor producción de anticuerpos nefritogénicos. Se ha dado énfasis a los efectos de IL-12 e IFN- γ (Th1), pero recientemente se ha documentado un papel importante de la subpoblación de Th17, cuya generación depende de la presencia de IL-6, IL-23 y TGF- β , con la producción en consecuencia de IL-17, que podría amplificar la respuesta Th1. Hay evidencia de una producción de citosinas Th1 sobre Th2, dado que IL-12, IL-18 e IFN- γ tienen una mayor concentración que IL-6 o IL-10.¹⁴

La citocina IL-6 la produce una gran variedad de células y promueve la diferenciación de células B a plasmáticas. También activa células T y macrófagos, y favorece la proliferación mesangial y la producción de anticuerpos nefritogénicos que llevan a la inflamación glomerular.²⁷

La citocina IL-10 regula la actividad de células B secretoras de autoanticuerpos y además promueve la diferenciación de las células B. Los estudios para mostrar su papel patogénico han sido controvertidos, así que los niveles elevados observados en el LES pueden reflejar un defecto intrínseco en la homeostasis de la citosina.²⁶

Síndrome de Goodpasture

Es una enfermedad poco frecuente que se caracteriza por la presencia de anticuerpos contra la MBG que se pueden observar como depósitos lineales de IgG en el estudio de inmunofluorescencia. Se acompaña de afectación pulmonar expresada como hemorragia, y es una enfermedad que puede poner en peligro la vida. Su manifestación renal condiciona un síndrome nefrítico o, en formas más graves, GMN rápidamente progresiva.

Las especificaciones antigénicas en la mayoría de los pacientes corresponden a una subunidad monomérica de 28 kDa presente en el dominio no colágeno de la cadena α_3 de colágeno de tipo IV, en particular los residuos que fueron nombrados como EA y EB. Si bien existen membranas basales en muchos órganos, solo son la MBG y la alveolar las afectadas, debido a la gran accesibilidad de los epítopos en este nivel y por la expansión de la cadena α_3 .²⁸

Se sugiere predisposición genética significativa específicamente con MHC y, en particular, HLA-DRB1*1501 y HLA-DRB1*1502, pero la exposición a sustancias ambientales puede desencadenar la enfermedad, así que el empleo de cocaína, tabaco o hidrocarburos incrementa considerablemente el riesgo.²⁹

Entre las manifestaciones clínicas destacan: fatiga, debilidad, letargo y náuseas, y después se agregan fiebre y escalofríos; en seguida el daño renal y pulmonar se hace evidente por la presencia de síndrome nefrítico y hemorragia pulmonar, en el 80% de los pacientes ambos órganos son afectados, pero en algunos casos solo los riñones (20-40%) y en otros únicamente los pulmones (10%). La afectación pulmonar puede poner en peligro la vida y condicionar insuficiencia respiratoria e incluso anemia grave ante hemorragias masivas. A nivel renal puede llevar a síndrome urémico y necesidad de tratamiento sustitutivo. En ocasiones se acompaña de enfermedad autoinmunitaria del oído interno, que se expresa por pérdida súbita de audición en un oído y posteriormente en el otro.³⁰

El diagnóstico se puede establecer cuando, además de los datos clínicos, los hallazgos histopatológicos son consistentes con esta entidad; sin embargo, algunos parámetros bioquímicos también muestran alteraciones: leucocitosis, azoemia, sedimento urinario activo por la presencia de eritrocitos y proteinuria leve. Los estudios serológicos para identificar los anticuerpos antimembrana basal tienen una sensibilidad del 95%, con una especificidad del 97%; se pueden determinar por ELISA y los títulos que presentan son también útiles para evaluar el pronóstico y la respuesta al tratamiento.

Hasta un tercio de los pacientes tienen ANCA además de los anticuerpos anti-MBG, lo que confiere peor pronóstico. Dado que los ANCA aparecen antes en estos casos, se sugiere que al dañar la MBG favorecen que

posteriormente se desarrollen los anticuerpos contra esta estructura.

La radiografía de tórax no muestra hallazgos significativos en el 18% de los pacientes, pero habitualmente se observan infiltrados parahiliares bilaterales con consolidación de predominio basal, también borramiento de ápices y ángulos costofrénicos.³⁰

En la biopsia renal, el dato más significativo se obtiene en el estudio de inmunofluorescencia, en el que se observan depósitos lineales de IgG y factor de complemento C3 a lo largo de la membrana basal. En la microscopia óptica se pueden identificar en algunos casos medias lunas celulares con neutrófilos en la vecindad y necrosis fibrinoide y microangiopatía trombótica, pero generalmente no hay proliferación endocapilar importante.²²

RESUMEN

El síndrome nefrítico es una condición caracterizada por hematuria, hipertensión y disminución de la tasa de filtración glomerular, aunado a edema y proteinuria discretas. Las causas son variadas, principalmente GMN postinfecciosas, nefropatía por IgA, nefropatía lúpica y síndrome de Goodpasture. En cada una de estas entidades existe afectación estructural glomerular, que al menos involucra a la membrana basal y el mesangio. Los autoanticuerpos son fundamentales para explicar la fisiopatología. Los determinantes antigénicos contra los que se dirigen son diversos, y también la participación de linfocitos T en sus diferentes linajes es importante, y de citocinas como IL-6 o TNF- α en las fases iniciales. Si la enfermedad evoluciona hacia la cronicidad, moléculas profibróticas, como TGF- β , son trascendentales. En el diagnóstico tiene un papel preponderante la biopsia, pues es la única herramienta que establece con certeza la etiología.

CASO CLÍNICO

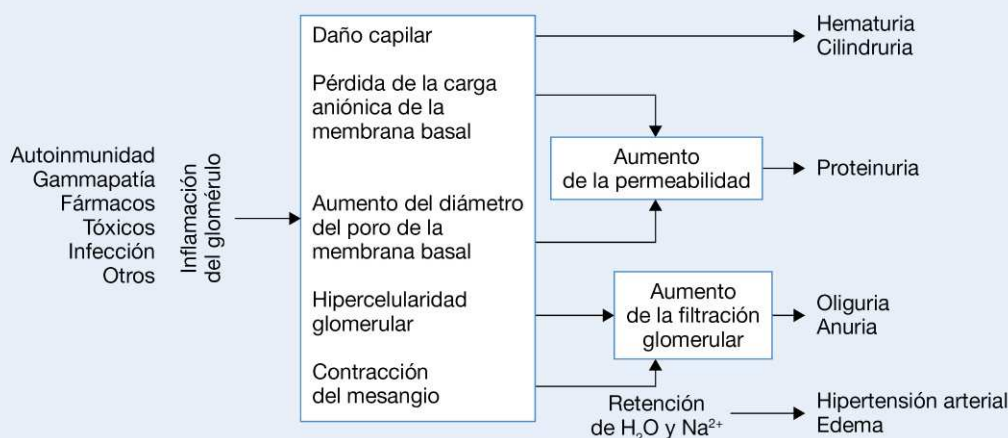
Hombre de 19 años de edad que acudió a consulta médica por presentar episodio de hematuria macroscópica, fiebre que refiere llegó a ser de 39,5 °C desde los 2 días previos; además, señaló dolor en las articulaciones de 1 semana de evolución. Indica que 2 semanas antes presentó dolor faríngeo, malestar general y también fiebre, escalofríos y tos no productiva. El cuadro clínico remitió con el empleo de paracetamol oral. Tiene el antecedente de haber cursado con un episodio de ictericia que ocurrió 3 meses antes del padecimiento actual. Fue evaluado por el médico internista, quien concluyó que se trataba de anemia hemolítica e indicó esteroides, pero el paciente no especificó dosis y señaló que suspendió al mes aproximadamente por sentirse bien y ante la ausencia de manifestaciones, así que continuó sin medicamentos. En la exploración física de

ingreso se encontró temperatura de 39 °C; presión arterial de 152/94 mmHg; frecuencia cardíaca de 98 latidos/min; frecuencia respiratoria de 26 respiraciones/min; campos pulmonares con síndrome de derrame pleural en la base derecha, lo que se corroboró en la radiografía de tórax; ruidos cardíacos incrementados de tono e intensidad sin fenómenos agregados; abdomen con peristaltismo presente sin visceromegalias, y extremidades con adecuados pulsos sin edema. Los estudios de laboratorio realizados en el momento del ingreso mostraron: leucocitos, 7.200/ μ l; linfocitos, 35%; polimorfonucleares, 55%; monocitos, 8%; eosinófilos, 2%; glucosa, 88 mg/dl; urea, 92 mg/dl; creatinina, 2,3 mg/dl; albúmina, 3,7 g/dl; análisis de orina: leucocitos, 15/campo; eritrocitos, incontables; proteínas, 30 mg/dl; Na, 138 mg/dl, y K, 4,7 mg/dl. Ante las alteraciones del

sedimento urinario, se le solicitó urocultivo. Se realizaron estudios complementarios que mostraron: proteinuria de 24 h, 1,3 g; anticuerpos antinucleares positivos en títulos 1:320; patrón moteado fino; anticuerpos anti-ADN positivos +++; C3, 55 mg/dl; C4, 12 mg/dl; TP, 12 s; INR, 1,1; TPT, 38 s; panel viral para hepatitis B, hepatitis C y VIH negativos. Se decidió realizar una biopsia renal que demostró glomerulos: proliferación endocapilar y extracapilar, hialinosis segmentaria, uno con necrosis, presencia de cariorrexis, asas de alambre y un glomérulo con media luna fibrosa. La inmunofluorescencia mostró depósitos subendoteliales y mesangiales de IgG, IgM, IgA, C3 y C4, por lo que se concluyó nefropatía lúpica de clase III con índice de actividad de 7 e índice de cronicidad de 2.

Las infecciones de las vías respiratorias son un antecedente frecuente en varias entidades renales. La asociación como desencadenante de nefropatía por IgA, GMN postinfecciosa y desde luego nefropatía lúpica es

clara; sin embargo, el hecho de que el paciente haya presentado anemia hemolítica orienta hacia el diagnóstico de LES, el involucro renal en esta enfermedad es de más del 60% de los casos en algún momento de la evolución; por otro lado, hasta el 30% de los pacientes inician con leucocitos, eritrocitos o proteínas en la orina como expresión de la patología. Los estudios paraclínicos de utilidad, como anticuerpos antinucleares en títulos mayores de 1:160, se presentan en el 95% de los enfermos con LES, pero los anticuerpos anti-ADNdc tienen elevada asociación con la nefropatía lúpica, pues se observan en más del 70% de los casos. Aun cuando se cuentan con elementos que pueden sustentar el diagnóstico clínico de la enfermedad, la biopsia en este caso es imprescindible, pues, además de permitir conocer el tipo histológico exacto, ofrece la posibilidad de determinar índices de actividad y cronicidad. Todo en conjunto es importante para definir el tratamiento y el pronóstico.



MAPA CONCEPTUAL

Fisiopatología del síndrome nefrítico.

Bibliografía

1. Eaton D, Pooler J. Fisiología renal de Vander. México, D. F.: McGraw-Hill Interamericana; 2006.
2. Johneson R, Feehally J, Floege J. Comprehensive clinical nephrology. Filadelfia: Elsevier Saunders 2015;.
3. Miner JH. Organogenesis of the kidney glomerulus: focus on the glomerular basement membrane. Organogenesis 2011;7(2): 75-82.
4. Scindia Y, Deshmukh U, Bagavant H. Mesangial pathology in glomerular disease: targets for therapeutic intervention. Adv Drug Deliv Rev 2010;62(14):1337-43.
5. Chung A, Lan H. Chemokines in Renal Injury. J Am Soc Nephrol 2011;22:802-9.
6. Suh H, Miner J. The glomerular basement membrane as a barrier to albumin. Nat Rev Nephrol 2013;9(8):470-7.

7. Scott R, Quaggin S. The cell biology of renal filtration. J Cell Biol 2015;209(2):199-210.
8. Miner J. The glomerular basement membrane. Exp Cell Res 2012; 318(9):973-5.
9. Hohenester E, Yurchenco P. Laminins in basement membrane assembly. Cell Adh Migr 2013;7(1):56-63.
10. Stachell S. The role of the glomerular endothelium in albumin handling. Nat Rev Nephrol 2013;9:717-25.
11. Rennke H, Denker B. Fisiopatología renal: fundamentos. Filadelfia: Lippincott Williams and Wilkins; 2008.
12. Couser W, Johnson R. The etiology of glomerulonephritis: roles of infection and autoimmunity. Kidney Int 2014;86: 905-14.
13. Pollard K, Kono D. Requirements for innate immune pathways in environmentally induced autoimmunity. BMC Medicine 2013;11: 100-12.

14. Tucci M, Stucci S, Strippoli S, Silvestris F. Cytokine overproduction, T-cell activation, and defective T-regulatory functions promote nephritis in systemic lupus erythematosus. *J Biomed Biotechnol* 2010;2010:1-6.
15. Cusick M, Libbey J, Fujinami R. Molecular mimicry as a mechanism of autoimmune disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2012;42:102-11.
16. Anaya J. Common mechanisms of autoimmune diseases (the autoimmune tautology). *Autoimmun Rev* 2011;11:781-4.
17. Pedchenko V, Bondar O, Fogo A. Molecular architecture of Goodpasture autoantigen in anti-GBM nephritis. *N Engl J Med* 2010;363:343-54.
18. Szilagi A, Kiss N, Bereczki. The role of complement in Streptococcus pneumoniae-associated haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:2237-45.
19. Delogu L, Deidda S, Delitala G, et al. Infectious diseases and autoimmunity. *J Infect Dev Ctries* 2011;5:679-87.
20. Root-Bernstein R. Antigenic complementarity in the induction of autoimmunity: a general theory and review. *Autoimmun Rev* 2007;6:272-7.
21. Rodríguez B, Musser J. The current state of poststreptococcal glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1855-64.
22. Colvin R, Chang A, Farris A, et al. Diagnóstico en patología-Enfermedades renales. Madrid: Marbán; 2014.
23. Wyatt R, Julian B. IgA Nephropathy. *N Engl J Med* 2013;368(25):2402-14.
24. Lai K. Pathogenesis of IgA Nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2012;8:275-83.
25. Van Bavel C, Fenton K, Rekvig O. Glomerular targets on nephritogenic autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2008;58(7):1892-99.
26. Yap D, Lai K. Pathogenesis of Renal Disease in Systemic Lupus Erythematosus—The Role of Autoantibodies and Lymphocytes Subset Abnormalities. *Int J Mol Sci* 2015;16:7917-31.
27. Doria A, Gatto M. Nephritogenic-antinephritogenic antibody network in lupus glomerulonephritis. *Lupus* 2012;21:1492-6.
28. Greco A, Rizzo M, De Virgilio A, et al. Goodpasture's syndrome: A clinical update. *Autoimmun Rev* 2015;14:246-53.
29. Peto P, Salama A. Update on antiglomerular basement membrane disease. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:32-7.
30. Hellmark T, Segelmark M. Diagnosis and classification of Goodpasture's disease (anti-GBM). *J Autoimmun* 2014;48-9:108-12.

Insuficiencia renal

Leonella Luzardo y Liliana Gadola

INTRODUCCIÓN

El sistema renal, formado por un órgano par que tan solo pesa el 0,4% del total del peso corporal y puede ser contenido fácilmente en la palma de la mano, es capaz de filtrar hasta 180 l de sangre al día en una persona de peso promedio. Estos órganos comprenden un funcionamiento tan arduo que consumen el doble de oxígeno y reciben siete veces más flujo sanguíneo que el sistema nervioso central. Por eso existe una gama amplia de procesos fisiopatológicos que, a decir verdad, son complejos de comprender, pero realmente necesarios para la práctica diaria del médico, y es que enfermedades tan comunes como la diabetes mellitus (DM) y la hipertensión arterial (HTA), por no mencionar otras menos frecuentes, mas no menos importantes, son ampliamente estudiadas y conocidas por conducir al desarrollo de la enfermedad renal.

CONCEPTO

La insuficiencia renal es la incapacidad del riñón de mantener la homeostasis del agua, los electrolitos, el equilibrio ácido-base y la excreción de sustancias de desecho. En 2002 se propuso el término «enfermedad renal crónica» (ERC) en vez de insuficiencia renal crónica. Además, se determinaron las cuatro variables de la fórmula del estudio Modification of Diet in Renal Disease (MDRD, modificación de la dieta en la enfermedad renal) a partir de mediciones de la creatinina sérica, que complementa la fórmula de Cockcroft-Gault desarrollada en 1973 para identificar a pacientes con enfermedad renal. La definición de factor de riesgo es la variable que tiene una asociación causal con la enfermedad renal en un individuo o en una población e incrementa el riesgo de la presencia actual o futura de enfermedad renal, gracias a grandes estudios epidemiológicos poblacionales. Los tres principales factores de riesgo para la enfermedad renal son el género, la raza y la edad.¹

BASES ANATOMOFISIOLÓGICAS

Los riñones tienen un peso que fluctúa entre los 150 y los 170 g cada uno, con una medida de 10-12 cm de largo por 5-8 cm de ancho y de 3 a 5 cm de espesor

según la zona. Están ubicados en las fosas lumbares por ambos lados de la duodécima vértebra dorsal, así como de la primera y la segunda vértebras lumbares, y el riñón derecho está posicionado más bajo que el izquierdo. Ambos están por delante de los músculos psoas, así como del cuadrado lumbar, y detrás del peritoneo.²⁻⁵ Cada riñón está compuesto aproximadamente por un millón de unidades funcionales o nefronas. Este número ya está determinado en el momento de la nefrogénesis, ya que se ha documentado que la cantidad de nefronas presentes en la trigésima sexta semana de gestación no aumenta con la edad de manera importante. Además, se ha encontrado una relación directa con el peso natal del individuo y la cantidad de nefronas que presenta. En los últimos años se ha estudiado la relación entre el número de nefronas y enfermedades como la hipertensión arterial y la susceptibilidad a enfermedades renales.⁵⁻⁷ Las nefronas se subclasifican según su ubicación y estructura. Están conformadas por el glomérulo, estructura compuesta por capilares provenientes de la arteriola aferente, y la cápsula de Bowman, elemento del epitelio parietal en el cual destacan dos zonas: el inicio, llamado «polo capilar», y la terminación, también llamada «polo urinario», precursora del segmento tubular de la nefrona. A continuación se encuentran el túbulo proximal, el asa de Henle, el túbulo distal y el túbulo cortical, que desemboca en los cálices y la pelvis renal. De acuerdo con el tipo de asa de Henle, las nefronas también se subclasifican como yuxtamedulares y corticales.

Las estructuras y funciones de las nefronas pueden resumirse de la siguiente forma:

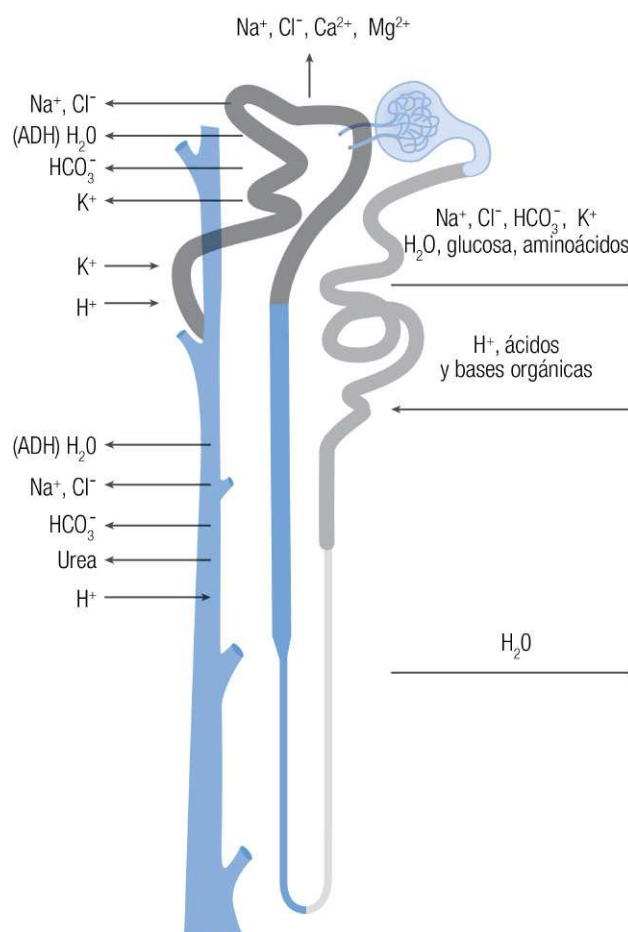
- En los glomérulos se produce un ultrafiltrado a partir de sangre arterial gracias a una gran variedad de células especializadas, comenzando por el ovillo capilar (estructura capilar interpuesta entre las arteriolas aferente y eferente). Las arteriolas presentan músculo liso que responde a diversos tipos de estímulos a fin de regular el flujo sanguíneo hacia el interior de los capilares glomerulares. Del mismo modo, estos capilares culminan en el segmento arteriolar eferente, que responde también a los mismos estímulos, pero de manera y con consecuencias distintas, ya que la contracción de esta arteriola podría resultar en el aumento



Esquema de la estructura glomerular y la mácula densa. AA, arteriola aferente; AE, arteriola eferente; EU, espacio urinario; G, célula yuxtaglomerular granular; M, célula mesangial; MD, mácula densa; N, terminación simpática; PE, célula epitelial parietal; PU, polo urinario; TD, túbulo distal.

- Los podocitos son células epiteliales altamente especializadas que participan en seleccionar las sustancias filtradas.²⁻⁴

El sistema tubular (fig. 46-2) está formado por túbulos proximales, conformados por células con características especiales y altamente metabólicas, que tienen un consumo de oxígeno muy importante y son poseedoras de cilios y canales de cotransporte y contratransporte para la reabsorción y secreción de electrólitos. Esta sección reabsorbe aproximadamente el 65% de sodio (Na), agua y una cantidad cercana de cloro; además, reabsorbe bicarbonato (HCO_3^-) y secreta hidrogeniones para su disociación en CO_2 y H_2O . En ellas se produce HCO_3^- gracias a la α -hidroxilasa. Todo esto hace a las células tubulares proximales más susceptibles de daño



Representación esquemática de una nefrona y la función de cada segmento.

por cambios en la perfusión sanguínea renal. El asa de Henle posee dos zonas principales: la porción delgada descendente y la porción gruesa ascendente; en la primera se reabsorbe el 20% del H_2O filtrada, y la porción ascendente, tanto gruesa como delgada, es impermeable al H_2O y tiene transportadores importantes, como el cotransporte $Na^+-K^+-2Cl^-$ y la secreción de K^+ . En el túbulo distal se encuentra la mácula densa, estructura importante en el sistema renina-angiotensina-aldosterona y el control de la presión arterial. Esta zona posee células especializadas capaces de detectar cambios que indican un descenso en el flujo sanguíneo activando la liberación de renina para la conversión de angiotensinógeno en angiotensina I, precursor de la angiotensina II, potente vasoconstrictor con efectos predominantes en la arteriola eferente. Así, puede aumentar la presión hidrostática en los capilares glomerulares y la filtración glomerular. Además, la secreción de aldosterona estimula la reabsorción de Na distal y con esto tiende a aumentar el volumen intravascular.^{2,4,6}

En el túbulo distal, además, se produce la regulación fina de la secreción de potasio, por la presencia de canales

específicos. Por último, el túbulo colector reabsorbe menos del 10% del Na y el agua, aunque en esta sección actúa la hormona antidiurética (ADH), que estimula los canales de H₂O (acuaporinas), para finalmente aumentar la reabsorción de H₂O en casos de hipovolemia, por ejemplo. Finalmente, los túbulos colectores desembocan en los cálices menores, y el ultrafiltrado, ahora orina, continúa hacia los cálices mayores y la pelvis renal, estructuras que concluyen en los uréteres.^{1,4,8}

La irrigación sanguínea representa el 22% del gasto cardíaco, por lo que el riñón cuenta con uno de los mayores flujos sanguíneos en el cuerpo. Las arterias renales, que emergen de la aorta abdominal, se dividen en las arterias renales segmentarias, posteriormente se forman las arterias interlobulares y a continuación las arterias arqueadas, para finalmente culminar en la arteriola aferente para formar el penacho u ovillo capilar glomerular, donde se forma el ultrafiltrado que pasará al sistema tubular de la nefrona. A continuación del penacho glomerular se forma la arteriola eferente y luego los capilares peritubulares, que se continúan con el sistema venoso. Son precisamente estas dos redes capilares, separadas por la arteriola eferente, las que le confieren una singularidad a la irrigación renal. La red capilar peritubular es más susceptible a daños con pequeños cambios en el flujo sanguíneo renal.^{1,2,4} El conducto linfático y el uréter que termina en la vejiga se encuentran en el retroperitoneo.

Como resultado del filtrado glomerular y el posterior pasaje del ultrafiltrado por el sistema tubular, se logra un ajuste perfecto de la excreción renal de agua y electrolitos, acorde con las ingestas del individuo en cada situación particular, así como la eliminación de sustancias de deshecho.²

FISIOPATOLOGÍA

La insuficiencia renal aguda (IRA) se define como un síndrome caracterizado por la rápida caída (en horas o días) del filtrado glomerular y la consecuente retención de metabolitos nitrogenados, como urea y creatinina, con graves repercusiones en el metabolismo hidroelectrolítico y ácido-base, entre otros.^{9,10}

En los últimos años se llegó a un consenso sobre la definición y estadificación de la IRA según los criterios RIFLE (*risk, injury, failure, loss, end stage renal disease*) o de la red internacional Acute Kidney Injury Network (AKIN), en estadios I, II y III (tabla 46-1). Estos se validaron al demostrarse su correlación con la evolución y la mortalidad intrahospitalaria. Un incremento en la creatinemia por encima de 0,3 mg/dl o de más del 150-200% en 48 h o una caída de la diuresis por debajo de 0,5 ml/kg/h durante 6 h definen la instalación de una lesión renal aguda, y se ha observado que ya estos estadios iniciales se correlacionan con un aumento en la mortalidad del 30%, lo que confirma la grave repercusión sistémica de lesiones renales aparentemente leves. La creatinemia, utilizada para definir la IRA, es un marcador de filtrado glomerular. Por lo tanto, no sería el mejor indicador del daño tubular que predomina en la misma, sino de la pérdida de la función renal resultante.⁹⁻¹¹

Esta entidad tiene una alta incidencia y en algunas notificaciones hasta un 6% requiere terapia de sustitución por diálisis.

La IRA es frecuente, en ocasiones poco sintomática y de grave pronóstico, por lo que deben analizarse sus causas y mecanismos con detalle, pues en un alto porcentaje es

517

TABLA 46-1 Comparación de las etapas de la lesión renal aguda según los criterios RIFLE y AKIN

Etapa RIFLE	RIFLE	RIFLE y AKIN	AKIN	Etapa AKIN
	Aumento de la creatinina plasmática^a	Diuresis^b	Aumento de la creatinina plasmática^a	
<i>Risk</i>	≥ 150-200%	< 0,5 ml/kg/h durante > 6 h	≥ 0,3 mg/dl o ≥ 150-200%	1
<i>Injury</i>	> 200-300%	< 0,5 ml/kg/h durante > 12 h	> 200-300%	2
<i>Failure</i>	> 300%	< 0,3 ml/kg/h durante ≥ 24 h o anuria ≥ 12 h	> 300% ^c o tratamiento de reemplazo agudo de la función renal	3
<i>Loss</i>	Pérdida completa > 4 semana	—	—	—
<i>End stage renal disease</i>	Pérdida completa > 2 meses	—	—	—

^aAumento de la creatinina plasmática desde el valor basal.

^bLos criterios de diuresis son idénticos para ambas clasificaciones.

^cO bien > 4 mg/dl y un aumento agudo de 0,5 mg/dl.

Adaptado de Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute Dialysis Quality Initiative Workgroup. Acute renal failure—Definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: The Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8:R204-12; y Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network (AKIN): Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11:R31.

potencialmente reversible. Schrier señala que una buena comprensión de los mecanismos patogénicos permitirá acortar el curso de la IRA, disminuir la gravedad y mejorar la sobrevida de los pacientes afectados. Las entidades de la IRA se pueden subclasificar en tres rubros correspondientes a causas diferentes: IRA prerrenal, intrarrenal y posrenal.^{10,11}

Las causas de IRA son múltiples y pueden dividirse esquemáticamente en tres grupos principales:⁹⁻¹⁵

1. **Prerrenal:** la más frecuente, en la cual el parénquima renal está indemne, pero sometido a hipoperfusión. La falla renal aguda prerrenal determina aproximadamente el 70% de las IRA de la comunidad y el 40% de las hospitalarias, con una mortalidad aproximada del 7%.
2. **Parenquimatosas** (aproximadamente el 40%): producida por afectación diversa del parénquima renal, incluyendo glomerulonefritis, vasculitis, nefritis tubulointersticiales, y la más frecuente dentro de este grupo, la lesión renal aguda, antes denominada «necrosis tubular aguda».
3. **Obstructiva o posrenal (5%):** en esta el parénquima también está indemne, pero hay una obstrucción en algún nivel de las vías excretoras, que, si se soluciona en plazos breves, permite la recuperación inmediata de la IRA.

518

La IRA prerrenal es la causa más común de IRA y representa hasta un 55% de las mismas. La falla renal aguda asociada a causas prerrenales se define como la caída del índice de filtrado glomerular (IFG), con la consecuente hiperazoemia en ausencia de enfermedad renal intrínseca. Otros autores la definen como una caída de la función renal relacionada con la hipoperfusión renal, inmediatamente reversible después de corregir las causas desencadenantes. La IRA prerrenal es el resultado de una compleja integración de mecanismos extrarrenales e intrarrenales que preservan la función renal en respuesta a la disminución del volumen circulante efectivo (VCE). Si las causas de falla prerrenal no son corregidas en un plazo breve, o si la hipoperfusión es muy grave, o cuando esta se asienta en un parénquima previamente alterado, estos mecanismos, que inicialmente preservan el filtrado glomerular, pueden contribuir a que se produzca una lesión parenquimatosas establecida con hiperazoemia mantenida. La autorregulación hemodinámica renal es el primer paso regulador de la función de filtración glomerular, ya que es capaz de mantener el flujo sanguíneo renal ante niveles decrecientes de VCE. La eficacia de estos mecanismos se ve atenuada durante la falla circulatoria sistémica grave, ya que estos preservan el flujo sanguíneo renal hasta que la presión arterial media (PAM) cae aproximadamente 80 mmHg, punto en el cual el flujo sanguíneo renal comienza a descender. La regulación de la fracción de filtración y el control del fluido reabsorbido son pasos reguladores subsiguientes para modular la perfusión renal y el filtrado glomerular.

El patrón urinario característico de la IRA prerrenal es la disminución del volumen urinario y de la concentración de Na^+ en la orina, debido a la afección por su reabsorción. La natriuresis será inferior a 10 mEq/l y, a su vez, la osmolaridad urinaria será superior a 500 mOsm/kg de H_2O , debido al aumento de la reabsorción de agua, que determina la generación de una orina concentrada.

Cualquier obstrucción al flujo urinario puede determinar un aumento en la presión de la vía urinaria entre el riñón y el sitio de obstrucción, y esto puede eventualmente causar daño parenquimatosos. La gravedad de las consecuencias de la obstrucción depende de si la misma es unilateral o bilateral, parcial o completa, y si tiene una instalación aguda o crónica. El término «nefropatía obstrucciona» se usa para describir las consecuencias de la obstrucción al flujo urinario. Si el obstáculo se levanta en las primeras horas, no ocurren alteraciones parenquimatosas y la recuperación de la función es inmediata. Si la obstrucción es bilateral, se produce falla renal aguda anúrica (diuresis cero) con retención de agua y metabolitos. Lo mismo puede suceder si la obstrucción es unilateral en un paciente monorreno. Otro factor importante que influye sobre las consecuencias de la obstrucción es el estado del parénquima renal sobre el que asienta la obstrucción y, particularmente, la coexistencia de obstrucción y una infección del tracto urinario.

La obstrucción del tracto urinario produce un aumento en la presión por encima del sitio de obstrucción, que se transmite en forma retrógrada hacia los túbulos renales y glomérulos, llevando a alteraciones anatómicas, hemodinámicas, inmunitarias y funcionales.

Brenner clasifica las causas de IRA parenquimatosas según la principal estructura renal afectada en: 1) las enfermedades que afectan a los grandes vasos renales; 2) las que afectan a la microvasculatura y/o los glomérulos renales (vasculitis y/o glomerulonefritis); 3) las que afectan al compartimento tubulointersticial (nefritis tubulointersticial tóxica o inmunoalérgica), y 4) la lesión renal aguda, isquémica o tóxica. De estas, la lesión renal aguda es la causa más frecuente, por lo que nos centraremos en los mecanismos fisiopatológicos de la misma.¹

Es una lesión por isquemia/reperfusión, provocada por un desequilibrio generalizado o focal entre el aporte de oxígeno y nutrientes y la remoción de metabolitos a nivel tisular renal. Según Sutton et al., evoluciona en cinco fases características: 1) vasoconstricción; 2) iniciación: lesiones ultraestructurales de las células epiteliales en ciertos segmentos de la nefrona; 3) extensión con inflamación y lesiones endoteliales que amplían el daño renal; 4) mantenimiento, y, finalmente, 5) reparación con recuperación morfológica y funcional variable (figs. 46-3 y 46-4).

En la fase de **vasoconstricción** existe una disminución del 50% del gasto sanguíneo y un aumento de las resistencias vasculares renales. Si el gasto sanguíneo se restaura inmediatamente, no ocurriría descenso del filtrado

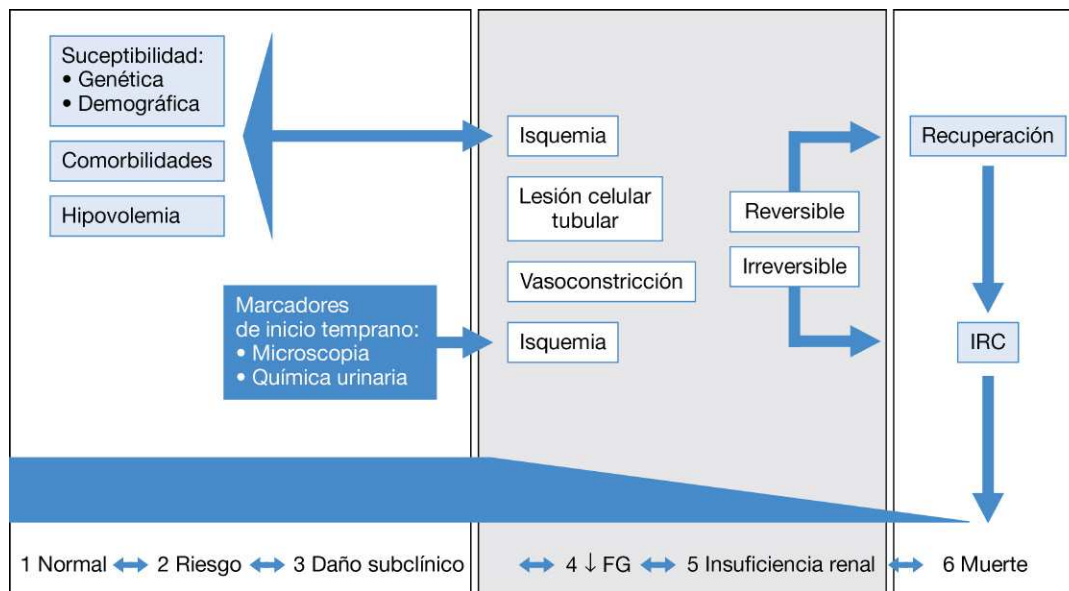


FIGURA 46-3

Evolución de la enfermedad, vías fisiopatológicas de acuerdo con los estadios de la enfermedad; el episodio donde ocurre la enfermedad se muestra en el *panel sombreado*.

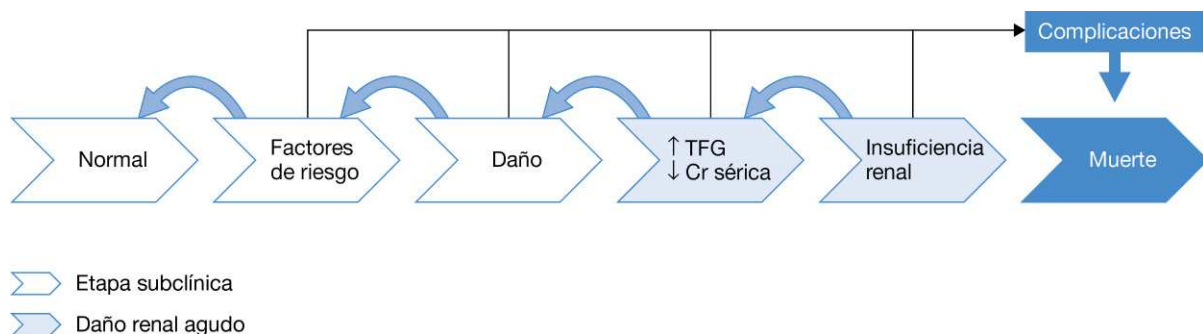


FIGURA 46-4

Fisiopatología de la enfermedad renal. A la *izquierda* se señalan los antecedentes y/o desencadenantes. A la *derecha, en sombreado*, los estadios de la lesión renal aguda.

glomerular, pero, si persiste, se produce un desequilibrio mencionado y un daño a las células tubulares y endoteliales que pueden conducir a la apoptosis y necrosis con las consecuencias funcionales y sistémicas que analizaremos. La zona medular externa, normalmente en situación límite de disponibilidad de oxígeno, permanece hipóxica aun después de restaurar el flujo sanguíneo tras un período de isquemia, en tanto que la corteza y la papila se han recuperado. El flujo sanguíneo de la medular externa se reduce desproporcionadamente en relación con la perfusión renal global. Las células endoteliales determinan el tono vascular, la función leucocitaria y la respuesta del músculo liso vascular. El endotelio lesionado y las pequeñas arteriolas postisquémicas se vasocontraen más que los vasos normales en respuesta al aumento tisular de endotelina-1, angiotensina II, tromboxano A₂, prostaglandinas H₂, leucotrienos

y adenosina. También existe una menor respuesta vasodilatadora frente a la acetilcolina, la bradicinina y el óxido nítrico.¹⁶

En las fases de **iniciación** y **extensión** se producen simultáneamente lesiones endoteliales, del músculo liso vascular y tubulares, por lo que analizaremos la fisiopatología celular en estos períodos (figs. 46-5 y 46-6).

A **nivel endotelial** se observa un aumento de las interacciones endotelio-leucocitos por expresión de las moléculas de adhesión, como ICAM-1, por las células endoteliales dañadas y aumento de la expresión de contrarreceptores en los leucocitos, de lo que resulta activación de estos, obstrucción de capilares y vénulas poscapilares, mayor activación y trans migración de leucocitos, producción de citocinas y un estado inflamatorio importante. El daño a las células endoteliales produce

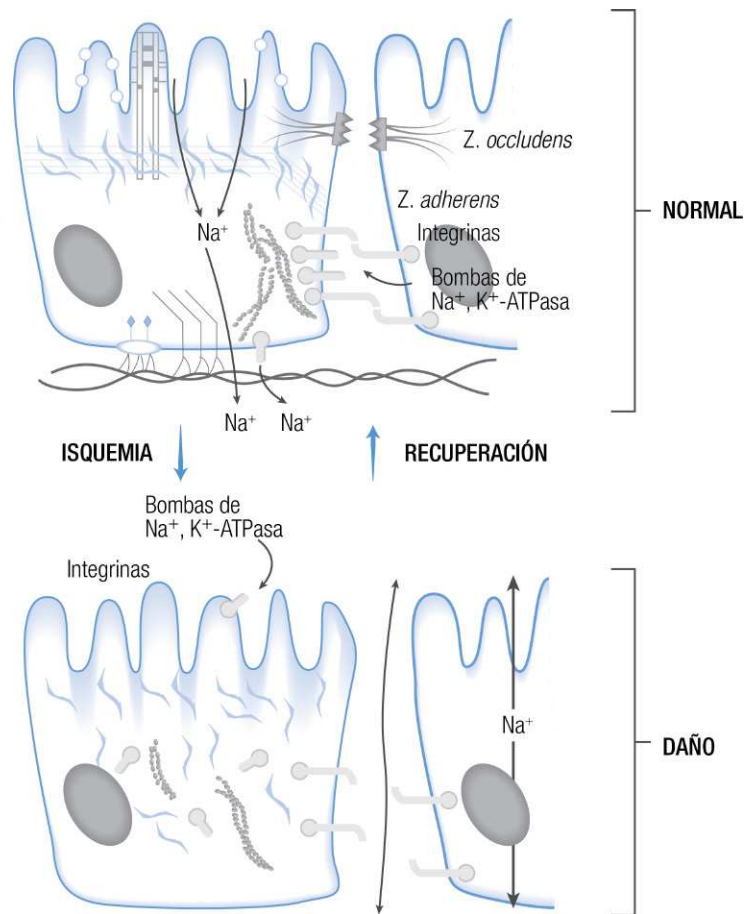


FIGURA 46-5

Lesión de las células tubulares en la insuficiencia renal aguda.

aumento de endotelina, disminución de óxido nítrico y prostaglandinas, aumento de mediadores inflamatorios, adhesión leucocitaria y estimulación de la coagulación y pérdida del glucocálix, disrupción del citoesqueleto, de los contactos células-células y lesión de la matriz perivascular, todo lo que culmina en tumefacción celular, aumento de la permeabilidad microvascular y edema intersticial (como se observa en la matriz extracelular). El número de capilares en la capa interna de la medula externa disminuye, por la infrarregulación (*down regulation*) de factores angiogénicos, como el VEGF, y la sobreexpresión (*up regulation*) de inhibidores de la angiogénesis, lo que causa hipoxia crónica, que puede explicar la mayor lesión tubular y la evolución a fibrosis tubulointersticial. Se activa una respuesta inmunitaria innata, no mediada por antígenos, en las etapas precoces que provocan infiltración tisular por neutrófilos, monocitos/macrófagos, células dendríticas y *natural killer*. La vía alternativa del sistema del complemento se activa y contribuye a la inflamación descrita, por ejemplo, al estimular la expresión de moléculas de adhesión endoteliales. Los complejos de ataque a la membrana C5b-9 y C5a también contribuyen al daño tisular.¹⁷

A nivel tubular, la lesión isquémica se da principalmente en el segmento S3 del túbulo proximal, donde las células epiteliales tubulares sufren lesión subletal y apoptosis o necrosis celular, que explican la disfunción tubular característica de esta afección. La evidencia histológica de daño tubular es variable. Las principales alteraciones celulares determinadas por la isquemia son depleción de fosatos de alta energía (ATP), aumento de volumen celular, aumento del calcio libre intracelular, activación de proteasas, producción de radicales libres de oxígeno, alteraciones en la estructura del citoesqueleto y acidosis intracelular.

Como consecuencia de una lesión grave, las células epiteliales tubulares, viables y no viables, descaman y dejan al descubierto la membrana basal tubular, de lo que resulta un aumento de la permeabilidad con retrodifusión de filtrado glomerular hacia el intersticio. A su vez, las células descamadas se unen a las proteínas de Tamm Horsfall y forman cilindros intratubulares, que obstruyen, aumentan la presión intratubular y favorecen la retrodifusión, y contribuyen a la disminución del volumen urinario que caracteriza a esta afección.¹⁸

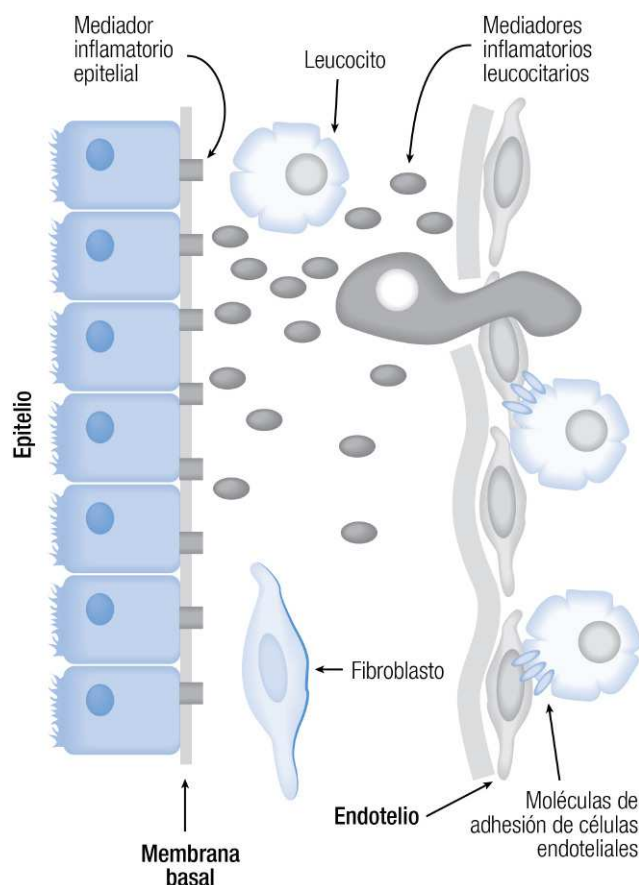


FIGURA 46-6
Mecanismos de daño en la insuficiencia renal aguda.

En la **fase de mantenimiento**, las células sufren dediferenciación, reparación, migración, apoptosis y proliferación, con lo cual se logra mantener la integridad celular y tubular. El filtrado glomerular se mantiene en el nivel alcanzado en la fase de extensión. Esta fase inicia una lenta recuperación funcional.

Finalmente sucede la **fase de reparación**, en la que se observa rediferenciación y repolarización. A diferencia de otros órganos en los cuales la isquemia determina pérdida celular definitiva, el riñón puede recuperarse después de un daño isquémico grave, aunque en los últimos años se ha comprobado que, a largo plazo, después de un episodio de IRA aumenta el riesgo de desarrollar una ERC, así como la mortalidad. En el riñón adulto no se observa nefrogénesis, por lo que el riñón lesionado se recuperará a través de la reparación del ADN lesionado, de la reparación de las células con lesión subletal y de la reparación estructural por aumento de la actividad mitótica y la regeneración de células epiteliales.

La pérdida de las funciones renales determina acumulación de metabolitos con efectos sistémicos además de repercusiones inmediatas como resultado de la liberación de mediadores inflamatorios que explican complicaciones neurológicas, pulmonares, hepáticas, cardíacas

y digestivas precoces. Futuras investigaciones que ayuden a comprender mejor la fisiopatología de la lesión renal aguda podrán contribuir a mejorar la evolución de esta patología, que aún tiene una elevada morbilidad.

La ERC se ha definido en varios consensos internacionales, a partir de la propuesta de las guías K-DIGO, como la presencia de anomalías en la estructura o la función renal, persistentes por más de 3 meses, con implicaciones en la salud.¹⁹ Se entiende como:

- **Anormalidades estructurales:** albuminuria > 30 mg/24 h o albuminuria/creatininuria > 30 mg/g o anomalías en el sedimento urinario, alteraciones electrolíticas u otras por daño tubular, anomalías detectadas por histología, anomalías detectadas en estudios imagenológicos y antecedentes de trasplante renal.
- **Filtrado glomerular (FG) descendido:** < 60 ml/min/1,73 m². Es la expresión común de varias enfermedades, exclusivamente renales o sistémicas, como la diabetes o el lupus. Para tipificar una ERC se debe señalar primero la causa de la misma y luego estadiificarla de acuerdo con el nivel del filtrado glomerular y la presencia de proteinuria y su magnitud. Es oportuno considerar que la tasa de filtrado glomerular (TFG) no siempre está igualmente afectada en una misma enfermedad, pues participan diversos factores, como la genética y el ambiente en el que se desenvuelve el individuo.¹¹

Una forma sencilla de calcular, aunque con cierta falla, la TFG es la fórmula de Cockcroft-Gault:

$$\frac{(140 - \text{edad}) \times \text{peso}}{(72 \times \text{CrS})} \times 0,85 (\text{si es mujer})^{20}$$

En cambio, la fórmula del estudio MDRD o la ecuación CKD-EPI es más fidedigna:

$$\text{TFG} = 141 \times \text{mín.}(\text{CrS}/\text{K} \text{ o } 1)^{\alpha} \times \text{máx.}(\text{CrS}/\text{K} \text{ o } 1)^{-1,209} \times 0,993 \times \text{edad} \times 1,018 (\text{si es mujer})^{21}$$

donde CrS es la creatinina sérica (mg/dl); K es 0,7 en mujeres y 0,9 en hombres; α es -0,329 en mujeres y -0,411 en hombres; mín. es el mínimo de CrS/K, o 1, y máx. es el máximo de CrS/K, o 1.

Actualmente se utiliza una escala de cinco estadios. En el estadio 1, el FG es > 90 ml/min/1,73 m²; en el estadio 2, de 60 a 89 ml/min/1,73 m²; en el estadio 3, de 30 a 59 ml/min/1,73 m²; en el estadio 4, de 15 a 29 ml/min/1,73 m², y, finalmente, en el estadio 5 es < 15 ml/min/1,73 m². Las manifestaciones clínicas generalmente son tardías, solo se presentan en estadios avanzados, aunque esto no siempre ocurre (tabla 46-2).

La ERC es la vía común de un conjunto de condiciones que producen la lesión renal, a lo que se suma la susceptibilidad genética y ambiental, así como la edad del

TABLA 46-2 Escala de estadificación de la enfermedad renal de la Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI)

Estadio	Filtrado glomerular
Estadio 1	> 90 ml/min/1,73 m ²
Estadio 2	60-89 ml/min/1,73 m ²
Estadio 3	30-59 ml/min/1,73 m ²
Estadio 4	15-29 ml/min/1,73 m ²
Estadio 5	< 15 ml/min/1,73 m ²

Reproducido con permiso de la National Kidney Foundation, Inc.

paciente, ya que a mayor edad, aumenta la probabilidad de angioesclerosis, así como la pérdida nefronal.¹⁹⁻²²

Causas de enfermedad renal crónica

CAUSAS GENÉTICAS

La enfermedad renal crónica puede tener diversas causas genéticas:

- Agenesia renal.
- Hipoplasia renal.
- Malformación renal.
- Raza y etnia.
- Síndrome poliquístico renal.
- Bajo peso al nacer.

NEFROPATÍAS PRIMARIAS O SECUNDARIAS

522 La enfermedad renal crónica también puede deberse a nefropatías primarias o secundarias:

- **Glomeruloesclerosis:** tabaquismo, IRA, DM, HTA, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, hiperuricemia.
- **Glomerulopatías primarias:** hialinosis focal y segmentaria, glomerulopatía membranosa, membrano-proliferativa y otras.
- **Enfermedades tubulointersticiales:** inmunoalérgica, toxicidad tubular, nefropatía obstructiva, nefropatía por reflujo.
- **Isquemia:** estenosis de la arteria renal, formación de microtrombos, falla cardíaca, taponamiento cardíaco.
- **Otras:** enfermedad por cadenas ligeras, amiloidosis, nefropatía lúpica, granulomatosis de Wegener.

En la ERC participan diversos mecanismos en la instauración de la enfermedad, pero, independientemente de la nefropatía causal, si la pérdida de masa nefronal es significativa, se ponen en marcha mecanismos que pueden llevar a la progresión del daño renal y eventualmente a una etapa final que requiera tratamiento de sustitución (diálisis o trasplante). Estos mecanismos, que son hemodinámicos y bioquímicos, llevan a un estado lesivo y crónico a las distintas estructuras renales, que pueden terminar en el punto final común de glomeruloesclerosis, atrofia tubular, e infiltrado y fibrosis intersticial.

Diversas enfermedades renales, tanto primarias como secundarias a enfermedades sistémicas, pueden determinar daño renal (glomerular, tubulointersticial, vascular o

múltiple). Los mecanismos patogénicos serán variables, así como los métodos diagnósticos y terapéuticos correspondientes, cuya consideración excede este capítulo. Pero, independientemente del daño que la enfermedad específica determine, a medida que, como consecuencia del mismo, disminuye la masa nefronal funcionante, se ponen en marcha mecanismos de adaptación a la pérdida nefronal que determinan cambios estructurales y funcionales.

Se ha observado, tanto en animales de experimentación nefrectomizados como en seres humanos donantes de riñón, que el IFG en el riñón remanente aumenta de un 40 a un 60% por encima de sus valores basales previos. La mayor parte de este aumento se produce en 4-6 días, y la respuesta se completa en 2-4 semanas después de la nefrectomía. En el hombre, la nefrogénesis sería completa en el momento del nacimiento. Por lo tanto, el aumento del IFG en el riñón remanente se debe al aumento del IFG por nefrona aislada (IFGNA). Este aumento ha sido demostrado en ratas mediante técnicas de micropunción después de la ablación quirúrgica de 2/3 a 5/6 de la masa renal total, técnica que ha permitido demostrar además que el aumento adaptativo en el IFGNA es proporcionalmente similar en las nefronas superficiales y yuxtamedulares, permaneciendo estas últimas con un IFGNA del doble de las superficiales.

Mecanismos adaptativos

Así, en el curso de una nefropatía difusa con reducción del número de nefronas y del IFG en algunas de las restantes, los mecanismos adaptativos elevan el IFG en las nefronas sanas o menos dañadas, de forma similar a lo observado experimentalmente después de una nefrectomía unilateral. Las funciones tubulares también experimentan una adaptación frente a la pérdida de masa nefronal. De esta forma, en la ERC humana, la población normal de nefronas es reemplazada por una población más pequeña, con diferentes patrones de forma y función. El mantenimiento de la homeostasis de los fluidos corporales y de la composición del medio interno depende de la capacidad de esta población heterogénea de nefronas para controlar la excreción de agua y solutos.

Como ejemplo de estos mecanismos de adaptación analizaremos la regulación de la excreción de Na y del volumen del líquido extracelular (LEC), la excreción de potasio, la regulación del equilibrio ácido-base y las alteraciones del metabolismo óseo-mineral

REGULACIÓN DE LA EXCRECIÓN DE SODIO Y DEL VOLUMEN DEL LÍQUIDO EXTRACELULAR

El volumen del LEC es mantenido en valores notablemente cercanos a lo normal en pacientes con ERC hasta las etapas finales de insuficiencia renal, lo que se logra por un aumento de la excreción fraccional de Na (por nefrona) proporcional a la caída del IFG.

En condiciones normales, el riñón es capaz de adecuar el volumen de orina excretado de acuerdo con el capital hídrico del organismo y la tonicidad de los líquidos corporales, lo que se refleja en la capacidad de excretar una orina muy concentrada o muy diluida.

La generación de agua libre depende de los mecanismos de dilución en el segmento ascendente grueso del asa de Henle y del mantenimiento de una baja permeabilidad al agua en la nefrona distal en ausencia de ADH.

Cuando la función renal está alterada, la capacidad de generar agua libre de solutos, expresada como fracción del IFG, se mantiene dentro de lo normal. Incluso con una enfermedad renal avanzada, los pacientes son capaces de generar un volumen normal de agua libre de solutos por cada mililitro de filtrado glomerular. Sin embargo, la reducción global del IFG altera la capacidad de la masa renal remanente de excretar cargas elevadas de agua a través de la generación de agua libre de solutos, a pesar de la normalidad de estos mecanismos en cada una de las nefronas remanentes. En algunos pacientes, la incapacidad de diluir la orina parece resultar del disturbio desproporcionado de la función de la rama gruesa ascendente por afectación tubular (p. ej., pielonefritis).

La capacidad de concentración de la orina, por su parte, requiere el mantenimiento de la hipertonicidad del intersticio medular y un transporte normal de agua a través de los segmentos distales de la nefrona en respuesta a la ADH. La hipertonicidad medular depende, a su vez, de la preservación del sistema normal de contracorriente. La limitación de la capacidad de concentración ocurre en forma temprana en el curso de la ERC. Un riñón normal puede alcanzar una osmolalidad urinaria máxima de 1.200 mOsm/l, lo que le permite excretar una carga de solutos, por ejemplo, de 600 mOsm en tan solo 500 ml de orina. Cuando el IFG se reduce a 15 ml/min, la osmolalidad urinaria máxima disminuye a 400 mOsm/l, lo cual requiere un volumen de orina mínimo de alrededor de 1,5 l para excretar la misma carga de solutos. Los mecanismos de esta alteración serían un defecto en la concentración de orina por altas cargas de urea y solutos impuestas a cada nefrona remanente, la alteración de la arquitectura medular por alteración en los mecanismos de concentración desproporcionados con el IFG y, por ende, la incapacidad para mantener la hipertonicidad medular, sumado a una respuesta limitada a la ADH. Debido a que la incapacidad de concentrar la orina se presenta temprana en el curso de la ERC, la deshidratación sería probablemente el primer síntoma si el individuo no tuviera libre acceso al agua y el estímulo de la sed frente al aumento de la tonicidad del plasma. En cambio, presentan nicturia, que refleja la incapacidad de concentrar suficientemente la orina como para permitir una noche completa de sueño.

EXCRECIÓN DE POTASIO

Tanto en riñones normales como patológicos, la mayoría del potasio filtrado es reabsorbido en el túbulo proximal

y el asa de Henle, mientras que la excreción urinaria de potasio está determinada principalmente por la secreción del catión en la nefrona distal. En la ERC, frente a la pérdida de masa renal, la secreción de potasio por las nefronas remanentes aumenta en condiciones basales y logra mantener el equilibrio externo de potasio hasta etapas avanzadas.

REGULACIÓN DEL EQUILIBRIO ÁCIDO-BASE

La reducción del filtrado glomerular en pacientes con ERC se acompaña de una reducción paralela en la concentración sérica de HCO_3^- , lo que refleja el desarrollo de una acidosis sistémica. Esta acidosis metabólica está causada por una reducción de la capacidad del riñón enfermo de excretar H^+ , lo cual está determinado por una alteración de cada uno de los procesos requeridos para la excreción renal normal de ácido, incluyendo la síntesis de amonio, la reabsorción tubular (reclamación y regeneración) de HCO_3^- y la acidificación del fluido luminal en la nefrona distal.

ALTERACIONES DEL METABOLISMO ÓSEO-MINERAL

Las anomalías en el metabolismo óseo-mineral en la uremia están causadas por alteraciones en la capacidad del riñón de excretar calcio y fósforo, así como también por complejas anomalías en el metabolismo de la hormona paratiroidea (PTH) y en la vitamina D. En personas normales, la excreción del fosfato absorbido a nivel intestinal se logra mediante la excreción en la orina de alrededor del 10% de la carga total filtrada. Diversos estudios han mostrado que, a medida que el IFG se reduce en pacientes con enfermedad renal, el equilibrio de fosfato se mantiene gracias a un incremento en la excreción fraccional del mismo, lo cual es suficiente para mantener niveles normales de fosfato sérico hasta que el IFG cae a alrededor de 25 ml/min. Con grados más avanzados de daño renal se observa un aumento en los niveles de fosfato sérico. Simultáneamente se observa un aumento de los niveles plasmáticos de PTH. La magnitud del aumento en la excreción fraccional de fosfato se correlaciona con la magnitud del incremento en los niveles circulantes de PTH, y la restricción de fosfato en la dieta previene el aumento en ambos parámetros. Sin embargo, algunos estudios han establecido que el aumento en la excreción fraccional de fosfato (resultado de una disminución en su reabsorción proximal) no depende solamente de un aumento en los niveles de PTH.

La absorción intestinal de calcio está controlada por el metabolito activo de la vitamina D, el 1,25-dihidroxicolecalciferol ($1,25[\text{OH}]_2\text{D}_3$, vitamina D_3 , calcitriol), el cual es producido en el riñón. El calcio es, por tanto, un soluto cuya absorción y excreción están controladas por el riñón. A medida que la enfermedad renal avanza, la producción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ se altera de tal forma que la cantidad total de calcio absorbido a nivel intestinal se reduce a medida que cae el IFG. En la ERC, la excreción

fraccional de calcio permanece incambiada hasta que el IFG es inferior a 25 ml/min por efecto de la PTH intacta, y luego aumenta por la diuresis obligatoria de solutos.

Las fosfatoninas son factores reguladores del metabolismo del fósforo, y el factor de crecimiento de los fibroblastos 23 (FGF-23) es el más conocido y estudiado. El FGF-23 lo producen los osteocitos en el hueso y está constituido por 251 aminoácidos. Desempeña un rol central en la regulación del metabolismo del fósforo, dado que induce fosfatúria. También inhibe la 1α -hidroxilasa renal y, en consecuencia, la síntesis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, contribuyendo así al desarrollo del hiperparatiroidismo secundario. Sus niveles plasmáticos aumentan al progresar la ERC y es un factor predictor independiente de la progresión hacia la ERC terminal.

Las repercusiones óseas y el efecto de las alteraciones del metabolismo fosfocálcico sobre la progresión de la ERC se analizan en la sección III, «Inmunidad y respuesta inmunitaria», de la parte 2, «Fisiopatología de los síntomas y los signos».

Evolución de la enfermedad renal crónica

La progresión de la ERC sigue un curso estereotipado independiente de la causa que determinó la lesión inicial. Después de que se haya perdido aproximadamente dos tercios del parénquima renal, aún si la noxa inicial cesó y las nefronas remanentes están inicialmente intactas, se observa la pérdida progresiva de la función renal restante. Esta pérdida resulta de la destrucción progresiva de nefronas remanentes. Desde el punto de vista histológico se observa una progresiva esclerosis glomerular asociada a atrofia tubular, fibrosis e infiltrado intersticial.

Numerosos estudios experimentales han comprobado que la disminución crítica del número de nefronas funcionantes determina la aparición de hipertensión arterial sistémica, proteinuria y ERC progresiva.

Los mecanismos que explican esta evolución han sido objeto de numerosas investigaciones en los últimos 30 años. Así, se han sucedido una serie de hipótesis que ponen énfasis en distintos aspectos, que son complementarios y no mutuamente excluyentes. Brenner et al, en la década de los ochenta, formularon una hipótesis unificadora para la progresión de la ERC por una «vía final común» para diversas nefropatías. Plantearon que después de una pérdida focal de nefronas aparecen respuestas adaptativas de las nefronas remanentes, que inicialmente servirían para aumentar la función de cada una de ellas (filtrado glomerular de nefrona aislada [IFGNA]) y atenuar así la caída del filtrado glomerular global, pero que finalmente resultan perjudiciales.¹

Estudios clínico-epidemiológicos han demostrado varios factores de riesgo de progresión de la ERC: hipertensión arterial, proteinuria, diabetes, sobrepeso-obesidad, tabaquismo, dislipidemia, acidosis metabólica, hiperfosforemia, hiperuricemia, raza negra, medio

socioeconómico deficitario y factores genéticos, aunque no todos los estudios son concordantes sobre la importancia de los mismos.

Para analizar los mecanismos fisiopatológicos que resultan deletéreos para las nefronas remanentes, aunque artificialmente, separaremos la explicación de los fenómenos estudiados a nivel glomerular, tubulointersticial y vascular.

A NIVEL GLOMERULAR^{1,3,18,22-24}

Factores hemodinámicos

Brenner y Hostetter propusieron en la década de los ochenta la denominada «hipótesis hemodinámica», que plantea como mecanismo determinante de la aparición progresiva de esclerosis glomerular el aumento demostrado de la presión hidrostática en el interior de los capilares glomerulares de las nefronas remanentes. Después de una reducción de la masa nefronal se produce, en las nefronas remanentes, hipertrofia, aumento del flujo sanguíneo e hiperfiltración, lo cual permitiría mantener la función de filtración. Sin embargo, si la reducción de la masa nefronal fue extensa, estos mecanismos de adaptación son inadecuados y se produce la progresión inexorable a la insuficiencia renal crónica extrema. El aumento de presión en los capilares glomerulares sería causado por la mayor vasodilatación de la arteriola aferente que de la arteriola eferente, y se revertiría con la utilización de fármacos inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, que producen una vasodilatación preferente de la arteriola eferente. Los mediadores estudiados de estos cambios hemodinámicos serían la angiotensina II, la endotelina, el óxido nítrico, las prostaglandinas y los factores de crecimiento. Como consecuencia de las alteraciones hemodinámicas se produce daño de la membrana glomerular, se altera la permeabilidad selectiva a las proteínas y aparece proteinuria y esclerosis glomerular progresiva.

Hipertrofia glomerular

Fogo e Ichikawa han demostrado que, después de una disminución crítica de la masa nefronal, se produce aumento de factores de crecimiento, que condicionan el desarrollo de hipertrofia glomerular.

El aumento de la tensión mecánica puede ser el estímulo para fenómenos observados en diferentes niveles del parénquima renal:

- Numerosas experiencias *in vitro* apoyan el rol de las **células mesangiales** en aumentar la síntesis de matriz mesangial frente al aumento de la tensión a la que están expuestas. Debido a su elasticidad, los glomérulos pueden sufrir ciclos de expansión y contracción si se alteran las condiciones de autorregulación o existe hipertensión sistémica o en los capilares glomerulares. Estas modificaciones se asocian a aumentos de la tensión y estiramiento de las células mesangiales. En los glomérulos remanentes, el *stretch* (estiramiento) mecánico es intenso y se ha demostrado que estimula la

síntesis y depósito de matriz extracelular, promueve la síntesis de ADN y la proliferación de células mesangiales, así como cambios fenotípicos (fibroblasto). Tanto el estiramiento como la angiotensina II estimulan además la expresión de factor de crecimiento transformante β (TGF- β), así como de sus receptores. Estos hallazgos son de enorme importancia, porque demuestran un vínculo entre el aumento de la presión hidrostática en el capilar glomerular y la proliferación y el aumento de la matriz mesangial en las nefronas remanentes.

- El estiramiento mecánico determina daño directo sobre el **endotelio vascular** con posible trombosis local e induce el aumento de expresión de moléculas de adhesión (ICAM), de citocinas, del complejo mayor de histocompatibilidad, de TGF- β , de endotelina, así como de agregación plaquetaria y de AMPc. La endotelina y la angiotensina II aumentadas producen vasoconstricción.
- Además, se ha demostrado que los podocitos jugarían un rol fundamental en la progresión del daño glomerular. El citoesqueleto de actina les permite contrarrestar los elevados gradientes de presión transmural a través de la pared de los capilares y contribuyen a mantener la estructura glomerular. El estiramiento determinaría la reorganización del citoesqueleto, probablemente mediado por el estímulo de Rho-cinasas secundario al influjo de calcio por canales de Ca^{2+} dependientes de *stretch* (estiramiento). Además, los podocitos son los principales determinantes de la permeabilidad hidráulica y la selectividad por tamaño de la barrera glomerular.

A nivel glomerular se observa además un infiltrado celular de macrófagos y linfocitos atraídos por la sobreexpresión de moléculas de adhesión endoteliales y, por ende, el pasaje de leucocitos a través del endotelio. Estos liberan citocinas y factores de crecimiento, que determinan proliferación subíntima e infiltrado celular inflamatorio, que contribuyen a determinar la esclerosis glomerular.

A NIVEL TUBULOINTERSTICIAL^{3,22,25}

El daño tubulointersticial puede ser inducido por daño directo tubular (tóxico, obstructivo, isquémico) y/o ser consecuencia indirecta del daño glomerular. Las células tubulares dañadas inician una respuesta compleja con producción de múltiples citocinas que determinan infiltrado intersticial de células inmunitarias, que son a su vez productoras de citocinas inflamatorias. Los fibroblastos locales proliferan en respuesta al factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), al factor de crecimiento epitelial y al TGF- β , y, al igual que las células tubulares, sufren una transición epiteliomesenquimatosa y adoptan fenotipo de miofibroblastos. Esta transformación es inducida por el TGF- β a través del sistema de proteínas intracelulares Smad y Rho. Después de la ablación de masa nefronal se producen las

modificaciones hemodinámicas ya reseñadas, que determinan un aumento de la tasa de filtrado en las nefronas remanentes, resultantes de la alteración de los mecanismos autorregulatorios del flujo sanguíneo y del filtrado glomerular. El *feedback* tubuloglomerular es reseteado por diversas sustancias vasoactivas, lo que permite una elevación del filtrado glomerular de las nefronas aisladas remanentes y de la presión hidrostática glomerular. Se produce así una hipertrofia de las nefronas menos lesionadas.

El daño tubular inicial puede depender de la nefropatía inicial, ser secundario a la lesión glomerular o surgir como consecuencia de los mecanismos adaptativos. Los principales mecanismos de daño tubular serían: *proteinuria* (que afecta a las células tubulares y puede producir desregulación de genes vinculados a la producción de sustancias proinflamatorias en las células del túbulo proximal, como los genes de osteopontina y otras citocinas); hipoxia crónica; radicales libres de O_2 ; óxido nítrico; acidosis metabólica (porque en las nefronas remanentes aumenta la producción de amonio, que activa el complemento e induce infiltrado tubulointersticial) (fig. 46-7).

Después del daño inicial existen múltiples respuestas inflamatorias provenientes tanto de las células tubulares como de células que invaden. La respuesta tubular a la lesión determina la aparición de sustancias quimiotácticas que explican la infiltración de monocitos/macrófagos en el intersticio. Las células tubulares pueden actuar como células presentadoras de antígeno. En los últimos años se ha demostrado un rol central de las células tubulares proximales para iniciar y perpetuar la inflamación tubulointersticial.

La producción de sustancias fibrogénicas es determinante del evento final que conduce a la ERC: fibrosis intersticial. En los últimos años se ha destacado el papel que cumplen en esto las propias células tubulares en el inicio y la progresión de la fibrosis (como hemos reseñado previamente), así como los fibroblastos intersticiales. El punto final común de diversas nefropatías es un riñón fibroso y pequeño. Se observa atrofia tubular y fibrosis intersticial. Esto se traduce del punto de vista funcional en progresiva pérdida de la capacidad de concentrar la orina y de eliminar hidrogeniones, entre otras alteraciones ya mencionadas (simultáneamente con las alteraciones ya descritas a nivel glomerular).

A NIVEL VASCULAR

Finalmente, destacamos que en el curso de la ERC progresiva se observa un daño vascular de importancia. La principal causa de muerte en los pacientes con ERC es la cardiovascular. La hipertrofia ventricular y la aterogénesis vascular son hechos bien conocidos, en cuya génesis la lesión oxidativa endotelial tendría un rol relevante. La población con ERC desde etapas iniciales presenta varios factores de riesgo vascular: tradicionales (hipertensión arterial, dislipidemia, diabetes) y no tradicionales

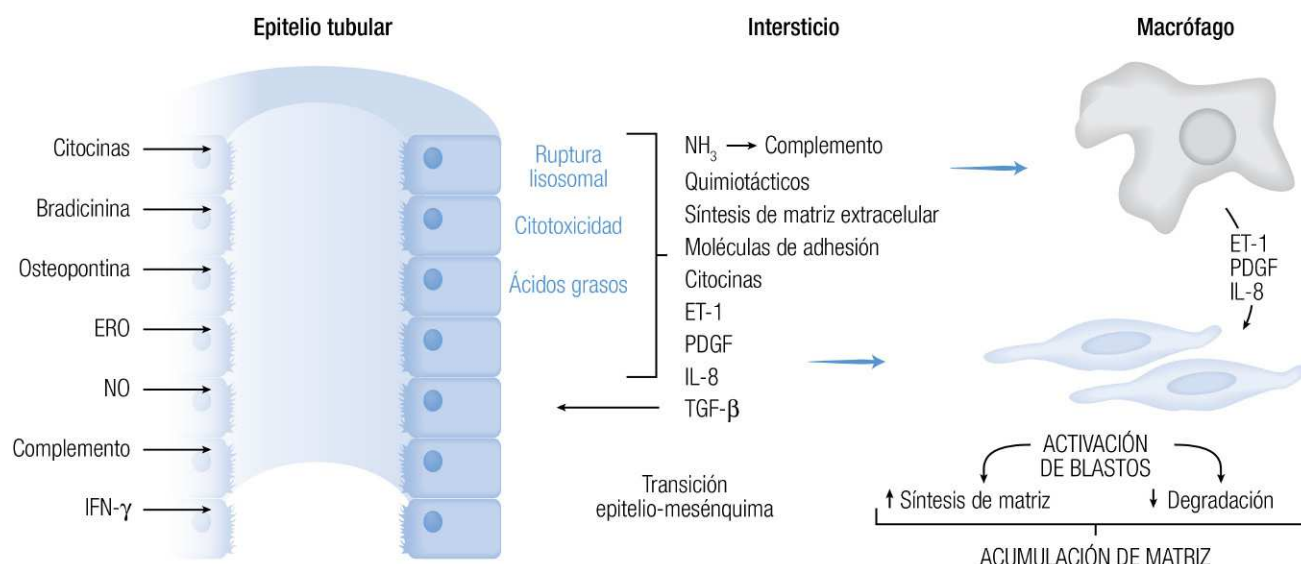


FIGURA 46-7

Esquema de los mecanismos lesionales tubulointersticiales en la progresión de la ERC. ERO, especies reactivas de oxígeno; ET-1, endotelina-1; IFN-γ, interferón γ; IL-8, interleucina 8; NH₃, amoníaco; NO, óxido nítrico; PDGF, factor de crecimiento derivado de las plaquetas; TGF-β, factor de crecimiento transformante β.

526

(hiperhomocisteinemia, toxinas urémicas que producen lesión oxidativa). A su vez, este daño vascular contribuye a la progresión de la enfermedad renal por mecanismos ya analizados.^{3,22}

Factores de riesgo y complicaciones

Es importante resaltar dos mecanismos que llevan a ERC, con una alta incidencia en nuestro país, la DM y la HTA. En la DM de tipo 1 se ve un pobre control metabólico con FG aumentado, a expensas de hipertrofia e hipertensión glomerular, que de esta manera lleva a los mecanismos antes descritos. La DM de tipo 2 está también relacionada con el mismo mecanismo fisiopatológico, aunque aún no es del todo comprobado, por lo que se asocia más al daño renal ocasionado por la hipertensión secundaria a la DM. En el caso de la hipertensión, la exposición endotelial a la presión ejercida por el flujo aumentado sanguíneo provoca un daño directo en las paredes ocasionando un cambio morfológico mediado por la presión y la activación de células proinflamatorias por el daño local, lo que, aunado a la arterioesclerosis, explica los daños que desencadenarán el progreso de la enfermedad, que sin duda es proporcional al grado de daño que la esté ocasionando.¹¹

Las complicaciones más comunes de la IRA son la hiponatremia, la acidosis metabólica, la hipocalcemia, la hiperfosfatemia, la hipermagnesemia, la anemia y la desnutrición. Todos los mecanismos están relacionados con la fisiopatología de la enfermedad, y sus manifestaciones son la forma de observar que dicha complicación está en curso.

Las manifestaciones en la ERC están presentes solo en los estadios finales de la enfermedad, ya que, como analizamos previamente, las nefronas tienden a cambiar su morfología y funcionamiento para equilibrar el descenso del FG y eliminar los productos de desecho. Solo en etapas finales se evidencian las alteraciones resultantes de la acumulación de toxinas urémicas y los cambios en la producción de eritropoyetina y del metabolismo del 1,25(OH)₂D₃.

Trastornos en el desecho de productos de metabolismo

Aumento de creatinina sérica, por la disminución del filtrado glomerular. En la ERC estable se puede estimar el filtrado glomerular por fórmula, y de acuerdo con esto se estadifica la ERC.^{5,26}

Aumento de la concentración plasmática de urea (uremia)

Se debe a la disminución del filtrado glomerular.^{12,27-29}

SÍNTOMAS

Letargo, estupor, confusión, coma, convulsiones, asterixis, mioclonías, hiperreflexia, déficits neurológicos focales, todo esto por mecanismos aún desconocidos, aunque se cree que la urea puede causar un efecto de neurotoxina y puede tener relación con la activación de receptores de N-metil-D-aspartato e inhibición de GABA neurotransmisores, irritando así el parénquima cerebral. Náuseas, vómitos, anorexia, pericarditis, derrame pericárdico y taponamiento cardíaco.

Las sustancias que se acumulan en la sangre y los tejidos del individuo con ERC durante todo el desarrollo de la misma se conocen como «solutos de retención urémica» o «toxinas urémicas». Estas sustancias han sido clasificadas según su peso molecular y se han identificado más de 90, cuyos efectos son variados; por ejemplo, β_2 -microglobulina, ácido oxálico, urea y PTH.

Trastornos hidroelectrolíticos

ALTERACIONES DEL SODIO Y VOLEMIA

En la IRA, mientras no exista lesión tubular, el riñón responderá adecuadamente a la situación hidroelectrolítica del paciente, pero, si se produce lesión tubular, pierde la capacidad de regular el medio interno. En algunos casos se mantiene diuresis, pero en otros esta disminuye y llega incluso a oligoanuria, con la consiguiente retención hidrosalina e hipervolemia.

En la ERC, la diuresis varía de acuerdo con la nefropatía causal y la etapa evolutiva. Al disminuir la capacidad de concentración, la diuresis aumenta, con nicturia. Con la progresión de la enfermedad, la diuresis residual disminuye y se observa retención de Na, hipervolemia e hipertensión arterial.^{3,5,19}

- **Signos:** hipertensión arterial, edema periférico, edema pulmonar agudo y taquipnea.
- **Síntomas:** extremidades frías y disnea.

HIPERPOTASEMIA

En la IRA o en etapas avanzadas de ERC es un complicación frecuente ocasionada por dos vías: la disminución de la excreción renal y una alteración del equilibrio interno por la acidosis metabólica que produce un intercambio de potasio por hidrogeniones, desde el espacio intracelular al espacio extracelular.^{11,22}

- **Signos:** aumento de potasio sérico $\geq 5,2$ mEq/l, cambios electrocardiográficos en los que se incluyen ondas T estrechas y picudas, que puede progresar con alargamiento del complejo P-R y depresión del segmento S-T, taquicardia y arritmias, todo esto por los cambios electrofisiológicos que induce el intercambio de electrolitos entre los espacios extracelular e intracelular.
- **Síntomas:** hiporreflexia, parálisis flácida, parestesias y debilidad muscular.

Trastornos del equilibrio ácido-base

ACIDOSIS METABÓLICA

Ocurre cuando el FG es inferior a 40 ml/min/1,73 m². Por la incapacidad de reabsorción y formación de HCO_3^- por las células tubulares proximales, y alteración de la acidificación distal con disminución de la excreción de ácidos conjugados e hidrogeniones libres, lo que causa la acumulación de ácidos orgánicos^{5,10,19} y tiene graves consecuencias sistémicas: agrava las alteraciones del

metabolismo óseo-mineral, deteriora el estado nutricional, produce cambios hormonales y retardo del crecimiento, disfunción miocárdica e insulinoresistencia, y contribuye al estado inflamatorio de la uremia. Por lo tanto, la acidosis se considera una «toxina urémica» por sus múltiples consecuencias sistémicas. Además, la acidosis metabólica contribuiría a la progresión de la ERC a la luz de datos experimentales y clínicos.

Descenso del pH sanguíneo $\leq 7,34$. $\text{HCO}_3^- \leq 21$ mmol/l.

- **Síntomas y signos:** respiración de Kussmaul, náusea, vómito, fatiga, letargo, estupor, coma, arritmias, disminución de inotropismo, resistencia a la insulina y vasodilatación arterial periférica.

Alteración del metabolismo mineral-óseo

En el curso de un episodio de IRA o en la ERC, el nivel plasmático de fósforo se eleva en el momento en que el FG es menor a 25 ml/min/1,73 m².

En la ERC ya existe desequilibrio a partir de una FG de 50 ml/min/1,73 m². Al disminuir la excreción urinaria de fósforo, este aumenta en el organismo y estimula la producción del FGF-23 por los osteocitos, el cual a su vez inhibe al cotransportador Na/P del túbulo proximal y determina un aumento de la excreción renal de fósforo por las nefronas remanentes. El FGF-23 inhibe a la 1α -hidroxilasa y sobreexpresa la 24-hidroxilasa y la 25-hidroxilasa, lo que disminuye la producción de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ renal y, en consecuencia, disminuye el efecto de esta sobre la PTH. Se produce así un hiperparatiroidismo secundario, a pesar del efecto inhibitorio del FGF-23 sobre las glándulas paratiroides.

En etapas avanzadas disminuye aún más el nivel de calcitriol por la disminución de la masa nefronal funcionante y con ello la absorción intestinal de calcio, por lo que se observa hipocalcemia, que también contribuye a aumentar los niveles séricos de PTH. A esto se suma la disminución del número de receptores de vitamina D y de sensores de calcio en las glándulas paratiroides.

Estas alteraciones del metabolismo mineral pueden tener repercusión ósea (osteodistrofia renal) tanto por déficit de vitamina D (osteomalacia) como por efecto de la resorción subperióstica producida por la PTH (osteítis fibrosa) o ambas.^{3,5,30}

Otra complicación potencialmente grave de las alteraciones óseo-minerales de la uremia son las calcificaciones extraóseas: vasculares o de partes blandas, en cuya producción la hiperfosforemia tiene un rol fundamental.

- **Síntomas:** habitualmente asintomático, puede presentar prurito, ojo rojo, roturas tendinosas, fracturas patológicas, calcifilaxia o calcificaciones de tejidos blandos.
- **Signos:** signo de Trousseau, así como Chvostek (hipocalcemia), confusión y convulsiones.

Trastornos hematológicos

La anemia de la ERC es multicausal. Se asocia una menor síntesis de eritropoyetina (por las células intersticiales renales) al progresar la ERC, menor vida media de los glóbulos rojos en el medio interno urémico, deficiencia en la absorción de hierro. Esta manifestación se ve más acentuada a partir del estadio 4 y/o cuando se presenta una creatinina ≥ 4 mg/dl.^{12,19,26-29}

Las guías latinoamericanas de ERC²⁸ plantean hacer diagnóstico de anemia si la hemoglobina (Hb) es menor o igual a 12 g/dl en mujeres adultas, y menor o igual a 13,5 g/dl en hombres adultos.

- **Signos:** palidez en piel y tegumentos.
- **Síntomas:** letargo, cefalea, debilidad, fatiga por el bajo contenido de oxígeno en todos los tejidos, taquicardia y palpitaciones adaptativas.

Sistema inmunitario

Los pacientes presentan una susceptibilidad aumentada a las infecciones, disminución de respuesta inmunitaria frente a las vacunas y un riesgo aumentado de cáncer.

Trastornos metabólico-hormonales

NIVELES ELEVADOS DE HORMONA DEL CRECIMIENTO

Esta complicación se observa en pacientes con ERC congénita o instaurada en el inicio de la vida, ya que en los primeros años la tasa de crecimiento es mayor, por lo que la instauración de esta complicación a temprana edad tiene más repercusión en el individuo. Esto se da por dos mecanismos: la incapacidad de eliminación por falla renal, que se ve aproximadamente cuando el FG es inferior a 60 ml/min/1,73 m², lo que debería culminar en un aumento de los efectos de esta hormona; sin embargo, por la misma lesión renal hay un aumento de las proteínas de anclaje que la mantienen inactiva fisiológicamente. Además de esto se han observado problemas en la señalización intracelular posterior a la unión de la hormona con su receptor.^{28,30}

- **Signos:** aumento discreto de GH y retraso en el crecimiento.

RESISTENCIA A LA INSULINA

Es la complicación más frecuente en la ERC, y se observa cuando el aclaramiento de creatinina llega a 30 ml/min/1,73 m². Hay varios mecanismos para la resistencia a la insulina. Últimos estudios han demostrado que la uremia tiene un efecto que, aunque no se conoce bien las vías, se sabe que no es sobre el receptor ni sobre la hormona, por lo que se cree que hay una modificación en la señalización intracelular posterior a la unión con el receptor. Se ha demostrado que la acidosis metabólica puede participar.⁵

- **Signos:** hiperglucemia, acantosis *nigricans*.
- **Síntomas:** visión borrosa, cefalea, letargo, astenia y adinamia.

OTROS

Otros trastornos pueden ser el hipotiroidismo o las anomalías de las hormonas sexuales.

Desnutrición

Tanto en la IRA grave como en la ERC se aprecia una desnutrición secundaria a la uremia. En la ERC está vinculada a las alteraciones digestivas, anemia, hipercatabolismo y acidosis metabólica, entre otros. Se ha postulado una inhibición del control hipotalámico del apetito por la leptina, la cual está aumentada en la uremia. El aclaramiento de la leptina se ve disminuido en la ERC, lo que, aunado a una inadecuada unión a su proteína transportadora en plasma, explica los niveles aumentados y activos de leptina, ejerciendo su influencia en la saciedad y la reducción del apetito.^{12,26}

Alteración del sistema cardiovascular

La principal causa de muerte en los pacientes con ERC está vinculada a la afectación cardiovascular. Solamente el 15% de los individuos tienen un corazón normal en el ingreso a diálisis. El 42% presentan hipertrofia ventricular izquierda (HVI), la cual se vincula, en parte, a HTA y anemia. La HVI, junto con el aumento de calcio intracelular, determina una disminución de la distensibilidad del ventrículo izquierdo. El mecanismo básico implicado en la HVI es la estimulación de la proliferación de fibroblastos intersticiales con aumento del área de intersticio a nivel miocárdico, generando hipertrofia y rigidez cardíaca.

La HTA se vincula a hipervolemia en un gran porcentaje de pacientes urémicos. Pero en su base también se encuentra un aumento de las resistencias vasculares periféricas vinculado a aumento de calcio y Na intracelular del músculo liso vascular, proliferación del músculo liso vascular, disfunción endotelial con disminución de la actividad de la óxido nítrico sintasa y cambios vasculares asociados a la alteración del metabolismo mineral-óseo. La presencia de HVI es un factor de mal pronóstico vital.

El aumento de la aterogénesis, hecho demostrado en los pacientes con ERC, reconoce múltiples factores predisponentes. En los últimos años se ha jerarquizado la repercusión de las alteraciones del metabolismo mineral y óseo en la existencia de calcificaciones vasculares y valvulares, y en un aumento de la mortalidad cardiovascular. La calcificación vascular resulta de la transdiferenciación de las células del músculo liso vascular a fenotipo osteoblástico, con producción de osteopontina y osteocalcina. La elevación de la concentración de fósforo y calcio pericelular puede desencadenar este cambio fenotípico.

La pericarditis urémica era un hallazgo frecuente en los pacientes con uremia grave y establece un riesgo de

taponamiento cardíaco. En las situaciones en las que no hubiera acceso a diálisis marca un pésimo pronóstico vital.

RESUMEN

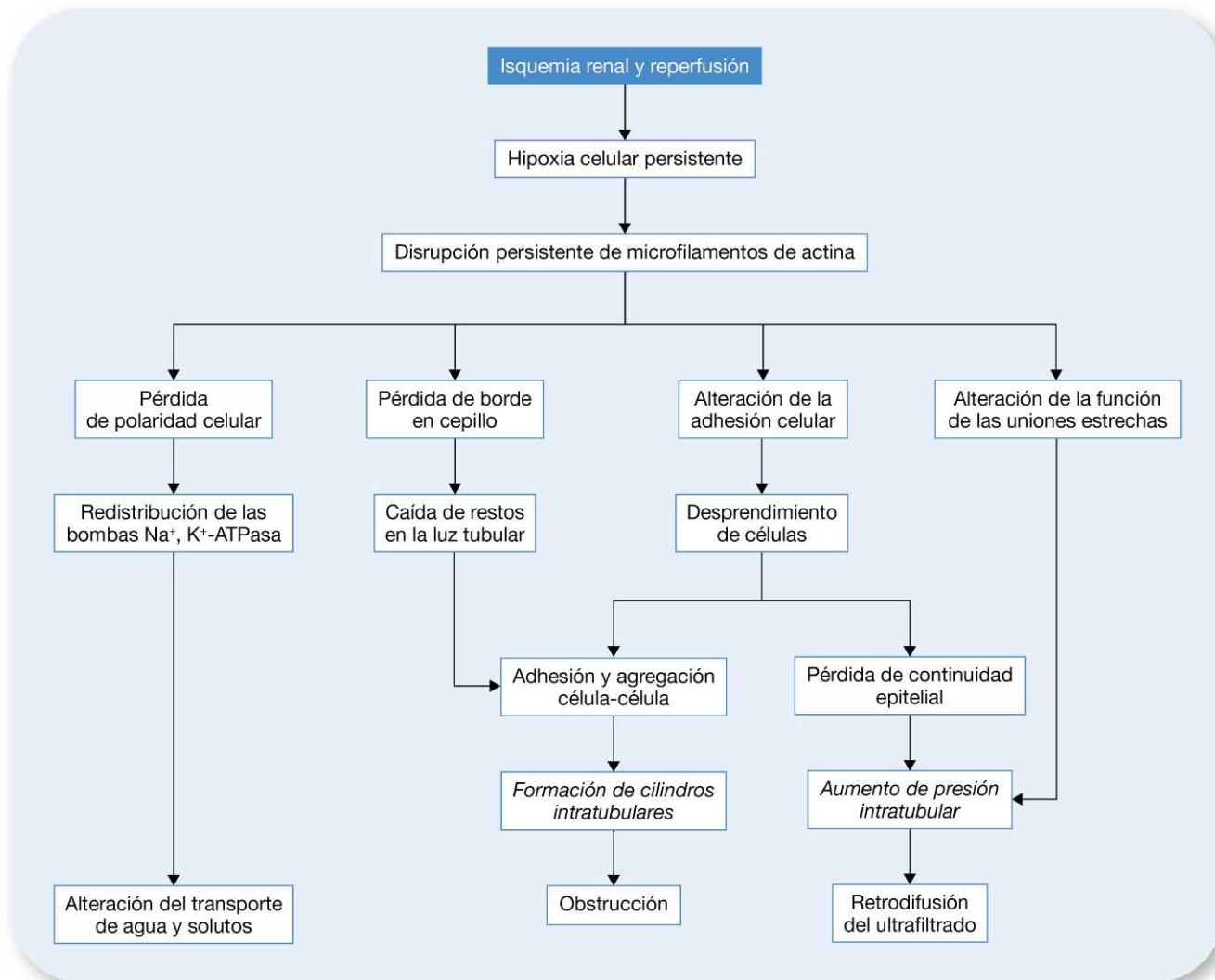
Los riñones, dos órganos par situados en el retroperitoneo, están encargados de producir una ultrafiltración para eliminar H_2O , productos de desecho del metabolismo de proteínas y electrolitos. Existen ciertos factores que pueden causar daño provocando la insuficiencia de los riñones, y con esto tener graves repercusiones sistémicas y hemodinámicas. La insuficiencia renal tiene como característica el descenso en el filtrado glomerular y el aumento de los azoados. La IRA puede resultar de tres principales grupos causales: prerrenal, intrarrenal y posrenal. Esta condición debe ser tratada oportunamente para evitar lesiones permanentes y, con esto, una progresión a ERC. La ERC es el resultado de un conjunto de enfermedades y condiciones a las que se encuentra sometido el paciente. La característica principal es el descenso del $FG < 90 \text{ ml/min/m}^2$ durante al menos 3 meses. Las manifestaciones características de ERC aparecen generalmente en estadios avanzados, y un ejemplo de esto es la instauración de desequilibrio en los niveles electrolíticos, anemia renal y osteodistrofia renal. Existe una variedad de causas, aunque las más comunes son la diabetes mellitus y la hipertensión arterial. La activación de sustancias proinflamatorias y profibróticas juega un papel importante en la progresión de esta enfermedad. El ciclo de daño y progresión de la enfermedad resulta de cambios adaptativos que «pagan un alto precio», ya que «al compensar» el descenso del FG determina mayor daño en el parénquima renal. Es importante el control estricto en estos pacientes, ya que se observa un desarrollo progresivo a la pérdida total de la función renal.

CASO CLÍNICO

Varón de 64 años, mestizo, comerciante que acude a consulta por espasmos musculares y oliguria. Tiene historia de hipertensión arterial y diabetes mellitus de tipo 2 de más de 10 años de diagnóstico. No lleva buen control. Refiere notar disminución de la emisión de orina de 10 días de evolución, así como espasmos musculares en los miembros inferiores de intensidad 8/10, agravándose al permanecer mucho tiempo sentado, así como anorexia. En la exploración se aprecia pálido de piel y conjuntivas; presión arterial, 158/106 mmHg; frecuencia cardíaca, 76 latidos/min; frecuencia respiratoria, 20 respiraciones/min; peso, 98 kg; campos pulmonares, bien ventilados. Pruebas analíticas: glucosa, 129 mg/dl; urea, 99 mg/dl; creatinina, 8,5 mg/dl; colesterol, 106 mg/dl; ácido úrico, 8,2 mg/dl; calcio sérico, 5,2 mg/dl; sodio, 130 mEq/l; cloro, 98 mEq/l; potasio, 5,3 mg/dl; hemoglobina, 10 g/l; hemoglobina corpuscular media (HCM), 30 g/dl; volumen corpuscular medio (VCM), 98 fl; leucocitos, 9.800, con diferencial normal, y plaquetas, 150.000.

Utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault, calculamos la $TFG = (140 - \text{edad}/\text{creatinina sérica}) \times \text{peso} = [(140 - 64)/8,5] \times 98 = 12,17 \text{ ml/min}$.

Es evidente que el paciente tiene una ERC basándose en la elevación de la urea y la creatinina, con una relación Ur/Cr de 1:11,6, anemia normocítica (VCM normal) normocrómica (HCM normal), y los antecedentes de DM de tipo 2 y HTA sistémica sin control adecuado. La presencia de espasmos musculares se debe muy probablemente a hipocalcemia y oliguria por la disminución de la TFG .



MAPA CONCEPTUAL

Fisiopatología de la insuficiencia renal.

Bibliografía

1. Brenner BM, Rector FC. Brenner and Rector's the Kidney. 9.ª ed. Filadelfia: Elsevier/Saunders; 2012.
2. Hall JE Guyton y Hall. Tratado de Fisiología Médica. 13.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2016.
3. Rennke HG, Denker BM. Fisiopatología Renal. Fundamentos. 4.ª ed. Filadelfia: Lippincott, Wolters Kluwer; 2014.
4. Latarjet M, Ruiz Liard A. Anatomía Humana. 4.ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010.
5. Goldman L, Schafer A, editors. Cecil y Goldman. Tratado de medicina interna. Vol. 1. 24.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2016.
6. Bertram JF, Douglas-Denton RN, Diouf B, Hughson MD, Hoy WE. Human Nephron Number: Implication for health disease. *Pediatr Nephrol* 2011;26(9):1529-33.
7. Mañalich R, Reyes L, Herrera M, Melendi C, Fundora I. Relationship between weight at birth and the number and size of renal glomeruli in humans: A histomorphometric study. *Kidney Int* 2000;58(2):770-3.
8. Mahesh S, Kaskel F. Growth hormone axis in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2008;23(1):41-8.
9. Rahman M, Shad F, Smith MC. Acute Kidney Injury: A Guide to Diagnosis and Management. *Am Fam Physician* 2012;86(7):631-9.
10. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute Kidney injury. *Lancet* 2012;380:756-66.
11. Alpern RJ, Caplan MJ, Moe OW. Seldin and Giebisch's The Kidney. Physiology and Pathophysiology. 5.ª ed. Filadelfia: Elsevier; 2013.
12. Akcay A, Turkmen K, Lee D, Edelstein CL. Update on the diagnosis and management of acute kidney injury. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2010;3:129-40.
13. Lameire NH, Bagga A, Cruz D, et al. Acute Kidney Injury: an increasing global concern. *Lancet* 2013;382(9887):170-9.
14. Tolwani A. Continuous Renal-Replacement Therapy for Acute Kidney Injury. *N Engl J Med* 2012;367(26):2505-14.
15. Khwaja A. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Nephron Clin Pract* 2012;120(4):c179-84.
16. Bonventre JV, Yang L. Cellular pathophysiology of ischemic kidney injury. *J Clin Invest* 2011;121(11):4210-21.

17. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL. Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease as Interconnected Syndromes. *N Engl J Med* 2014;371:58-66.
18. Dágati VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal Segmental Glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 2011;365:2398-411.
19. Beck L, Bombardieri AS, Choi MJ, et al. KDOQII US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2013;62(3):403-41.
20. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine from serum creatinine. *Nephron* 1976;16(1):31-41.
21. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-12.
22. Johnson RJ, Feehally J, Floege J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 5.ª ed. Filadelfia: Elsevier; 2015.
23. Wyatt RJ, Julian BA. IgA Nephropathy. *N Engl J Med* 2013;368:402-14.
24. Endlich K, Kriz W, Witzgall R. Update in podocyte biology. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001;10(3):331-40.
25. Christensen EI, Verroust PJ. Interstitial fibrosis Tubular Hypothesis versus glomerular hypothesis. *Kidney Int* 2008;74(10):1233-6.
26. Yoshimoto A, Mori K, Sugawara A, et al. Plasma Ghrelin and Desacyl Ghrelin Concentrations in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(11):2748-52.
27. Brouns R, De Deyn PP. Neurological complications in renal failure: a review. *Clin Neurol Neurosurg* 2004;107(1):1-16.
28. Abboud H, Henrich WL. Clinical practice. Stage IV Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2010;362(1):56-65.
29. Reiser J, Sever S. Podocyte Biology And Pathogenesis of Kidney Disease. *Annu Rev Med* 2013;64:357-66.
30. Fundación Mexicana del Riñón. *Guías Latinoamericanas de Práctica Clínica sobre la Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de los Estadios 1-5 de la Enfermedad Renal Crónica*; México, D. F.: Fundación Mexicana del Riñón; 2012.

Página deliberadamente en blanco

Trastornos urogenitales masculinos

Luis Eduardo Becerra Solano

INTRODUCCIÓN

La urología es una ciencia y especialidad que se ocupa de los problemas de los riñones, la pelvis, el uréter, la vejiga, la uretra y el pene, que se presentan en el sexo masculino. «Urogenital» y «genitourinario» (GU) son términos que hacen referencia a los órganos urinarios y genitales.¹⁻³

El tracto o sistema urinario incluye el sistema de órganos principalmente responsables de la limpieza y filtración del exceso de líquidos y materiales de desecho de la sangre, los riñones, los uréteres, la vejiga y la uretra.³ El tracto GU masculino incluye lo siguiente: testículos, conductos eferentes, epidídimo, conductos eyaculatorios, conductos deferentes, uretra, pene y glándulas accesorias, próstata, vesículas seminales y glándula bulbouretral.

CONCEPTO

Los trastornos GU masculinos son las alteraciones del tracto urinario, ya sea por defectos estructurales o congénitos, inflamatorios o neoplásicos, que pueden afectar a la eliminación de la orina y de las funciones sexuales, como la fertilidad, entre otras, que solo afectan al sexo masculino.³

BASES ANATOMOFISIOLÓGICAS

El sistema GU masculino está conformado por un par de gónadas o testículos, conductos genitales (conducto eferente, conducto deferente, conducto mesonéfrico y conducto epididimario), el epidídimo, la vesícula seminal, la glándula bulbouretral, los órganos accesorios (uréter, vejiga y próstata) y el pene.¹

La función doble de los testículos consiste en producir andrógenos sexuales masculinos (hormonas sexuales masculinas), una de las más importantes la testosterona, y también células germinales masculinas (espermatozoides), gracias al eje hipotálamohipofisogonadal² (fig. 47-1).

Los órganos accesorios internos producen líquido seminal, y el sistema ductal ayuda a almacenar y transportar los espermatozoides. El pene ayuda a eliminar fuera del organismo humano masculino tanto la orina cuando se produce el deseo de micción como el semen durante el acto sexual.²

Los **testículos**, o **gónadas masculinas**, son dos estructuras ovoides ubicadas fuera de la cavidad abdominal en el escroto. Desde lo embriológico, los testículos se desarrollan en la cavidad abdominal y luego descienden a través del conducto inguinal, donde quedan evaginados en el peritoneo, que se convierte en una túnica vaginal en el escroto debido a la hormona testosterona. Después del descenso de los testículos, el conducto inguinal se cierra casi por completo. La falta de cierre de este conducto predispone al desarrollo de una hernia inguinal en un momento posterior de la vida. Una hernia inguinal o dehiscencia es una protrusión del peritoneo parietal y de parte del intestino delgado de la cavidad abdominal a través de un orificio anormal.^{2,3} La ubicación de los testículos en el escroto es importante para la producción de espermatozoides, cuya temperatura óptima es 2-3 °C menor que la temperatura corporal. Dos sistemas mantienen la temperatura de los testículos. Uno es el plexo pampiniforme de venas testiculares que rodea a la arteria testicular; este plexo absorbe el calor de la sangre arterial y la enfría antes de que ingrese en los testículos. El otro mecanismo es el del músculo cremáster, que responde a las disminuciones de la temperatura testicular con el acercamiento de los testículos al cuerpo. La exposición prolongada a temperaturas elevadas como consecuencia de la fiebre o de una disfunción de los mecanismos termorreguladores puede afectar a la espermatogénesis.^{3,4}

Los **órganos masculinos accesorios** son las vesículas seminales, la glándula prostática y las glándulas bulbouretrales. Los espermatozoides son transportados a través de las estructuras reproductoras por medio del movimiento del líquido seminal, que se combina con las secreciones de los conductos genitales y de los órganos

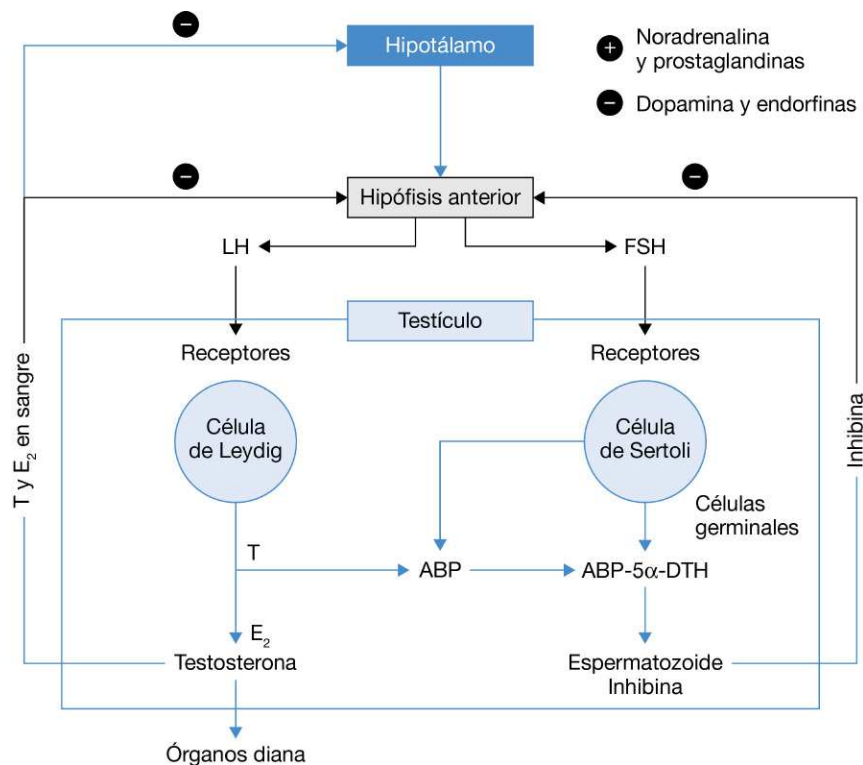


FIGURA 47-1

Eje hipotálamo-hipofisotesticular y circuitos de retroalimentación. Efectos de la hormona luteinizante (LH) y la hormona foliculoestimulante (FSH), así como de la noradrenalina, las prostaglandinas, la dopamina y las endorfinas en dicho eje. ABP, proteína ligadora de andrógenos; ABP-5α-DTH, ABP-5α-dihidrotestosterona; E₂, estradiol; T, testosterona.

534

accesorios.³ La próstata es un órgano fibromuscular y glandular que se encuentra situado justo debajo de la vejiga. La glándula prostática secreta un líquido alcalino lechoso liviano que contiene ácido cítrico, calcio, fosfato ácido, una enzima coagulante y una profibrinolisisina. Durante la eyaculación, la cápsula de la próstata se contrae y el líquido agregado aumenta el volumen del semen. La glándula prostática también sirve para eliminar la orina y posee una cápsula fibrosa delgada que rodea las fibras musculares lisas orientadas en sentido circular y el tejido colágeno que rodea la uretra en su unión con la vejiga.^{3,4}

El **pene** es el órgano genital externo a través del cual pasa la uretra. El pene está compuesto por una vaina que termina en una punta denominada «glande», que contiene muchos nervios sensitivos, de modo que es la porción más sensible del pene.³ El cuerpo cilíndrico o vaina del pene está compuesto por tres masas de tejido eréctil unidas por hebras de tejido fibroso y cubiertas por una capa delgada de piel.¹ Las dos masas laterales de tejido se denominan «cuerpos cavernosos»; la tercera masa, que es ventral, se denomina «cuerpo esponjoso». Los cuerpos cavernosos y el cuerpo esponjoso son senos cavernosos que en condiciones normales están relativamente vacíos, pero se ingurgitan con sangre durante la erección del pene.^{2,3}

Sistema de conductos genitales

Las gónadas masculinas están compuestas por cientos de compartimentos o lobulillos. Cada lobulillo contiene uno o más túbulos seminíferos enrollados en los cuales se produce el espermatozoide. Cuando los túbulos desembocan en los conductos eferentes, se convierte en la *rete testis*, de la que emergen entre 10.000 y 20.000 conductos eferentes que desembocan en el epidídimo por los movimientos peristálticos de las paredes de los conductos del epidídimo, ya que los espermatozoides no son móviles; una vez en el epidídimo, los espermatozoides madurarán.³ Los espermatozoides continúan su migración a través de los conductos deferentes.² La ampolla del conducto deferente sirve como reservorio para almacenar el espermatozoide, que permanecerá allí hasta que es liberado a través del pene durante la eyaculación. La vasectomía consiste en la desconexión quirúrgica del conducto deferente en el área escrotal.³

La **espermatogénesis** es la producción de espermatozoides o espermatozoide. Este proceso comienza durante al comienzo de la pubertad y continúa durante toda la vida reproductiva del hombre. La espermatogénesis ocurre en los túbulos seminíferos de los testículos. La capa externa de los túbulos seminíferos está compuesta por tejido conectivo y músculo liso, y la capa interna está

compuesta por células de Sertoli, las cuales secretan un líquido especial que contiene sustancias que bañan y nutren a las células germinales inmaduras, aportan enzimas digestivas que cumplen una función en la espermiación y se cree que participan en la creación de la forma de la cabeza y la cola de los espermatozoides.² Durante la primera fase de la espermatogénesis, las pequeñas células germinales diploides no especializadas que se encuentran adyacentes en la pared tubular (espermatogonias) sufren divisiones mitóticas rápidas y aportan una fuente continua de células germinales nuevas.^{2,3}

Función hormonal masculina

Las hormonas sexuales masculinas se denominan «andrógenos». Los testículos secretan varias hormonas sexuales masculinas, entre ellas la testosterona, la dihidrotestosterona (DHT) y la androstenodiona. La corteza suprarrenal también produce andrógenos, pero en cantidades mínimas.^{3,4} La testosterona es producida y secretada por las células de Leydig en los testículos por la hormona luteinizante (LH). Estas células de Leydig producen alrededor de 6 mg/día de testosterona. Esta hormona se metaboliza en el hígado y es excretada por los riñones. La testosterona y la DHT ejercen varios efectos biológicos en el varón³ (cuadro 47-1).

Eje hipotálamohipofisotesticular

La función testicular no es autónoma, sino que está controlada por el llamado eje hipotálamohipofisotesticular. En el hipotálamo se segrega la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), que estimula la producción hormonal por el lóbulo anterior de la hipófisis (la adenohipófisis): la hormona foliculoestimulante (FSH) y la LH. La secreción de la GnRH y su ritmo son modulados por numerosos neurotransmisores. Los impulsos α -adrenérgicos estimulan la secreción de GnRH. La noradrenalina y las prostaglandinas aumentan la

secreción hipotalámica.^{2,3} Los impulsos β -adrenérgicos y dopaminérgicos poseen una acción inhibitoria de la secreción de GnRH. Las endorfinas, la testosterona, la progesterona y la prolactina, segregada en situaciones de estrés, disminuyen la secreción de GnRH. La GnRH es liberada por el hipotálamo de forma pulsátil, con picos cada 90-120 min. Este tipo de liberación resulta esencial para el efecto estimulador de la secreción de gonadotropinas. Una administración continua de GnRH frenaría la secreción hipofisaria. La amplitud y la frecuencia de los pulsos de GnRH condicionan los niveles de FSH y LH segregados por la adenohipófisis y, a su vez, la función gonadal.² Las hormonas hipofisarias estimulan las funciones testiculares: exocrina y endocrina. Por otra parte, y debido al proceso de retroalimentación negativa, las hormonas producidas en el testículo ejercen efectos inhibidores sobre la secreción de la FSH y la LH^{2,3} (fig. 47-2).

La **función exocrina** es controlada y estimulada por la FSH hipofisaria, que, al actuar sobre los receptores específicos de las células de Sertoli, localizados en los túbulos seminíferos, dará lugar al proceso de producción de espermatozoides (espermatogénesis). Debido a la estimulación de la adenohipófisis, y por diferentes factores hormonales, esta función se desarrolla durante la vida sexual activa y hasta pasados los 80 años. La espermatogénesis comprende una serie de fenómenos mediante los cuales las espermatogonias se transforman en espermatozoides. Se calcula que este proceso dura, aproximadamente, de 65 a 70 días.^{2,3} Los espermatozoides, formados en los túbulos seminíferos, maduran y adquieren la capacidad para fecundar en su recorrido por el testículo y el epidídimo. La testosterona también es necesaria para el proceso de la espermatogénesis. Las células de Sertoli sintetizan una proteína fijadora de andrógenos (ABP) que es necesaria para mantener una concentración adecuada de testos-

535

CUADRO 47-1 FUNCIONES DE LA TESTOSTERONA

Esencial para la diferenciación de los genitales internos y externos
Necesaria para el descenso de los testículos en el feto
Indispensable para el desarrollo de las características sexuales masculinas primarias y secundarias durante la pubertad
Mantiene las características mencionadas en el punto anterior durante la adultez
Determina el crecimiento de vello púbico, torácico y facial
Produce cambios en la laringe que dan como resultado una voz grave
Aumenta el espesor de la piel y la actividad de las glándulas sebáceas
Efectos sobre el desarrollo del incremento de la musculatura durante la pubertad

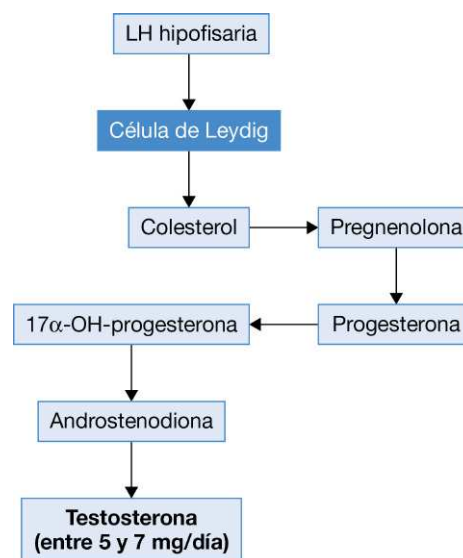


FIGURA 47-2

Influencia de la hormona luteinizante (LH) en el testículo y la producción de testosterona.

terona en el epitelio seminífero.²⁻⁴ La ABP se segrega a la luz de los túbulos y transporta la testosterona necesaria para mantener una función normal del epitelio que reviste los túbulos eferentes y el epidídimo. Así se puede completar el proceso de la espermatogénesis. El mecanismo de control de los niveles de FSH es más controvertido que el de la LH, pero sabemos que, en los casos de anorquia y tras la castración, se induce un aumento llamativo de la FSH, al no producirse la retroalimentación negativa de las secreciones testiculares. Un factor importante que actúa sobre la hipófisis frenando la producción de FSH es la hormona llamada «inhibina», producida por las células de Sertoli. En presencia de una dotación de células espermatogénicas en el epitelio seminífero, la inhibina se va liberando de modo continuo y actúa sobre la hipófisis para frenar o suprimir la producción de FSH. Se han aislado dos formas de inhibina, la A y la B. Esta última parece ejercer un mayor freno sobre la secreción de FSH. También se sabe que la propia testosterona y el estradiol son capaces de reducir los niveles séricos de la hormona FSH.^{2,3,5}

Función endocrina del testículo

La LH hipofisaria estimula la producción de testosterona por las células de Leydig situadas en el intersticio testicular y mediante la fijación a receptores específicos existentes en la membrana de dicha célula. La liberación de LH es un proceso discontinuo y ocurre, fundamentalmente, durante la noche y de forma pulsátil, a intervalos de unos 90 min. Se corresponde con la secreción pulsátil de GnRH. Los niveles disponibles de esta hormona determinarán la cantidad de secreción de testosterona. Pero, a su vez, los niveles de testosterona ejercen un efecto recíproco inhibiendo la producción de LH en la hipófisis mediante dos mecanismos.^{3,5} La testosterona posee un efecto débil de retroalimentación negativa sobre la adenohipófisis, lo que se traduce en una disminución de la secreción de LH. Por otra parte, la testosterona inhibe de forma directa la secreción de GnRH en el hipotálamo, provocando una disminución de gonadotropina LH en la adenohipófisis, lo que reducirá la producción de testosterona en las células de Leydig. La mayor parte de la inhibición de la secreción de la hormona masculina se atribuye a este mecanismo de retroalimentación. Pero también, a la inversa, una concentración baja de testosterona permite al hipotálamo aumentar la secreción de GnRH, y esta estimular la liberación de FSH y LH y, con ello, aumentar la testosterona. Además, el testículo es capaz de metabolizar la testosterona a estradiol mediante las enzimas aromatizantes presentes en los túbulos y el intersticio. El estradiol, en concentraciones fisiológicas, también disminuye la frecuencia y amplitud de los pulsos de LH.³⁻⁶

BIOSÍNTESIS DE LA TESTOSTERONA

La testosterona se produce a partir del colesterol de las células de Leydig, bajo la influencia de la LH (v. fig. 47-2). Las enzimas mitocondriales escinden la cadena lateral del colesterol en dichas células para formar pregnenolona. Otras enzimas contribuyen al desarrollo

de una serie de pasos biosintéticos para transformar la pregnenolona en la definitiva testosterona: progesterona, deshidroepiandrosterona y androstanodiol. El testículo del hombre adulto produce, aproximadamente, de 5 a 7 mg de testosterona al día. La secreción de testosterona se ajusta a un ritmo circadiano, con mínimos a última hora de la tarde y máximos al final de la noche y primeras horas de la mañana. Las variaciones pueden llegar a tener una amplitud del 36%. Esto explica la importancia de realizar la determinación analítica de esta hormona a primera hora de la mañana^{3,6} (cuadro 47-2).

TRANSPORTE DE TESTOSTERONA EN LA SANGRE

En el varón sano, el 90% de la testosterona circulante es segregada por las células de Leydig del testículo, y el 5-10% restante, por las glándulas suprarrenales. Pero los esteroides adrenales contribuyen muy poco a la función testicular. La testosterona es una hormona lipofílica, por lo que, en la sangre, el 98% se transporta unida a proteínas y solo el 2% de forma libre, que es la porción biológicamente activa. Una proporción importante de la testosterona circulante, aproximadamente el 60%, va ligada firmemente, con alta afinidad, a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), producida, mayoritariamente, por el hígado. La otra porción, estimada en el 38%, lo hace unida laxamente a la albúmina. Esta baja afinidad permite que la testosterona se libere fácilmente en los capilares para pasar al interior de las células de los órganos diana. De ahí surgió el concepto de «testosterona biodisponible», la que origina mayor acción hormonal, y que está constituida por la suma de la porción de la testosterona libre más la unida a la albúmina.^{2,3}

METABOLISMO DE LA TESTOSTERONA

La testosterona libre se difunde pasivamente sobre las células diana, donde puede ser metabolizada a otro andrógeno de mayor actividad, la 5 α -DHT mediante la 5 α -reductasa, y a 17 β -estradiol por la acción de la aromatasa. Existen dos isoenzimas de 5 α -reductasa, la tipo I (se encuentra en la piel y en el hígado) y la tipo II (se encuentra en la próstata, la glándula suprarrenal, la vesícula seminal, la piel genital, el folículo piloso y la

CUADRO 47-2 EFECTOS INHIBITORIOS DE LA HORMONA LUTEINIZANTE Y LA HORMONA FOLICULOESTIMULANTE

La GnRH es segregada en el hipotálamo en cantidades regulares cada 90-120 min

El hipotálamo controla la función testicular mediante la GnRH al estimular las hormonas hipofisarias LH/FSH. La LH regula y estimula la biosíntesis de testosterona en las células de Leydig, localizada en el intersticio testicular. La FSH estimula la espermatogénesis al actuar sobre las células de Sertoli, localizadas en los túbulos seminíferos.

FSH, hormona foliculoestimulante; GnRH, hormona liberadora de gonadotropinas; LH, hormona luteinizante.

corteza cerebral). Aproximadamente, el 80% de la DHT circulante es producida por la conversión periférica de testosterona, y el 20% es secretada directamente por los testículos. Tanto la testosterona como la DHT se fijan al mismo receptor androgénico y sus efectos se complementan entre sí. Pero la DHT posee una mayor afinidad por el receptor, unas 6-10 veces más. Luego la DHT es un andrógeno más potente que la testosterona.^{2,3,6,7}

EFFECTOS BIOLÓGICOS DE LA TESTOSTERONA

A nivel sexual ejerce un papel fundamental sobre el desarrollo y el mantenimiento de los caracteres sexuales y sobre el desarrollo y el funcionamiento de las glándulas sexuales masculinas. Como hormona del deseo, se sabe que los andrógenos actúan sobre el sistema nervioso central (SNC), estimulando y manteniendo el deseo, la motivación sexual. Pero para mantener el deseo erótico se precisa poca dosis de testosterona, pues influyen muchos otros factores. Parece que la testosterona es necesaria para el funcionamiento normal del mecanismo de la eyaculación y el mantenimiento de las erecciones espontáneas. También se conoce su influencia positiva sobre la respuesta erétil.^{7,8}

La testosterona estimula la actividad de una enzima, la óxido nítrico (NO) sintetasa, que contribuye a mantener los niveles adecuados de NO en el músculo liso de los cuerpos cavernosos del pene. Por otra parte, se ha comprobado que favorece la actividad de la fosfodiesterasa de tipo 5. Pero la testosterona y sus metabolitos son bastante más que una hormona sexual y desempeñan numerosas acciones fisiológicas importantes en el organismo; resultan imprescindibles para la salud global del varón.⁹⁻¹¹

Los andrógenos desempeñan un importante papel en la activación de la función cognitiva: aumentan la masa

corporal magra; mantienen la masa ósea (el hipogonadismo es una de las principales causas de la osteoporosis en los hombres); estimulan la eritropoyesis; poseen un claro efecto sobre los lípidos, ya que mejoran la concentración de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y disminuyen la concentración de los lípidos de baja densidad, el llamado «colesterol malo» (lipoproteínas de baja densidad [LDL]); favorecen la salud cardiovascular, e incluso evidencias actuales refieren un aumento de la esperanza de vida. En la [tabla 47-1](#) quedan reflejadas las principales funciones de la testosterona y los órganos en los que actúa.^{3,6,11}

FISIOPATOLOGÍA

Trastornos del pene

HIPOSPADIAS

Es una anomalía de nacimiento (congénita), en la cual la abertura de la uretra está ubicada en la cara inferior del pene, en lugar de estar en la punta de este. Esta malformación se debe a una fusión incompleta de los pliegues uretrales, lo que da lugar a que el meato urinario no se localice al final del glande, sino en algún punto entre este y el perineo. La gravedad de la malformación depende precisamente de que sea más distal (más cerca del glande y, por tanto, más leve) o más proximal (más cerca de la base del pene y, por tanto, algo más grave).^{3,12}

Se trata de una malformación tanto urinaria como genital definida por dos elementos: un defecto ventral de la uretra y una incurvación ventral del pene. Ambos elementos pueden comportar grados muy diversos y van acompañados de otros elementos malformativos. En su manifestación más distal presenta un pene estéticamente casi normal, si bien cuando se trata de casos más graves

TABLA 47-1 Tejidos diana de las hormonas esteroideas y sus efectos

Tejido diana	Efecto	Esteroides activo
Conducto de Wolff	Estimula el crecimiento y la diferenciación	Testosterona
Genitales externos	Masculinización y crecimiento	DHT
Seno urogenital	Masculinización y crecimiento	DHT
Huesos	Cierre de las epífisis, efecto anabólico	Estradiol y testosterona
Laringe	Crecimiento y alargamiento de las cuerdas vocales	Testosterona o DHT
Piel	Estimula la producción de grasa	DHT
	Estimula el crecimiento del vello corporal y facial	DHT
	Disminuye el crecimiento del pelo (alopecia androgénica)	DHT
Riñones	Estimula la producción de eritropoyetina	Testosterona o DHT
Hígado	Induce las enzimas, influye sobre la síntesis de proteínas	Testosterona o DHT
Metabolismo lipídico	↑ colesterol HDL, ↓ colesterol LDL	Testosterona o DHT
Médula ósea	Estimula la eritropoyesis	Testosterona o DHT
Musculatura	Efecto anabólico	Testosterona
Testículo	Estimula y mantiene la espermatogénesis	DHT o estradiol
Próstata	Estimula su crecimiento y función	DHT o estradiol
Mamas	Inhibe su crecimiento	Testosterona o DHT
Hipófisis	Retrocontrol negativo de la secreción de gonadotropina	Testosterona o DHT
Hipotálamo	Retrocontrol negativo de la secreción de GnRH	DHT
Cerebro	Efectos psicotrópicos, incluso sobre la libido	Testosterona, DHT o estradiol

(muy proximales) se pueden apreciar genitales casi femeninos. No obstante, lo habitual es encontrar casos intermedios, que conllevan además otras anomalías, que van de lo estético a lo funcional, pasando por implicaciones psicológicas. Se puede dar incluso que la fertilidad se vea afectada si se acompaña de otras malformaciones, como la presencia de testículos criptorquídicos. Además, el prepucio no se desarrolla a veces totalmente, sino que forma una capucha sobre la cima del glande, quizás con adherencias al glande. El glande puede estar achatado y hendido por debajo, y la cabeza del pene puede inclinarse hacia abajo debido a la estrechez del tejido dentro del tronco (una anomalía llamada curvatura).^{3,12}

EPISPADIAS

Es una rara anomalía presente al nacer (congénita) que se localiza en la abertura de la uretra. En esta afección, la uretra no se transforma en un tubo completo y la orina sale del cuerpo desde un lugar equivocado.

Las causas del epispadias se desconocen. Puede ocurrir debido a que el hueso púbico no se desarrolla apropiadamente.

El epispadias se puede presentar con extrofia vesical. En esta rara anomalía congénita, la vejiga va de adentro hacia afuera y sobresale a través de la pared abdominal. El epispadias también puede ocurrir con otras anomalías congénitas.

538

Los hombres tienen un pene corto y ensanchado con una curvatura anormal. La uretra generalmente desemboca en la parte superior o lateral del pene, en lugar de ser en la punta. Sin embargo, la uretra puede abrirse a lo largo de toda la longitud del pene.¹²

FIMOSIS

Es la contracción fibrótica del extremo distal del prepucio que imposibilita o dificulta su retracción por detrás del glande.^{3,13}

Desde el punto de vista embriológico, el prepucio comienza a desarrollarse durante la octava semana de gestación como un pliegue de piel en el extremo distal del pene que finalmente crece hacia adelante sobre la base del glande. En la decimosexta semana de edad gestacional, el prepucio y el glande se adhieren. Con el crecimiento se desarrolla un espacio entre el glande, y el prepucio puede separarse.¹³

En muchos casos, el prepucio no puede retraerse por completo durante la primera infancia. No es necesario despegar el prepucio de forma violenta, porque esto podría provocar infección, fibrosis o parafibrosis. Cuando el niño crece, el prepucio puede retraerse y, junto con el glande, debe higienizarse con habitualidad. Si la fimosis sintomática se presenta después de la niñez, puede generar dificultades en la micción o en la actividad sexual debido a la obstrucción, y esta puede llevar a infección y la incomodidad que conlleva la retracción de prepucio durante el acto sexual.^{3,13}

La **parafimosis**, o tumefacción dolorosa del prepucio distal, es el estado en el que el prepucio, una vez retraído sobre el glande, no puede regresar a su posición normal. Hay un atrapamiento del glande por un anillo de constricción que progresivamente empeora por el edema. La parafimosis se considera una emergencia, por lo cual es importante diferenciarla del concepto de «fimosis», que es un estado en el que el prepucio contraído no puede ser retraído sobre el glande.¹³

Se puede presentar en varones no circuncidados a cualquier edad, sea por manipulación genital, intento de aseo, balanitis, sonda de Foley fija o descuido. En los niños muy pequeños, la parafimosis a menudo se ve después de que el prepucio se reduzca traumáticamente durante un examen o a veces por el exceso de celo de algunos padres por la higiene.^{3,13}

Se debe a la inflamación crónica debajo de prepucio redundante, que conduce a contractura de la apertura prepucial (fimosis) y a la formación de un anillo apretado de piel cuando se retrae el prepucio por detrás del glande. El anillo de piel causa congestión venosa, que lleva a edema y crecimiento del glande, que hace que este trastorno empeore. A medida que esta condición progresa, pueden ocurrir oclusión arterial y necrosis del glande. Por eso la parafimosis debe reducirse de forma urgente.

La **balanitis** es una inflamación aguda o crónica del glande del pene.¹³

La **balanopostitis** es la inflamación del glande y el prepucio.¹³

ENFERMEDAD DE PEYRONIE

La enfermedad se caracteriza por el desarrollo de una placa fibrosa en la túnica albugínea del pene, asociada a deformidad, dolor, disfunción eréctil y acortamiento peniano. Es la causa más frecuente de induración peniana adquirida. Los principales factores de riesgo son antecedentes de procedimientos invasivos en el pene, trauma en un pene flácido o erecto durante el acto sexual, obesidad y tabaquismo. También se ha relacionado con patologías como hipertensión arterial, diabetes mellitus y dislipidemia.^{3,14}

Las hipótesis existentes llevan a pensar en un proceso inflamatorio de etiología multifactorial. Muchos estudios sostienen su origen en un mecanismo inmunogenético. Se cree que los miofibroblastos existentes en la túnica albugínea están aumentados en número y son los precursores de la fibrosis. Estas células normalmente son destruidas por apoptosis en la túnica albugínea normal, proceso que no ocurre en la enfermedad de Peyronie.¹⁵

La teoría más relevante hoy en día es la del microtrauma, la cual afirma que los múltiples microtraumatismos que sufre el pene durante la actividad sexual provocan una respuesta inflamatoria que evoluciona a fibrosis y a cambios en la matriz extracelular, como

acumulación de colágeno, en individuos genéticamente predispuestos. Después del trauma de la túnica albugínea se activa la cascada de coagulación por medio de las plaquetas, que llevan a la quimiotaxis de moléculas que se transforman en factor de crecimiento β (TGF- β), factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), factor de necrosis tumoral α e interleucina 1. Se ha demostrado que el aumento de la expresión de TGF- β induce la formación de placas fibrosas en ratas.¹⁶

La fibrina depositada actúa como matriz. Las células inflamatorias, como los neutrófilos y posteriormente los macrófagos, comienzan su acción antiinflamatoria infiltrando el área. La presencia de estas células perpetúa la respuesta inflamatoria y estimula la liberación de los factores de crecimiento. Los estudios recientes afirman que en la enfermedad de Peyronie existe un desequilibrio de los factores profibróticos y antifibróticos.¹⁴⁻¹⁶

Se ha relacionado con otros procesos inmunitarios, como la diabetes mellitus, de la cual es una consecuencia. El tiempo que transcurre desde el inicio de la placa hasta la estabilización de la misma varía de 2 a 6 años.¹⁷

La mayoría de los autores coinciden en que no se debe practicar ningún tipo de procedimiento quirúrgico hasta que la placa persista estable durante más de 6 meses, entendiéndose como estable que durante este período no haya dolor ni aumento o disminución de la curvatura.^{3,4,17}

Trastornos de la función eréctil

La disfunción eréctil se define como la incapacidad para conseguir y mantener una erección que sea suficiente para permitir la penetración y el desarrollo satisfactorio de la relación sexual. A pesar de no ser la causa más frecuente de alteración de la función sexual, pues no tiene en cuenta los problemas relacionados con la falta de deseo sexual, eyaculación u orgasmo, se trata de la disfunción sexual con mayor impacto psicológico y social para quien la padece, y tiene un impacto negativo en la calidad de vida del paciente y de su pareja.^{9,18,19}

CAUSAS DE LA DISFUNCIÓN ERÉCTIL

La disfunción eréctil puede deberse a varias causas:

- Diabetes.
- Disminución de las hormonas sexuales masculinas.
- Enfermedades de la médula espinal.
- Alcoholismo.
- Insuficiencia renal.
- Insuficiencia hepática.
- Esclerosis múltiple.
- Enfermedad de Parkinson.
- Radioterapia en los testículos.
- Infarto o ictus cerebral.
- Algunos tipos de cirugía de próstata o vejiga.

El pene contiene dos cámaras, llamadas «cuerpos cavernosos», formadas por músculo liso, tejido fibroso, venas y arterias, que discurren a lo largo del órgano. Las rodea una membrana, llamada «túnica albugínea». Por debajo de los cuerpos cavernosos se sitúa el cuerpo esponjoso, en cuyo interior discurre la uretra.⁷

La erección se produce tras una estimulación sensorial o mental, los impulsos del cerebro y los nervios locales provocan una relajación de los músculos de los cuerpos cavernosos, permitiendo que se llenen de sangre, y produciendo así un aumento del tamaño del pene y su erección. La túnica albugínea ayuda a retener la sangre en el interior de los cuerpos cavernosos, manteniendo así la erección. Cuando los músculos del pene se contraen para detener el flujo entrante de sangre y para abrir los canales de salida, la erección desaparece.^{3,7}

En la disfunción eréctil puede estar alterado cualquiera de los mecanismos necesarios para que haya una erección, como los impulsos nerviosos cerebrales, la respuesta de los músculos, los tejidos fibrosos, las venas y las arterias próximas a los cuerpos cavernosos. El origen puede ser psicológico, por disminución del deseo sexual debido a causas diversas, como depresión, problemas personales, etc.; por alteración de origen hormonal o neurológico, donde el impulso nervioso no puede transcurrir por las vías nerviosas por estar lesionadas; vascular, donde el aporte de sangre está disminuido, o anatómico, por lesiones o malformaciones que afecten al pene o a los cuerpos cavernosos.^{3,8,19}

PRIAPISMO

Se ha definido al priapismo como la condición patológica caracterizada por una erección peniana que persiste durante horas o que no está relacionada con la estimulación sexual. Se produce por un desequilibrio entre los mecanismos de vasoconstricción y vasodilatación que lleva a un síndrome compartimental del pene caracterizado por hipoxia, hipercapnia y acidosis. La exposición prolongada del músculo liso corporal a estas condiciones provoca daño irreversible del tejido eréctil, con la subsiguiente fibrosis corporal. La acidosis atenúa la respuesta de contractilidad del músculo liso trabecular a los agonistas α -adrenérgicos. El restablecimiento del flujo de sangre durante el tratamiento del priapismo isquémico se asocia con el síndrome de reperfusión, que genera sustancias reactivas al oxígeno que pueden causar daños al tejido. Las consecuencias potenciales son la fibrosis corporal irreversible y la disfunción eréctil permanente. La resolución de esta forma de priapismo lleva a la flacidez, con posible persistencia de un discreto edema o equimosis residual.¹⁹

El **priapismo arterial** (no isquémico) es mucho menos frecuente y se produce por la entrada de flujo sanguíneo cavernoso no controlado que causa erección persistente. La erección generalmente no es dolorosa y no tiene máximo grado de rigidez. Los gases en la sangre de los cuerpos cavernosos no presentan hipoxia ni acidosis.^{1,3}

La etiología más frecuente es el trauma. El priapismo no isquémico requiere evaluación y atención oportunas, sin embargo, no representa una urgencia médica.

Se produce como consecuencia de un trauma agudo perineal, el cual lleva a la formación de una fístula arteriocavernosa. El flujo arterial turbulento producido por la fístula lleva a la liberación no regulada de NO endotelial, vasodilatador, que impide la detumescencia peniana y la formación del coágulo en la fístula. Se caracteriza por una erección parcial permanente indolora. El trauma, además, puede causar herida del tejido corporal y dar como resultado una disfunción venooclusiva.¹⁹

Trastornos congénitos y adquiridos

CRIPTORQUIDIA

La criptorquidia es la falta de descenso testicular completo, tanto unilateral como bilateral, de forma que la gónada se encuentra fuera del escroto. Puede localizarse en el abdomen (no palpable), la región inguinal (alta, media o baja), supraescrotal, escrotal alta y ectópica (pene, fémur, periné). A su vez, puede ser uni- o bilateral.¹³

Es importante constatar su localización y registrarla al nacer. Si bien la criptorquidia frecuentemente es unilateral y un trastorno aislado, puede formar parte de un síndrome más amplio con anomalías en otros órganos y sistemas, o ser un signo de alteración de la diferenciación sexual (DSD); en estos casos se acompaña de hipospadias de grado variable, así como de escaso desarrollo de la estructura peniana.^{3,13}

HIDROCELE

Es una colección de líquido dentro de la túnica vaginal del testículo a lo largo del cordón espermático, casi siempre generada en el adulto por problemas de tipo obstructivo o traumático. Las infecciones agudas o crónicas, los traumas directos y los tumores del testículo, por proceso irritativo, producen aumento de secreción en la túnica vaginal. Las hernias inguinales, las hernias vesicales, los procesos quirúrgicos que se practiquen en el canal inguinal, los trasplantes renales pélvicos y los tumores abdominopélvicos compresivos causan dificultad de drenaje venoso y linfático y del testículo, y producen hidrocele.¹³

Durante el descenso testicular y después de que se cierre el conducto peritoneo-vaginal queda la túnica vaginal, que es una membrana impermeable, pero cuya superficie tiene la propiedad de producir líquido, que se absorbe en forma muy rápida por una red importante de vasos de los sistemas venoso y linfático localizados a lo largo del cordón espermático intraescrotal; la absorción es más rápida que la secreción. Cuando hay problema de tipo traumático o infeccioso que produzca irritación, la cantidad de líquido que secreta la vaginal es tal que el drenaje por los linfáticos es insuficiente, pero mejora cuando pasa el proceso traumático o infeccioso. Durante

el proceso inflamatorio intraescrotal se presentan adherencias que acumulan líquido en su interior creando la hidrocele tabicada. Cuando el problema es una obstrucción linfática durante cirugías de hernias, varicoceles o trasplantes renales, el aumento de líquido se debe a que no hay forma de drenaje por el daño linfático; por ello se acumula rápidamente.¹³

En el neonato, el descenso testicular hacia el escroto puede dejar líquido peritoneal residual en el interior del canal inguinal, que es absorbido lentamente durante el primer año de vida. Cuando hay un cierre incompleto de proceso vaginal, puede formarse una hidrocele simple o un hidrocele del cordón, los cuales aparecen con las presiones intraabdominales y desaparecen durante el reposo, casi siempre acompañados de hernia inguinal que aparece en forma intermitente.^{3,13}

HEMATOCELE

Es un tipo de masa escrotal caracterizada por una colección de sangre alrededor del testículo que tiende a ser considerablemente doloroso. El hematocele es generalmente un estado agudo consecuencia de trauma testicular, incluyendo postoperatorio, aunque algunos casos pueden ser idiopáticos o de causas desconocidas. Los casos de hematocele crónicos son menos frecuentes y se deben a desgarros o perforaciones en la túnica vaginal o en la albugínea testicular.¹³

ESPERMATOCELE

Es la dilatación del conducto epididimario o de la *rete testis* que contiene en su interior espermatozoides muertos o detritus de estos. No está claro el proceso de formación, pero su origen puede estar en una obstrucción de estos conductos, formando la alteración conocida como «degeneración quística del epidídimo», la cual es desconocida en niños.¹³

VARICOCELE

Se define como una dilatación de las venas espermáticas debido a un daño de las válvulas de estos vasos, que causa ectasia y aumenta la presión en su interior, ayudada por el reflujo de la vena renal cuando termina de forma paralela con la desembocadura de la vena espermática. El varicocele es una dilatación anómala de las venas del plexo pampiniforme que altera el cordón espermático, el epidídimo y el testículo ipsilateral, así como la contralateral.^{3,13}

La teoría más frecuente de la formación de la varicocele izquierdo es que se debe a la pérdida de las válvulas que recubren el endotelio venoso, lo que permite el ascenso de la sangre hacia el corazón y produce una acumulación venosa que aumenta la temperatura en más de medio grado, alterando el movimiento espermático. Estas presiones pueden originar la ectasia, de una forma u otra, alterando la llegada de los vasos arteriales, y producen engrosamiento del endotelio vascular, que no permite

la libre difusión de oxígeno, nutrientes y hormonas. Cuando la vena espermática llega en ángulo de 0 a 45° a la renal y la vena suprarrenal desemboca de forma paralela a la espermática, es posible que por esta disposición anatómica pasen radicales terminados de la vena suprarrenal a la espermática, produciendo daños tóxicos e isquémicos a los testículos.⁶

La vena espermática derecha desemboca en la cava por debajo de la vena renal derecha; cuando se encuentra un varicocele derecho y no se puede reducir en un paciente en posición de decúbito dorsal y en estado de reposo, se debe sospechar una obstrucción alta, cuya causa puede ser una neoplasia.^{1,3}

TORSIÓN TESTICULAR

La torsión del cordón espermático, también conocida como «torsión del testículo», es una urgencia urológica que requiere solución inmediata. La torsión se debe a implantación estrecha del mesorquio del cordón al testículo y el epidídimo, lo que provoca que el primero se incline hacia delante y no se mantenga en una posición erecta, la cual evitaría que rotara sobre su propio eje. Estas anomalías son usualmente bilaterales; sin embargo, es el aumento de peso del testículo, que ocurre en la adolescencia, lo que explica que la torsión se manifieste con más frecuencia en dicha edad. Otro factor inicial parece ser el espasmo del músculo cremáster, que se inserta oblicuamente sobre el cordón, lo que hace que el testículo con una anomalía previa como las descritas gire, el izquierdo en dirección opuesto a las manecillas del reloj mirando al paciente acostado desde los pies y el derecho en dirección de las mismas.^{3,6,13}

La torsión en los adolescentes y adultos ocurre dentro de la túnica vaginal, la torsión intravaginal, a diferencia de los neonatos, en quienes el problema radica en que el *gubernaculum testis* no está bien fijo a la pared escrotal y permite que gire la túnica vaginal con el testículo, es decir, torsión extravaginal. La torsión del cordón genera inicialmente obstrucción venosa, lo que lleva a edema, hemorragia y posteriormente obstrucción arterial. Si la torsión persiste por más de 4 h y en especial los testículos giran 720° o más, las consecuencias serán una atrofia testicular posterior. Las espermatogonias son las células más sensibles a la hipoxia, mientras que las células de Leydig pueden resistir más horas y conservar a la función hormonal. El testículo perdido por la hipoxia puede generar una respuesta inmunitaria con autoanticuerpos contra los espermatozoides y dar lugar a una alteración en la función de los espermatozoides producidos por el testículo contralateral.^{6,13}

EPIDIDIMITIS

Es una inflamación o infección del epidídimo, de presentación usualmente crónica más que aguda, estructura diseñada para el almacenamiento de los espermatozoides producidos por la espermatogénesis testicular, donde finalizan su maduración y capacitación fecundativa a

nivel de la cabeza epididimaria. Cuando la inflamación-infección se extiende hacia el testículo, se convierte en una epididimoorquitis usualmente con hidrocele secundario inflamatorio y suele tener relación con cuadros inflamatorio-infecciosos uretroprostatovesiculares agudos o crónicos, y más raramente con antecedentes traumáticos.^{3,6,13}

Hay causas que originan el reflujo o devolución de la orina dentro de los conductos eyaculadores, deferentes y epidídimos, lo cual se verá en los síndromes de vejiga, en los traumas medulares por accidentes de tránsito, sobre todo en zonas supralumbares, en casos de disfunción aprendida por malos hábitos conductuales, donde se podría combinar la mala apertura del cuello vesical, la disiner-gia de cuello vesical o lisoesfínter y la espasticidad del piso pélvico con el esfínter afectado y espástico en diversos grados.¹³

Todo esto conlleva la entrada de orina en un espacio que no debería estar, y esto podría arrastrar la colonización bacteriana o viral en las zonas seminales arriba mencionadas, más aun si el paciente tuviera contagio sexual, y la adquisición de infecciones de transmisión sexual. Una causa rara de orina dentro de los conductos seminales es la presencia de uréter ectópico dentro de las vías seminales, quistes o cualquier otra causa de obstrucción en la desembocadura de los conductos eyaculadores dentro de la uretra prostática de la persona. Uretra doble, fistulas rectouretrales, estrecheces uretrales bulbares o bulbo-membranosas (congénitas o usualmente traumáticas) y anomalías del utrículo prostático son causas rarísimas de epididimitis.¹³

Lo que nos debe llamar la atención es que siempre que haya una epididimitis en un niño se deben buscar anomalías estructurales (anatómicas) y anomalías funcionales del sistema urinario inferior, como disiner-gia del esfínter interno o lisoesfínter, hipertensión del compartimento uretral posterior concomitante a espasticidad del piso pélvico muscular. Valvas de la uretra posterior podrían también cursar con episodios de epididimitis y pacientes con estrecheces de uretra anterior (penobulbares). Causas inflamatorias o traumáticas (iatrogénicas) por estudios endoscópicos del sistema urinario inferior podrían causar inflamación infección o daño a la zona de la uretra prostática (donde podría estar la desembocadura de los conductos eyaculadores) y reflujo urinario dentro de las vías seminales.⁶

Las infecciones también pueden alcanzar el epidídimo a través de los linfáticos del cordón espermático. Rara vez el microorganismo proveniente de otros focos infecciosos alcanza el epidídimo a través de la corriente sanguínea.

ORQUITIS

Es una infección de los testículos. Puede ser precipitada por infección genitourinaria primaria o diseminarse a los testículos a través de la corriente sanguínea o los

linfáticos. La epididimitis con infección posterior del testículo suele relacionarse con infección urinaria. La orquitis puede desarrollarse como complicación de infección sistémica, como la parotiditis, la escarlatina o la neumonía. El comienzo de la orquitis por parotiditis es súbito, el trastorno suele desarrollarse entre 3 y 4 días después del inicio de la parotiditis.¹³

ORQUITIS URLIANA, ANTICUERPOS ANTIESPERMA E INFERTILIDAD

La orquitis secundaria a paperas se considera como la complicación más evidente de las paperas, frecuente causa de infertilidad. Una de las complicaciones más importantes es la de infertilidad. La asociación hipotética entre anticuerpos contra los espermatozoides (anticuerpos anti-esperma) e inflamación de los testículos provocada por el virus de la parotiditis (orquitis urliana) plantea dos interrogantes principales:

1. ¿La orquitis secundaria a parotiditis viral produce el desarrollo de anticuerpos antiesperma, que pueden afectar a la fertilidad en los hombres?
2. ¿La orquitis secundaria a parotiditis viral aporta anticuerpos al conjunto global de anticuerpos naturales antiesperma?

Las respuestas a la primera pregunta pueden ser fundamentales para la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos que llevan a veces a la infertilidad después de las orquitis secundarias a paperas. La segunda pregunta es de regular importancia y ofrece respuestas capaces de descifrar el origen no resuelto de los anticuerpos antiesperma naturales. Ambas preguntas se debaten aquí, a la luz de los datos actualmente disponibles.^{3,6,13}

Trastornos de la próstata

La próstata es una glándula tubuloalveolar impar, la más grande de las glándulas sexuales masculinas anexas. Tiene una forma y tamaño comparables con los de la nuez, y está ubicada en la pelvis, debajo de la vejiga urinaria, donde rodea la uretra prostática. Está formada por 15-30 conductillos prostáticos, conductos excretores

que terminan en la uretra prostática; el tejido muscular de la próstata está formado por células musculares lisas localizadas entre los conductillos prostáticos. Está compuesta por 30-50 glándulas tubuloalveolares dispuestas en tres capas: mucosa interna, submucosa intermedia y capa periférica, la cual contiene las glándulas prostáticas principales; las glándulas de la capa mucosa secretan su contenido directamente en la uretra. La próstata está relacionada en su interior con la uretra prostática y su aparato esfinteriano, conductos eyaculadores y utrículo prostático³ (cuadro 47-3).

La próstata es la encargada de secretar un fluido alcalino que neutraliza las secreciones vaginales ácidas, la cual es una función muy importante debido a que los espermatozoides son más viables en un ambiente ligeramente alcalino; así como provee enzimas de coagulación y libera el antígeno específico de la próstata. Las enzimas de coagulación actúan sobre el fibrinógeno a partir de las vesículas seminales para producir fibrina, que «coagula» el semen, ayudando a mantener el esperma eyaculado en el tracto reproductivo femenino cuando el pene se retira. Poco después, el coágulo seminal se descompone gracias al antígeno específico de la próstata, una enzima que degrada el fibrinógeno de la próstata, liberando así los espermatozoides móviles dentro del tracto femenino. El antígeno prostático solo se produce en la próstata.^{2,3}

PROSTATITIS BACTERIANA AGUDA

La causa más frecuente de prostatitis bacteriana aguda es la invasión con bacilos gramnegativos, en especial *Escherichia coli* y *Pseudomonas*; los microorganismos grampositivos son menos frecuentes. Las vías de infección más comunes son las ascendentes a través de la uretra y el reflujo de orina infectada por los conductos prostáticos, muy pocas veces son las vías linfáticas y hematógenas.

La prostatitis bacteriana aguda cursa con dolor perineal, sacro y suprapúbico, así como fiebre, próstata caliente y síntomas de irritación durante la micción, por lo tanto, dolor intenso en la palpación (las manipulaciones

CUADRO 47-3 ETIOLOGÍA DE LA PROSTATITIS

Producida por microorganismos patógenos que provienen de la glándula prostática y del conducto deferente (infección retrógrada)

Producida por inflamación-infección de la glándula prostática (síndrome de prostatitis)

Producida por coitos anales sin protección de preservativo, lo cual origina prostatitis aguda y/o crónica reagudizada, lo que llevará a un incremento de la incidencia de epididimitis

Producida por crecimiento prostático sintomático benigno o maligno, concomitante con cuadros de prostatitis

Producida por antecedentes de cirugía prostática o de manipulación instrumental en pacientes con prostatitis crónica bacteriana

En pacientes con diabetes mellitus que, espontáneamente o provocados por cirugía o instrumentación urológica, pueden tener una incidencia elevada de epididimitis

Producida por traumatismos, normalmente durante la práctica de deportes de contacto (sobre todo en pacientes jóvenes)

Producida en raras ocasiones por exceso de actividad sexual, que se comportará como una prostatitis con reflujo retrógrado de orina estéril o infectada (denominada «epididimitis química»)

En pacientes con sida podremos ver epididimitis ocasionadas por especies de *Candida*

En casos de orquitis urliana (parotiditis con afectación secundaria en los testículos)

vigorosas pueden ocasionar septicemia); puede haber síntomas obstructivos conforme aumenta el volumen de la próstata inflamada, lo cual puede llevarnos a la retención urinaria.³

PROSTATITIS BACTERIANA CRÓNICA

Puede derivarse de la prostatitis bacteriana aguda, aunque no siempre existe el antecedente de infección aguda. Los microorganismos etiológicos más comunes son bacilos gramnegativos; solo un microorganismo grampositivo (*Enterococcus*) causa la infección crónica. Las vías de infección más comunes son la ascendente a través de la uretra y el reflujo de orina infectada a los conductos prostáticos. Los pacientes con prostatitis bacteriana crónica cursan con dolor perineal y lumbar, así como con irritación durante la micción.¹⁻³

PROSTATITIS NO BACTERIANA

Es la más frecuente entre los síndromes de prostatitis y se desconoce la causa, aunque se han referido *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma* y virus. Representa un trastorno inflamatorio no infeccioso o autoinmunitario. El cuadro clínico es idéntico al de la prostatitis bacteriana crónica, pero no hay antecedente de infecciones urinarias. El National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index (NIHCPSI) se validó para cuantificar los síntomas de la prostatitis crónica no bacteriana o el síndrome de dolor pélvico crónico.³

HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA Y CÁNCER DE PRÓSTATA

Los receptores a andrógenos median los efectos biológicos de los andrógenos para el desarrollo adecuado de las células epiteliales manteniendo la estructura y función normal de la próstata. También participan en el desarrollo y progresión de patologías de la misma asociada con la edad del hombre, como son la hiperplasia prostática benigna (HPB) y el cáncer de próstata.³

Se sabe que la edad y los andrógenos están implicados en el desarrollo de la HPB, ya que la DHT se une al receptor de la próstata estimulando su crecimiento. La teoría de la «célula primordial» explica la HPB como una alteración del equilibrio del crecimiento de las células nuevas y la maduración y muerte de las más viejas. Con la edad, también en el varón se produce un aumento de estrógenos por acción de la enzima aromatasa, que transforma la androstenodiona producida por las células suprarrenales y la testosterona producida en los testículos en estrona y estradiol. A nivel de la próstata, la células del estroma presentan receptores estrogénicos y androgénicos, mientras que las células epiteliales solo presentan receptores androgénicos (la zona de transición y la periuretral son ricas en estroma y ahí se produce una alta conversión de testosterona en estrógeno por vía de la aromatasa). Los estrógenos inhiben la muerte celular prostática en presencia de andrógenos, y se cree que a su vez estimularían los receptores androgénicos del epitelio glandular.^{3,4}

A medida que la próstata se agranda, ejerce presión contra la uretra e interfiere en la micción. Al mismo tiempo, la pared de la vejiga se irrita, se hace más gruesa y comienza a contraerse aun cuando contiene cantidades pequeñas de orina, lo que causa micción más frecuente. A medida que la vejiga continúa debilitándose, podría no vaciarse completamente y retener un poco de orina.³

La obstrucción o estrechamiento de la uretra por la próstata y el vaciamiento parcial de la vejiga causan muchos de los problemas asociados con la HPB. Debido a eso, los síntomas más comunes de la HPB son:^{1,3}

- **Goteo o escape de orina:** orinar más frecuente, principalmente en la noche.
- **Urgencia para orinar:** retención de orina o incapacidad para orinar. Chorro de orina débil con pausas o interrupciones.

Como consecuencia, pueden llevar a las siguientes condiciones: daño al riñón; daño a la vejiga; infecciones del tracto urinario, y cálculos en la vejiga.

La HPB casi siempre produce crecimiento liso, firme y elástico de la próstata. Los factores de riesgo para el desarrollo de HPB no se conocen bien. Algunos estudios sugieren una predisposición genética y en otros se han reconocido diferencias raciales. A los 75 años de edad, el 50% de los varones padecen de disminución de la fuerza y calibre del chorro de la orina.

Los síntomas de la HPB pueden dividirse en obstructivos e irritativos:

- **Obstructivos:** descenso de la fuerza y calibre del chorro, sensación de vaciamiento vesical incompleto, micción doble (orinar una segunda vez en menos de 2 h), pujo para orinar y goteo posmiccional.
- **Irritativos:** urgencia, polaquiuria y nicturia.

Los mecanismos fisiopatológicos de la HPB son muy complejos. La HPB determina un aumento de la resistencia uretral que conduce a alteraciones adaptativas de la función vesical. Sin embargo, el aumento de la presión del detrusor necesario para mantener el flujo de salida se genera a expensas de la función de almacenamiento normal de la vejiga. La disfunción del detrusor inducida por la obstrucción, junto con alteraciones de la función del sistema nervioso y la vejiga relacionadas con el envejecimiento, determinan la instalación de la polaquiuria, sensación de micción inminente y nicturia, es decir, los síntomas más preocupantes de la hiperplasia prostática. En consecuencia, la compresión cabal de la fisiopatología de la hiperplasia benigna prostática requiere un estudio pormenorizado de la disfunción vesical secundaria a la obstrucción.^{1,3}

CÁNCER DE PRÓSTATA

Es un proceso en el que participan múltiples genes que controlan la diferenciación y el crecimiento celulares, así como la alteración de hormonas sexuales y factores

de crecimiento. Las evidencias que favorecen la influencia hormonal incluyen la presencia de receptores de esteroides en la próstata, el requerimiento de hormonas sexuales para el crecimiento y desarrollo normales de la próstata y el hecho de que el cáncer prostático casi nunca se desarrolla en varones castrados. Hay dolor en la columna vertebral, costillas y pelvis, como primer signo de la enfermedad debido a las metástasis óseas. La presencia de síntomas sugiere a menudo enfermedad que ha avanzado a nivel local o metastásica. Por eso, la mayoría de los varones con cáncer prostático en etapa temprana se encuentran asintomáticos. De acuerdo con el tamaño y la ubicación del cáncer de próstata pueden encontrarse cambios en el patrón de micción. Los síntomas son similares a los de la HPB, incluyendo sangre en el eyaculado y hematuria debida al daño en el epitelio; también se puede presentar líquido seminal en la orina por el aumento de trabajo de las células prostáticas al producir mayor cantidad de líquido prostático.^{1,3}

RESUMEN

Los trastornos GU masculinos son las alteraciones del tracto urinario, ya sea por defectos estructurales o congénitos, inflamatorios o neoplásicos, que pueden afectar

a la eliminación de la orina y de las funciones sexuales, como la fertilidad, entre otras, que solo afectan al sexo masculino.

Los trastornos del pene pueden ser congénitos o adquiridos. El hipospadias y el epispadias son defectos congénitos que consisten en una posición anormal del orificio uretral. La fimosis es una de las patologías en la cual la abertura del prepucio es demasiado ajustada como para permitir su retracción. La balanitis es una inflamación aguda o crónica del glande del pene, y la balanopostitis es una inflamación del glande y prepucio. La enfermedad de Peyronie se caracteriza por proliferación de una banda de tejido fibroso en la parte superior de la vaina peniana. La disfunción eréctil se define como la incapacidad de lograr y mantener la erección suficiente para permitir una relación sexual. El priapismo es una erección no sexual prolongada y dolorosa que puede ocasionar trombosis con isquemia y necrosis del tejido peniano. Los trastornos del escroto y los testículos son criptorquidia, hidrocele, hematocele, espermatocoele, varicocele y torsión testicular. La prostatitis crónica es una de las causas más frecuentes de infecciones urinarias en el hombre. La HPB es un trastorno común del hombre que genera obstrucción del flujo de orina proveniente de la vejiga. El cáncer de próstata aumenta a medida que avanza la edad.

CASO CLÍNICO

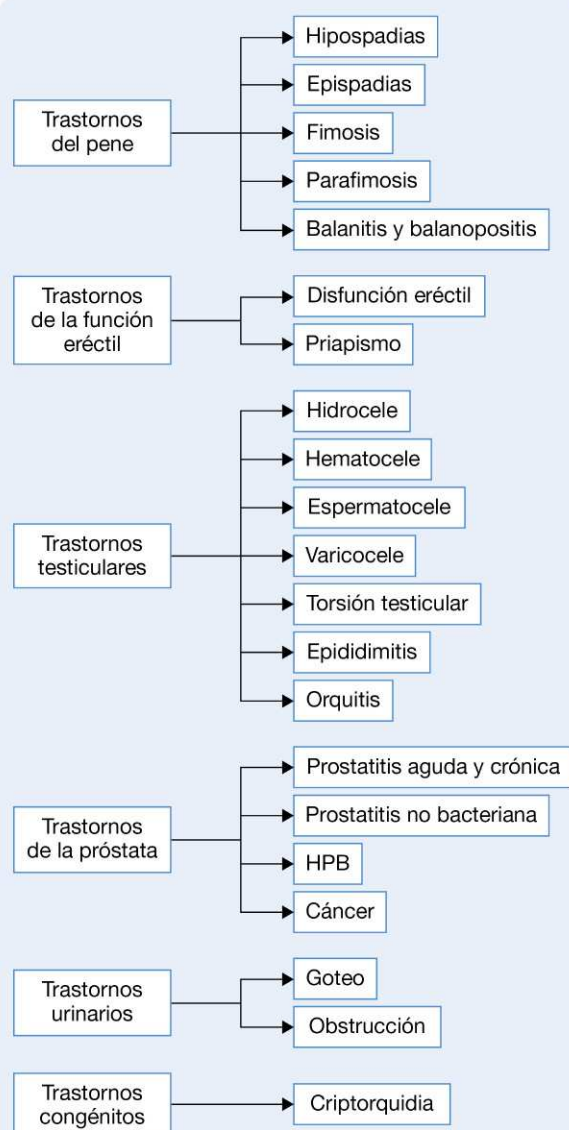
Hombre de 55 años acude a consulta quejándose de nicturia, disuria y dificultad para orinar. Refiere disminución en la fuerza y espesor del flujo urinario, que ahora es sumamente delgado, así como retención y goteo posmiccional. Durante la exploración física se detecta que la próstata está aumentada de tamaño, firme y elástica al tacto. La principal característica de la HPB es la nodularidad. Las glándulas adoptan la forma de agregados de glándulas grandes a manera de dilataciones quísticas. Los conductos y ácinos presentan un aspecto aplanado que sigue el trayecto de la cápsula, y además existe proliferación benigna del epitelio acinar prostático y del estroma, con predominio fibromuscular y epitelial. La próstata está indudablemente agrandada y sustituida por nódulos de tejido glandular que comprimen la uretra prostática. Pesa aproximadamente 100 g, es de color gris claro, firme al tacto y no rezuma líquido.

La HPB es el trastorno más frecuente de la próstata. Afecta a casi todos los varones por encima de los 70 años, pero se halla con frecuencia y gravedad crecientes a partir de los 45. Clínicamente se manifiesta por dificultades miccionales, debido a la compresión de la uretra prostática por la próstata aumentada de tamaño. A pesar de que aumenta el número de células epiteliales y componentes del estroma en el área periuretral de la próstata, no hay indicios claros de una mayor proliferación celular epitelial en la HPB en el hombre, sino que hay una reducción en la muerte celular, con acumulación de las células senescentes en la próstata, gracias a los andrógenos, que no solo aumentan

la proliferación celular, sino que también inhiben la muerte de las células. A medida que los nódulos aumentan de tamaño comprimen el tejido normal de los lóbulos lateral y posterior situados más en la periferia, hasta convertirlos en un reborde delgado adyacente a la cápsula. La formación de una barra delgada es el mecanismo por el que el tejido hiperplásico obstruye la salida de la vejiga urinaria. La obstrucción prostática prolongada es la causa más frecuente de uropatía obstructiva crónica, y puede provocar una hipertrofia intensa de la pared vesical, ya que la vejiga hace un esfuerzo mayor para superar la obstrucción, con trabeculación del músculo vesical y retención urinaria aguda o crónica en la vejiga. En tales casos, las dificultades para vaciar la vejiga pueden hacer que refluya orina hacia el sistema pielocalicial, con producción de megauréter e hidronefrosis y predisposición a la infección. Un metabolito de la testosterona, denominado «DHT», se considera el principal estimulante del crecimiento de las glándulas y el estroma prostático, donde solo este tiene receptor para la DHT. Este derivado activo de la testosterona se produce localmente en la próstata, posiblemente en células estromales, por la acción de una enzima, la 5 α -reductasa de tipo 2, sobre la testosterona circulante. La DHT se une al receptor de andrógenos nucleares (RA) presente en las células estromales y epiteliales, activando la transcripción de genes dependientes de andrógenos y aumentando la transcripción de varios factores de crecimiento y de sus receptores, como los miembros de la familia del factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF), de los cuales el más

importante es el FGF-7. El FGF-1, el FGF-2 y el TGF- β favorecen la proliferación de los fibroblastos. La DHT actúa tanto sobre las células estromales como epiteliales prostáticas, y aumenta su actividad mitótica, posiblemente por unión con receptores nucleares y estimulación de la transcripción de los factores de crecimiento. Los estudios clínicos con el inhibidor de la 5 α -reductasa han demostrado una reducción del tamaño prostático en un porcentaje de casos. Sin embargo, resulta evidente la participación de otros factores, incluidos los niveles de estradiol,

que aumentan con la edad. La vacilación es el tiempo prolongado para iniciar la micción; en un hombre normal solo pasan unos pocos segundos entre la orden del SNC de relajar el cuello vesical y el esfínter y la iniciación del flujo de orina. Ante la presencia de HPB, este tiempo puede pasar de varios segundos a minutos; la vacilación, al igual que el chorro delgado, es otro síntoma cardinal en HPB. La próstata normal de un adulto después de la pubertad pesa cerca de 20 g, por encima de este valor se considera que hay aumento del tamaño glandular.



Bibliografía

1. Pro E. Anatomía Clínica. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2012.
2. Hall JE, editor. Guyton y Hall. Tratado de Fisiología Médica. 13.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2016.
3. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Urología de Campbell-Walsh. 10.ª ed. Madrid: Panamericana; 2015.
4. Hayes FJ, DeCruz S, Seminara SB, Beopple PA, Crowley WF. Differential regulation of gonadotropin secretion by testosterone in the human male: absence of negative feedback effect of testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(1):53-8.
5. Jockenhovel F, Schubert M. Male hypogonadism. Bremen: Ed. UNI-MED Science; 2009.
6. Morales A, Buvat J, Gooren LJ, et al. Endocrine aspects of male sexual dysfunction. *J Sex Med* 2004;1(1):69-80.
7. Morelli A, Filippi S, Zhang XH, Luconi M, Vignozzi L, et al. Peripheral regulatory mechanisms in erection. *Int J Androl* 2005;28(Suppl. 2):23-7.
8. Kaufman JM, Vermeulen A. The decline of androgen levels in elderly men and its clinical and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2005;26(6):833-76.
9. Batrinos ML. Testosterone and Aggressive Behavior in Man. *Int J Endocrinol Metab* 2012;10(3):563-8. Summer.
10. Celec P, Ostatnikova D, Hodosy J. On effects of testosterone on brain behavioral function. *Front Neurosci* 2015;9:12.
11. Pechersky AV. Molecular inhibitors in targeted therapy. 2016;2(1):1-13. Disponible en: <https://www.degruyter.com/view/j/motth.2016.2.issue-1/motth-2016-0001/motth-2016-0001.xml> [consultado en noviembre de 2016].
12. Gearhart JP, Mathews RI. Exstrophy-epispadias complex. En: Wein AJ, ed. Campbell-Walsh Urology. 10.ª ed. Filadelfia: Saunders Elsevier; 2011. Versión Kindle Chapter 124.
13. Elder JS. Anomalies of the bladder. En: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 19.ª ed. Filadelfia: Saunders Elsevier; 2011. p. 1847-51.
14. Raynor MC, Wayne JG, Hellstrom WJG. Peyronie's disease: a clinical update. *Medscape Urology* 2009;9:1-10.
15. Al-Thakafi S, Al-Hathal N. Peyronie's disease: a literature review on epidemiology, genetics, pathophysiology, diagnosis and work-up. *Transl Androl Urol* 2016;5(3):280-9.
16. Teflekli A, Kandiarali E, Erol B, et al. Peyronie's disease: a silent consequence of diabetes mellitus. *Asian J Androl* 2006;8(1):75-9.
17. Corona G, Bianchini S, Sforza A, Vignozzi L, Maggi M. Hypogonadism as a possible link between metabolic diseases and erectile dysfunction in aging man. *Hormones (Athens)* 2015;14(4):569-78.
18. Russo SJ, Murrough JW, Han MH, Charney DS, Nestler EJ. Neurobiology of Resilience. *Nat Neurosci* 2012;15(11):1475-84.
19. Toufexis D, Rivarola MA, Lara H, Viau V. Stress and the Reproductive Axis. *J Endocrinol* 2014;26(9):573-86.

Trastornos urogenitales femeninos

Luis Eduardo Becerra Solano

INTRODUCCIÓN

Los problemas ginecológicos son los relacionados con el aparato reproductor y/o urogenital femenino. Algunas causas habituales de los mismos son infecciones, lesiones o cambios hormonales. Estos trastornos incluyen dolor pélvico, inflamación del útero, de las trompas de Falopio, de la vagina o de la vulva, y tumoraciones no cancerosas del útero, los fibromas. Otros problemas frecuentes están relacionados con la menstruación (p. ej., el síndrome premenstrual y durante la menstruación, también llamado «dismenorrea»).^{1,2}

CONCEPTO

Los trastornos del sistema genitourinario femenino son alteraciones en las funciones fisiológicas y psicológicas que afectan a la sexualidad y a la función reproductora de las mujeres. Hay que tener en claro que este capítulo está más relacionado con las infecciones y la inflamación, tomando algunos temas de las afectaciones neoplásicas benignas de las estructuras del aparato reproductor femenino.¹⁻³

BASES ANATOMOFISIOLÓGICAS

Monte del pubis

El monte del pubis, también llamado «monte de Venus» es una eminencia redondeada que se encuentra por delante de la sínfisis del pubis. Está formado por vello en el área del pubis, donde va a recubrir tejido adiposo.^{2,3}

Labios mayores

Los labios mayores son dos grandes pliegues de piel que contienen en su interior tejido adiposo subcutáneo y que se dirigen hacia abajo y hacia atrás desde el monte del pubis. Después de la pubertad, sus superficies externas quedan revestidas de piel pigmentada que contiene glándulas sebáceas y sudoríparas recubiertas por vello. El orificio entre los labios mayores se va a denominar «hendidura vulvar».¹⁻³

Labios menores

Los labios menores son dos delicados pliegues de piel que no contienen tejido adiposo subcutáneo ni están cubiertos por vello, pero que poseen glándulas sebáceas y sudoríparas. Los labios menores se encuentran entre los labios mayores y rodean el vestíbulo de la vagina. En mujeres jóvenes sin hijos, habitualmente los labios menores están cubiertos por los labios mayores. En mujeres que han tenido hijos, los labios menores pueden protruir a través de los labios mayores.¹⁻³

Vestíbulo de la vagina

El vestíbulo de la vagina es el espacio situado entre los labios menores y en él se localizan los orificios de la uretra, de la vagina y de los conductos de salida de las glándulas vestibulares mayores (de Bartolino), que secretan moco durante la excitación sexual, el cual se añade al moco cervical y proporciona lubricación. El orificio uretral externo se localiza 2-3 cm por detrás del clítoris, e inmediatamente por delante del orificio vaginal. A cada lado del orificio uretral se encuentran los orificios de desembocadura de las glándulas parauretrales (de Skene), que están situados en las paredes de la uretra y también secretan moco. El orificio vaginal es mucho más grande que el orificio uretral. El aspecto del orificio vaginal depende del himen, que es un delgado pliegue incompleto de membrana mucosa que rodea dicho orificio.¹⁻³

Clítoris

El clítoris es un pequeño órgano cilíndrico compuesto por tejido eréctil que se agranda al rellenarse con sangre durante la excitación sexual. Tiene 2-3 cm de longitud y está localizado entre los extremos anteriores de los labios menores. Consiste en dos pilares, dos cuerpos cavernosos y un glande, y se mantiene en su lugar por la acción de ligamentos. El glande del clítoris es la parte expuesta del mismo y es muy sensitivo. La porción de los labios menores que rodea al clítoris recibe el nombre de «prepucio del clítoris».¹⁻³

547

Bulbos del vestíbulo

Los bulbos del vestíbulo son dos masas alargadas de tejido eréctil de unos 3 cm de longitud que se encuentran a ambos lados del orificio vaginal. Estos bulbos están conectados con el glande del clítoris por unas venas. Durante la excitación sexual se agrandan, al rellenarse con sangre, y estrechan el orificio vaginal, produciendo presión sobre el pene durante el acto sexual.¹⁻³

Vagina

La vagina es el órgano femenino de la copulación, el lugar por el que sale el líquido menstrual al exterior y el extremo inferior del canal del parto. Se trata de un tubo musculomembranoso que se encuentra por detrás de la vejiga urinaria y por delante del recto. En posición anatómica, la vagina desciende y describe una curva de concavidad anterior. Su pared anterior tiene una longitud de 6-8 cm, y su pared posterior, de 7-10 cm; en condiciones normales, ambas están en contacto entre sí. Desemboca en el vestíbulo de la vagina, entre los labios menores, por el orificio de la vagina, que puede estar cerrado parcialmente por el himen, que es un pliegue incompleto de membrana mucosa. La vagina comunica por su parte superior con la cavidad uterina, ya que el cuello del útero se proyecta en su interior, quedando rodeado por un fondo de saco vaginal. En esta zona es donde debe quedar colocado el diafragma anticonceptivo. El útero se encuentra casi en ángulo recto con el eje de la vagina. La pared vaginal tiene tres capas: una externa o serosa, una intermedia o muscular (de músculo liso), y una interna o mucosa, que consta de un epitelio plano estratificado no queratinizado y tejido conectivo laxo que forma pliegues transversales. La mucosa de la vagina tiene grandes reservas de glucógeno que da lugar a ácidos orgánicos, originando un ambiente ácido que dificulta el crecimiento de las bacterias y resulta agresivo para los espermatozoides. Los componentes alcalinos del semen secretados por las vesículas seminales elevan el pH del fluido de la vagina, que así resulta menos agresivo para los espermatozoides.¹⁻³

Útero o matriz

El útero es un órgano muscular hueco con forma de pera que constituye parte del camino que siguen los espermatozoides depositados en la vagina hasta alcanzar las trompas de Falopio. Tiene unos 7-8 cm de longitud, 5-7 cm de ancho y 2-3 cm de espesor, ya que sus paredes son gruesas. Su tamaño es mayor después de embarazos recientes y más pequeño cuando los niveles hormonales son bajos, como sucede en la menopausia. Está situado entre la vejiga de la orina por delante y el recto por detrás, y consiste en dos porciones: los 2/3 superiores constituyen el cuerpo y el 1/3 inferior, el cuello o cérvix, que protruye al interior de la parte superior de la vagina y donde se encuentra el orificio uterino por el que se

comunica el interior del útero con la vagina. La porción superior redondeada del cuerpo se llama «fondo del útero», y en los extremos del mismo o cuernos del útero se unen las trompas de Falopio, cuyas cavidades quedan así comunicadas con el interior del útero. Varios ligamentos mantienen al útero en posición. La pared del cuerpo del útero tiene tres capas:¹⁻³

1. Capa externa serosa o perimetrio.
2. Capa media muscular (constituida por músculo liso) o miometrio.
3. Capa interna mucosa (con un epitelio simple columnar ciliado) o endometrio, donde se implanta el huevo fecundado y es la capa uterina que se expulsa, casi en su totalidad, durante la menstruación.

Las células secretoras de la mucosa del cuello uterino producen una secreción llamada «moco cervical», mezcla de agua, glucoproteínas, lípidos, enzimas y sales inorgánicas. A lo largo de sus años reproductores, las mujeres secretan de 20-60 ml de este líquido cada día, que es menos viscoso y más alcalino durante el tiempo de la ovulación, favoreciendo así el paso de los espermatozoides, a los que aporta nutrientes y protege de los fagocitos y del ambiente hostil de la vagina y del útero. Parece, además, que podría tener un papel en el proceso de capacitación de los espermatozoides. Durante el resto del tiempo es más viscoso y forma un tapón cervical que impide físicamente el paso de los espermatozoides.

Trompas de Falopio

Las trompas de Falopio son dos conductos de 10-12 cm de longitud y 1 cm de diámetro que se unen a los cuernos del útero por cada lado. Están diseñadas para recibir los ovocitos que salen de los ovarios, y en su interior se produce el encuentro de los espermatozoides con el óvulo y la fecundación.

Con propósitos descriptivos, se divide cada trompa en cuatro partes:¹⁻³

1. El **infundíbulo** es el extremo más externo y donde se encuentra el orificio abdominal de la trompa, que comunica con la cavidad peritoneal. El infundíbulo presenta numerosos pliegues o fimbrias que atrapan al ovocito cuando se produce la ovulación para llevarlo al orificio abdominal de la trompa e introducirlo en el interior de la misma. Una de las fimbrias está sujeta al ovario correspondiente.
2. La **ampolla** es la parte más ancha y larga de la trompa y la que recibe al ovocito desde el infundíbulo. Es el lugar donde tiene lugar la fertilización del ovocito por el espermatozoide.
3. El **istmo** es una porción corta, estrecha y de paredes gruesas. Se une con el cuerno del útero en cada lado.
4. La **porción uterina** es el segmento de la trompa que atraviesa la pared del útero y por donde el ovocito se introduce en el útero.

La pared de las trompas tiene una capa interna o mucosa con un epitelio simple columnar ciliado que ayuda a transportar el ovocito hasta el útero junto con células secretoras que producen nutrientes para el mismo, una capa intermedia de músculo liso cuyas contracciones peristálticas ayudan también, junto con los cilios de la mucosa, a transportar el ovocito, y una capa externa o serosa.

Ovarios

Los ovarios son dos cuerpos ovalados en forma de almendra, de aproximadamente 3 cm de longitud, 1 cm de ancho y 1 cm de espesor. Se localiza uno a cada lado del útero y se mantienen en posición por varios ligamentos, como, por ejemplo, el ligamento ancho del útero, que forma parte del peritoneo parietal y que se une a los ovarios por un pliegue llamado «mesoovario», formado por una capa doble de peritoneo. Los ovarios constituyen las gónadas femeninas y tienen el mismo origen embriológico que los testículos o gónadas masculinas. En los ovarios se forman los gametos femeninos u óvulos, que pueden ser fecundados por los espermatozoides a nivel de las trompas de Falopio, y se producen y secretan a la sangre una serie de hormonas, como la progesterona, los estrógenos, la inhibina y la relaxina. En los ovarios se encuentran los folículos ováricos que contienen los ovocitos en sus distintas fases de desarrollo y las células que nutren a los mismos, y que, además, secretan estrógenos a la sangre, a medida que los ovocitos van aumentando de tamaño.¹⁻³

El folículo maduro o folículo De Graaf es grande, está lleno de líquido y preparado para romperse y liberar el ovocito que será recogido por el infundíbulo de las trompas de Falopio. Este proceso se denomina «ovulación». Los cuerpos lúteos o cuerpos amarillos son estructuras endocrinas que se desarrollan a partir de los folículos ováricos que han expulsado sus ovocitos u óvulos en la ovulación y producen y secretan a la sangre diversas hormonas, como progesterona, estrógenos, relaxina e inhibina, hasta que, si el ovocito no es fecundado, degeneran y son reemplazados por una cicatriz fibrosa. Antes de la pubertad la superficie del ovario es lisa, mientras que después de la pubertad se cubre de cicatrices progresivamente a medida que degeneran los sucesivos cuerpos lúteos.¹⁻³

Glándulas genitales auxiliares¹⁻³

Las glándulas genitales auxiliares son las siguientes:

- **Glándulas vestibulares mayores (de Bartolino):** son dos y tienen un tamaño de 0,5 cm. Se sitúan a cada lado del vestíbulo de la vagina y tienen unos conductos por donde sale su secreción de moco para lubricar el vestíbulo de la vagina durante la excitación sexual.
- **Glándulas vestibulares menores:** son pequeñas y están situadas a cada lado del vestíbulo de la vagina,

y también secretan moco, que lubrica los labios y el vestíbulo.

- **Glándulas parauretrales (de Skene):** desembocan a cada lado del orificio externo de la uretra. También tienen una secreción mucosa lubricante.

FISIOPATOLOGÍA

Trastornos de los genitales externos

La **vulvitis** es una inflamación de la vulva (las dobleces de piel suave en la parte exterior de la vagina) que está más relacionada con un síntoma de alguna infección, herida y/o alergias. Lo que va a caracterizar a este trastorno es la inflamación y el prurito en la vulva; hay que tener en cuenta que no se considera una enfermedad, sino que, por lo contrario, se considera como un trastorno local o sistemático, ya que puede deberse tanto a un flujo vaginal irritante, teniendo en cuenta a los principales agentes patógenos, como a *Candida albicans*, que puede ser la etiología más usual a la que se debe este trastorno de prurito vulvar crónico, teniendo en cuenta que las personas más afectadas son las mujeres con diabetes mellitus debido al cambio de pH que presentan. También se han encontrado casos donde las enfermedades de transmisión sexual pueden generar vulvitis, como el herpes genital y la infección por el virus del papiloma humano (condilomas). Las reacciones que pueden presentarse son de tipo dermatológicas locales a los irritantes químicos, como productos de lavandería (jabones, detergentes, aerosoles con perfumes e incluso espermaticidas). Podemos encontrar alérgenos hacia reacciones producidas por la hierba venenosa que provocan una reacción de inflamación en el área afectada, lo cual puede provocar prurito debido a la atrofia que se está produciendo en el área por medio de la respuesta de la inflamación; en el caso del envejecimiento se considera un proceso normal.⁴

La vulvitis puede estar causada por uno o más de los siguientes:⁵

- Papel higiénico de colores o con aroma.
- Jabones perfumados o baños de burbujas.
- Champú y acondicionadores para el cabello.
- Detergentes para la ropa (especialmente las fórmulas activadas por enzimas de «agua fría»).
- Atomizadores vaginales, desodorantes, lavados vaginales y polvos.
- Espermicidas.
- Lavados vaginales que son muy fuertes o que se usan muy frecuentemente.
- Baños con agua caliente y el agua de la piscina.
- Ropa interior sintética sin su entrepierna en algodón.
- Fricción con la silla de una bicicleta.
- Uso de un vestido de baño mojado por largo tiempo.
- Montar a caballo.

La **foliculitis** es una infección relacionada con los folículos pilosos del monte de Venus o de los labios mayores,

TABLA 48-1 Características de la vaginitis en niñas premenárquicas y mujeres posmenopáusicas

	Niñas premenárquicas	Mujeres posmenopáusicas
Causa	Inespecífica o por higiene	Inflamación o atrofia Extirpación de los ovarios Deficiencia estrogénica Ausencia de producción de hormonas
Agentes	Parásitos intestinales Cuerpo extraño <i>Candida albicans</i> <i>Trichomonas vaginalis</i>	<i>Candida albicans</i>

es la inflamación primaria de uno o más folículos pilosos y se puede localizar en cualquier parte de la piel. Se define por la presencia de células inflamatorias en la pared y *ostium* del folículo.⁴

Las causas son múltiples y están relacionadas con:^{4,5}

- Infección.
- Fricción.
- Transpiración excesiva.
- Oclusión.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Lesiones superficiales

El *ostium* folicular se va a ver afectado, al comienzo como una pústula amarillenta rodeada de un halo eritematoso y centrada por un vello cuyo extremo sobresale poco, o como pápulas rojas que van a rodear el eje del vello, según la densidad de bacterias presentes en la aérea y la naturaleza oclusiva de la ropa que va a cubrir los genitales.

Lesiones más profundas

Cuando la lesión es más profunda, se va a presentar en forma de nódulos eritematosos y fluctuantes. Aquí va a ser más frecuente en las áreas que se afeitan o en zonas ocluidas, por ejemplo en la barba, el cuello, las extremidades y el área genital.^{6,7}

Cuando la afectación es folicular, es extenso; se va a desarrollar un absceso central denominado «sicosis». En caso de que sea en el área de la cara y en el área del cuerpo, es un forúnculo. Lo más normal es que se deba a la infección de la bacteria *Staphylococcus aureus*, aunque puede estar relacionado con más gérmenes, como estreptococos, *Pseudomonas*, bacilos coliformes o *Staphylococcus epidermidis*. El factor de riesgo son las infecciones nasales, diabetes mellitus e inmunodepresión. Normalmente este trastorno evoluciona y se cura en un lapso de 7-10 días.⁸

Absceso de la glándula de Bartolino

Es la acumulación de pus secundaria a padecer alguna infección, la cual va a formar una protuberancia o cavidad llena de líquido formada por la oclusión del sistema ductal de la glándula de Bartolino. Cuando hablamos de la fisiopatología de los procesos infecciosos o quísticos benignos de la glándula de Bartolino, se reconocen los siguientes factores:⁸

- Características anatómicas de la glándula.
- Procesos obstructivos del tipo inflamatorio o infeccioso por acumulación.
- Antecedentes quirúrgicos.

Hay que tener en cuenta que, cuando un quiste se infecta, el líquido se va a volver purulento y, si no se trata la infección, se va a desarrollar un absceso.

Lo que va a formar el quiste va a ser la obstrucción en la mayoría de los casos después de una infección bacteriana por *Chlamydia* o gonocócica. Estos quistes pueden llegar a medir lo mismo que una naranja, además de ser muy sensibles y dolorosos.

Trastornos de la vagina

VAGINITIS

Es la inflamación de la vagina caracterizada por flujo por vía vaginal, ardor, prurito, eritema y edema de los tres tejidos (tabla 48-1).

VULVOVAGINITIS

La vulvovaginitis puede afectar a cualquier mujer y está causada por bacterias, hongos levaduriformes y parásitos, e incluso pueden estar provocada por algunas infecciones de transmisión sexual (ITS). También la podemos encontrar en sustancias químicas variadas que se encuentran en baños de espumas, jabones y perfumes. Un factor de riesgo puede ser el ambiente, así como la mala higiene y los alérgenos. Este tipo de infecciones pueden ser endógenas o exógenas. Las exógenas van a colonizar por medio de agentes patógenos distintos de la flora habitual. La vía sexual es la principal puerta de entrada, creando consigo una alteración del medio vaginal que favorece la proliferación de la flora habitual, lo que explica la frecuencia de infecciones asociadas.^{9,10} Mientras que en las endógenas hay una proliferación desordenada de la flora vaginal, secundaria a la ruptura del equilibrio vaginal. Una de las principales de este desorden del equilibrio es el tratamiento con antibióticos, duchas vaginales repetidas y problemas endocrinos, como diabetes o hiperestrogenismo, entre otros. En la vulvovaginitis, la principal manifestación es el flujo vaginal, además de ser el trastorno de más frecuencia en las prepuberales.⁹⁻¹¹

TABLA 48-2 Cambios relacionados con la edad que contribuyen a la incontinencia urinaria

Cambios	Impacto
Disminución en la elasticidad y la capacidad de la vejiga	Incremento de la frecuencia de micción
Disminución de la fuerza del músculo detrusor	Vaciamiento incompleto de la vejiga
Contracciones espontáneas o hiperactividad del detrusor	Urgencia urinaria
Laxitud del músculo detrusor	Vejiga atónica, presión intravesical, insuficiente para iniciar la micción
Disminución de masa o peso renal	Disminución de la filtración
Menor eficiencia del riñón al concentrar la orina	Incremento del volumen urinario
Disminución de la producción de estrógenos	Cambios en el periné
Atrofia del esfínter urinario externo	Relajamiento del suelo pélvico
Alteración del ritmo circadiano	Nicturia
Cambios en la secreción de ADH, PNA, Ald.	Nicturia
Vaginitis atrófica	Infección de vías urinarias
Enfermedades concomitantes:	
Tos crónica	Aumenta la presión intraabdominal
ICC o IRC	Nicturia, poliuria
Diabetes	Nicturia, poliuria
Paridad	Distensión de músculos del suelo pélvico

ADH, hormona antidiurética; Ald., aldosterona; ICC, insuficiencia cardíaca congestiva; IRC, insuficiencia renal crónica; PNA, péptido natriurético auricular.

ENFERMEDAD PÉLVICA INFLAMATORIA

La enfermedad pélvica inflamatoria (EPI) constituye una infección grave de los órganos reproductores femeninos. La EPI es una de las principales causas de infertilidad (incapacidad de concebir) y dolor pélvico crónico en el mundo entero, y puede conducir a complicaciones potencialmente mortales, como el embarazo extrauterino o la rotura de un absceso tuboovárico (colección de pus en la trompa de Falopio y el ovario).¹²⁻¹⁵

Trastornos del suelo pélvico y la posición uterina

El más común es el **cistocele**, que consiste en un defecto de la pared vaginal anterior o puede presentarse en los soportes, lo que se considera como una hernia de la vejiga dentro de la vagina. Se puede encontrar con estos síntomas ([tabla 48-2](#)):¹⁶⁻¹⁸

- Sensación de presión pélvica.
- Dolor inguinal.
- Molestias en el área del abdomen.
- Disuria.

- Dispareunia.
- Polaquiuria.
- Incontinencia urinaria (v. factores de riesgo en el [cuadro 48-1](#)).
- Protrusión de la vejiga en condiciones más avanzadas.

CLASIFICACIÓN DEL CISTOCELE

Véase el [cuadro 48-2](#).

RESUMEN

La vaginosis bacteriana, la tricomoniasis y la candidiasis vulvovaginal son las causas infecciosas más comunes de la vaginitis. La vaginosis bacteriana se produce cuando los lactobacilos normales de la vagina se sustituyen por las bacterias anaerobias en su mayoría. Los síntomas y signos de la tricomoniasis no son específicos; el diagnóstico por microscopia es más fiable. Características de la tricomoniasis y *Trichomonas* se ven en el microscopio en solución salina, más en los leucocitos que en las células epiteliales, prueba amina positiva (liberación de aminas biológicas con o sin la adición de KOH al 10%), y el pH vaginal mayor de 5,4.

CUADRO 48-1 FACTORES DE RIESGO DE INCONTINENCIA URINARIA

Edad avanzada (mayor de 60 años)	Ingesta de irritantes vesicales: cítricos, condimentos
Raza blanca	Tabaquismo
Sexo femenino	Constipación intestinal crónica
Estado perimenopáusico	Paridad, partos vaginales, peso del recién nacido
Incremento del índice de masa corporal	Historia de cirugía abdominal y pélvica
Consumo de cafeína, alcohol	Historia de isquemia cerebral
Estados confusionales	Depresión
Medicamentos: diuréticos, psicotrópicos, anticolinérgicos, α-agonistas adrenérgicos	Uso de anticonceptivos orales

CUADRO 48-2 CLASIFICACIÓN DEL CISTOCELE

Grado I: la vejiga desciende hacia el introito, pero no lo alcanza

Grado II: la vejiga tensa desciende hasta el introito

Grado III: la vejiga sobrepasa el introito, va a causar sensación de masa en la vagina

Grado IV: la vejiga va a permanecer fuera del introito incluso en reposo, y causa síntomas obstructivos y urinarios

El flujo vaginal es un síntoma común que se observa por los médicos en muchos servicios (atención primaria, ginecología y planificación familiar). La descarga vaginal puede ser fisiológica o patológica. A pesar de que el flujo vaginal anormal con frecuencia hace que las mujeres soliciten pruebas de detección de ITS, la descarga vaginal es suficiente para predecir la presencia de una ITS.

El género *Candida*, especialmente *C. albicans*, está compuesto por hongos comensales que residen en la piel, la mucosa gastrointestinal y el tracto del 30 al 50% de los individuos sanos en todo el mundo en cualquier momento, que son colonizados en un momento determinado de su vida. Aunque *C. albicans* no es patógeno bajo condiciones normales del huésped, puede causar infección en la mucosa o graves infecciones sistémicas cuando ve afectada la defensa del huésped.

La EPI se caracteriza por la infección e inflamación del tracto genital superior en las mujeres, el útero, las

trompas de Falopio y/o los ovarios. Mientras que un diagnóstico definitivo de EPI se puede hacer mediante la visualización laparoscópica de inflamación purulenta de trompas de Falopio, la EPI generalmente es un diagnóstico clínico y, por lo tanto, representa un reto diagnóstico. Esta condición puede causar importantes secuelas de salud reproductiva para las mujeres.

El prolapso de órganos pélvicos (POP) y la infección del tracto urinario (ITU) son problemas importantes, que se estima que afectan a alrededor del 14 y el 40% de las mujeres, respectivamente, en algún momento de sus vidas. El urocultivo positivo en presencia de los síntomas es la piedra angular del diagnóstico de infección urinaria y debe realizarse junto con la evaluación de ultrasonido posmiccional residual (UPMR) en todas las mujeres que se presentan con POP e ITU. Una UPMR mayor de 30 ml es un factor de riesgo independiente para ITU, aunque ninguna asociación específica se ha demostrado entre POP e ITU.

552

CASO CLÍNICO

Paciente femenino de 39 años de edad, soltera, que presenta cuadro de 10 años de evolución con masa en la zona del labio mayor derecho, no dolorosa, cuyo tamaño ha ido aumentado. Refiere la aparición de una masa similar y que se le drenó con recurrencia desde el tiempo indicado. Antecedentes: asma, enfermedad acidopéptica, alergia a los AINE; menarquia: 14 años; ciclos: 5 × 29; grávida: 4; paridad: 2 (cesáreas: 2); abortos: 2. En el momento del examen, el labio mayor derecho se encuentra con lesión blanda de 8 cm de diámetro aproximadamente, de consistencia blanda, móvil, no dolorosa, que cubre parcialmente el orificio vaginal (figs. 48-1 y 48-2). Glándula de Bartolino izquierda no palpable. Vagina de longitud, amplitud y temperatura normales, con moderada cantidad de flujo blanco, grumoso y no maloliente. Cuello de aspecto sano. Útero de tamaño normal. Anexos no palpables. Resto del examen físico dentro de los límites normales. Pruebas analíticas: hemoglobina, 10,5 g/dl; hematocrito, 31%; leucocitos, 6.900/ml; polimorfonucleares, 38%; linfocitos, 59%; eosinófilos, 3%; plaquetas, 350.000/ml; tiempo de protrombina, 13,8 s, y tiempo parcial de tromboplastina, 31 s.

Se tienen como diagnósticos probables: quiste de la glándula de Bartolino derecha frente a quiste de Nuck. Se realiza una resección de la masa (fig. 48-3) y una posterior reconstrucción de la vulva (fig. 48-4). El informe de patología

indica descripción macroscópica: «Rotulando glándula de Bartolino se recibe una masa de 6,5 cm de diámetro mayor, la superficie irregular de color pardo grisáceo. En el corte hay salida de líquido de color pardo amarillento que deja una cavidad unilocular de paredes delgadas». Descripción microscópica: «los cortes revelan pared de una lesión quística tapizada por epitelio cilíndrico y epitelio escamoso maduro en otras áreas, que reposan en un estroma bien vascularizado». El diagnóstico final fue el de quiste de la glándula de Bartolino, cuyos factores de riesgo se recogen en el cuadro 48-3.

Por lo tanto, las manifestaciones clínicas serán:

- Flujo vaginal.
- Prurito.
- Eritema.
- Disuria.
- Dolor.
- Sangrado.

Debido a las bacterias (estreptococos β hemolíticos del grupo A, *Haemophilus influenzae* de tipo b, *Klebsiella pneumoniae*, *Shigella flexneri* y *Staphylococcus aureus*) y hongos se habla de casos por culpa del ambiente, pero se debe tener en cuenta que este trastorno se puede generar en respuesta al abuso sexual hacia una mujer.^{13,14}

**FIGURA 48-1**

Masa genital. (Tomado de Rivas-Perdomo EE. Quiste gigante de la glándula de Bartolino. Rev Colomb Obstet Ginecol 2010;61[4]:353-8.)

**FIGURA 48-2**

Masa genital; vista de su extensión, que ocluye el canal vaginal. (Tomado de Rivas-Perdomo EE. Quiste gigante de la glándula de Bartolino. Rev Colomb Obstet Ginecol 2010;61[4]:353-8.)

**FIGURA 48-3**

Quiste de la glándula de Bartolino resecado. (Tomado de Rivas-Perdomo EE. Quiste gigante de la glándula de Bartolino. Rev Colomb Obstet Ginecol 2010;61[4]:353-8.)

**FIGURA 48-4**

Reconstrucción vulvar posterior a la resección del quiste de la glándula de Bartolino. (Tomado de Rivas-Perdomo EE. Quiste gigante de la glándula de Bartolino. Rev Colomb Obstet Ginecol 2010;61[4]:353-8.)

CUADRO 48-3 FACTORES DE RIESGO DE QUISTE DE LA GLÁNDULA DE BARTOLINO

Principales

Proximidad del introito vaginal y el recto
Falta de vello púbico
Tejido adiposo en los labios mayores
Piel vulvar delicada y delgada
Mucosa vaginal atrófica (pH alcalino)

Contribuyentes

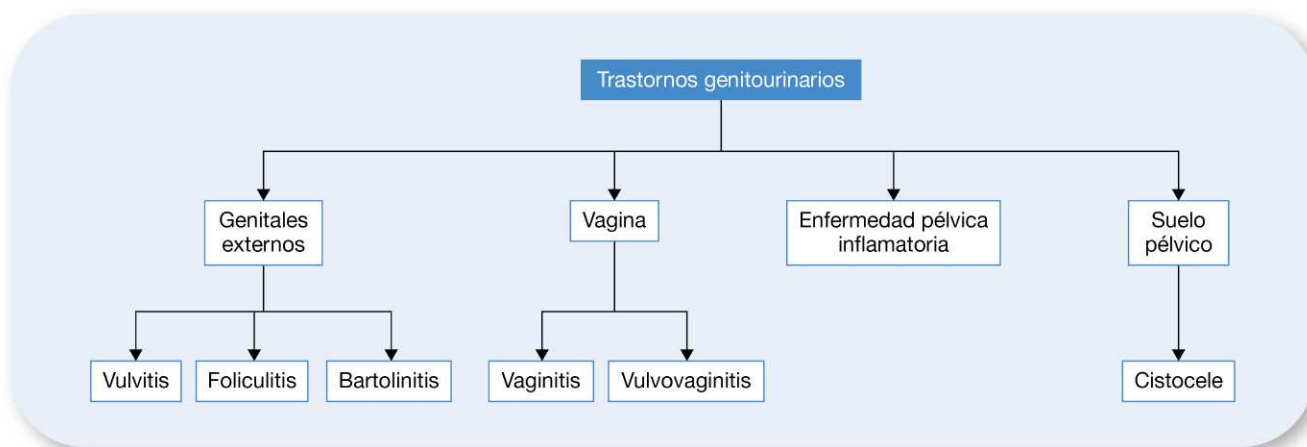
Hábitos de higiene
Comportamientos propios de cada edad
Patrón del sueño

Hábitos alimenticios

Abuso sexual

Otros

Infecciones respiratorias
Infecciones gastrointestinales
Tratamiento con antibióticos
Diabetes mellitus



MAPA CONCEPTUAL

Trastornos genitourinarios femeninos.

Bibliografía

- Shaw RW, Luesly D, Monga A. Ginecología. 4.ª ed. Bogotá: Editorial Amolca; 2015.
- Sociedad Argentina de Ginecología Infantojuvenil. Ginecología Infantojuvenil. Un abordaje interdisciplinario. Buenos Aires: Editorial Journal; 2015.
- González Merlo J. Ginecología. 9.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2014.
- Hainer BL, Gibson MV. Vaginitis: Diagnosis and treatment. Am Fam Phys 2011;83(7):807-15.
- Mitchell H. ABC of sexually transmitted infections. Vaginal discharge-causes, diagnosis, and treatment. BMJ 2004;328:1306-8.
- Nair PA. Dermatitis associated with menopause. J Midlife Health 2014;5(4):168-75.
- Low N, McCarthy A, Macleod J, et al. Epidemiological, social, diagnostic and economic evaluation of population screening for genital chlamydial infection. Health Tech Ass 2007;11(8):1-165.
- Parvathi S, Imara AS, Thoduka TG. Bartholinitis caused by streptococcus pneumoniae: Case report and review of literature. Indian J Pathol Microbiol 2009;52:265-6.
- Angotti LB, Lambert LC, Scoper DE. Vaginitis: Making sense of over-the-counter treatment options. Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology 2007;2007:97424.
- Owen MK, Clenney TL. Management of Vaginitis. Am Fam Phys 2004;70(11):2125-32.
- Smeekens SP, van de Veerdonk FL, Kullberg BJ, Netea MG. Genetic susceptibility to Candida infections. EMBO Mol Med 2013;5: 805-13.
- Mitchell C, Prabhu M. Pelvic Inflammatory Disease: Current concepts in pathogenesis, diagnosis and treatment. Infect Dis Clin North Am 2013;27(4):793-809.
- Sharma H, Tal R, Clark NA, Segars JH. Microbiota and Pelvic Inflammatory Disease. Semin Reprod Med 2014;32(1):43-9.
- Kim HK, Kang SY, Chung YJ, Kim JH, Kim MR. The recent review of the genitourinary syndrome of menopause. J Menopausal Med 2015;21:61-71.
- Goldstein I, Dicks B, Kim NN, Hartzell R. Multidisciplinary Overview of Vaginal Atrophy and Associated Genitourinary Symptoms in Postmenopausal Women. Sex Med 2013;1:44-53.
- Hamid R, Losco G. Pelvic Organ Prolapse-Associated Cystitis. Curr Bladder Dysfunct Rep 2014;9:175-80.
- Choi KH, Hong JY. Management of pelvic organ prolapse. Korean J Urol 2014;55:693-702.
- Rivas-Perdomo EE. Quiste gigante de la glándula de Bartolino: reporte de caso y revisión de la literatura. Rev Colomb Obstet Ginecol 2010;61(4):353-8.

SECCIÓN

VI

Trastornos del sistema nervioso

Página deliberadamente en blanco

Cefalea

Alejandro Rea Rosas

INTRODUCCIÓN

El dolor de cabeza o cefalea es un síntoma sumamente común que aqueja a la humanidad de manera significativa. Esto puede significar desde trastornos que no pongan en peligro la vida, como es el caso de las cefaleas primarias, hasta patologías subyacentes en extremo graves (p. ej., hemorragia subaracnoidea, tumor intracraneal). Se ha estimado que hasta un 46% de la población mundial sufre algún tipo de cefalea de manera activa (refiriéndose al pasado cercano y no a todo el transcurso de la vida del paciente).¹ Sin embargo, el hecho de que el dolor de cabeza se vea como una afección tan común ocasiona que la gran mayoría de los pacientes que lo sufren prefieran el autotratamiento a la búsqueda de opinión médica, por lo que una idea global y certera de la epidemiología del dolor de cabeza parece un tanto imposible en la actualidad.

CONCEPTO

La cefalea es tanto un síntoma como una entidad nosológica aislada, y para su estudio se divide en tres grandes categorías por la Asociación Internacional de Dolor de Cabeza: 1) las cefaleas primarias, como la migraña y la cefalea tensional; 2) las cefaleas secundarias, como las causadas por trauma o malformaciones vasculares, y 3) las neuralgias craneales, dolor facial central y primario y otras cefaleas, representadas por la neuralgia del trigémino (NT) (**cuadro 49-1**). Dentro de estas existen aún más clasificaciones diagnósticas, que en total superan las 180 categorías.² El enfoque del texto no permite tratarlas todas, pero es digno recalcar la naturaleza tan heterogénea y variada de las cefaleas.

BASES ANATOMOFISIOLÓGICAS

Anatomía del dolor craneal

La primera demostración de las estructuras dolorosas intracraneales ocurrió en la década de los treinta a cargo de Ray y Wolff, quienes demostraron que los grandes vasos de la base del cráneo, así como las arterias y venas meníngeas, eran sensibles a estímulos dolorosos.³ A su vez, las meninges aledañas a los vasos sanguíneos

también poseen innervación nociceptiva. En la región supratentorial, las terminales nociceptivas formadas por fibras A- δ y C que reciben las aferencias de estas estructuras vasculares son parte del nervio trigémino, especialmente su rama oftálmica, y viajan al complejo trigeminal, en particular a la región denominada «núcleo caudal trigeminal» (NCT). Asimismo, este recibe aferencias de neuronas nociceptivas provenientes de las astas dorsales de la médula cervical,⁴ lo que explica por qué es posible sentir dolor referido a la bóveda craneal cuando el trastorno o alteración es en el cuello. Los aspectos afectivos y la modulación del mismo corren a cargo de zonas tanto corticales como del tallo encefálico. Estas zonas son la formación reticular, el colículo superior profundo, el núcleo gris periacueductal, el hipotálamo y la amígdala, así como los núcleos talámicos de la línea media que ascienden a la corteza del cíngulo y de la ínsula (**fig. 49-1**).⁵ La innervación nociceptiva de la región infratentorial es más compleja; sin embargo, se puede señalar a los nervios glosofaríngeo y vago como los mayores responsables de esta.³

Vasomodulación intracraneal

La innervación de los vasos sanguíneos cerebrales corre a cargo de tres sistemas que ejercen sus funciones mediante la liberación de varios péptidos y sustancias vasoactivas.

El sistema simpático, encargado de la vasoconstricción, se origina en el hipotálamo para posteriormente descender por la columna intermediolateral y, después de hacer sinapsis en la médula espinal, sale al ganglio cervical superior, de donde derivan las fibras que innervan la vasculatura intracraneal.^{6,7} Las sustancias encargadas de la vasoconstricción en este sistema en orden de potencia son el neuropéptido Y (NPY) y la noradrenalina (NA).⁸

La contraparte vasodilatadora corre a cargo del sistema parasimpático. Este tiene su origen en el núcleo salivatorio superior, de donde salen fibras hacia los ganglios esfenopalatino y ótico, donde hacen sinapsis para después innervar la vasculatura.^{6,9} Las sustancias de mayor importancia en este sistema son la acetilcolina (ACh) y el péptido intestinal vasoactivo (VIP), elucidando este una mayor respuesta vasodilatadora en comparación con la ACh, vía adenilato ciclasa.⁸

CUADRO 49-1 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE LAS CEFALEAS

Cefaleas primarias

Migraña
Cefalea de tipo tensional
Cefalea en racimo y otras cefalalgias autonómicas trigeminales
Otras cefaleas primarias

Cefaleas secundarias

Cefalea atribuida a traumatismo craneocervical
Cefalea atribuida a trastorno vascular craneal o cervical
Cefalea atribuida a trastorno intracraneal no vascular
Cefalea atribuida al consumo o la abstinencia de sustancias

Cefalea atribuida a infección

Cefalea atribuida a trastornos de la homeostasis

Cefalea o dolor facial atribuidos a trastornos del cráneo, el cuello, los ojos, los oídos, sequedad de nariz, sequedad de los senos paranasales, sequedad de la boca u otras estructuras faciales

Cefalea atribuida a trastorno psiquiátrico

Neuralgias craneales, dolor facial central y primario y otras cefaleas

Neuralgias craneales y causas centrales de dolor facial
Otras cefaleas, neuralgias craneales, dolor facial central y primario

Tomado de Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia 2013;33[9]:629-808. Copyright 2013 by International Headache Society. Publicado con permiso de SAGE Publications, Ltd.

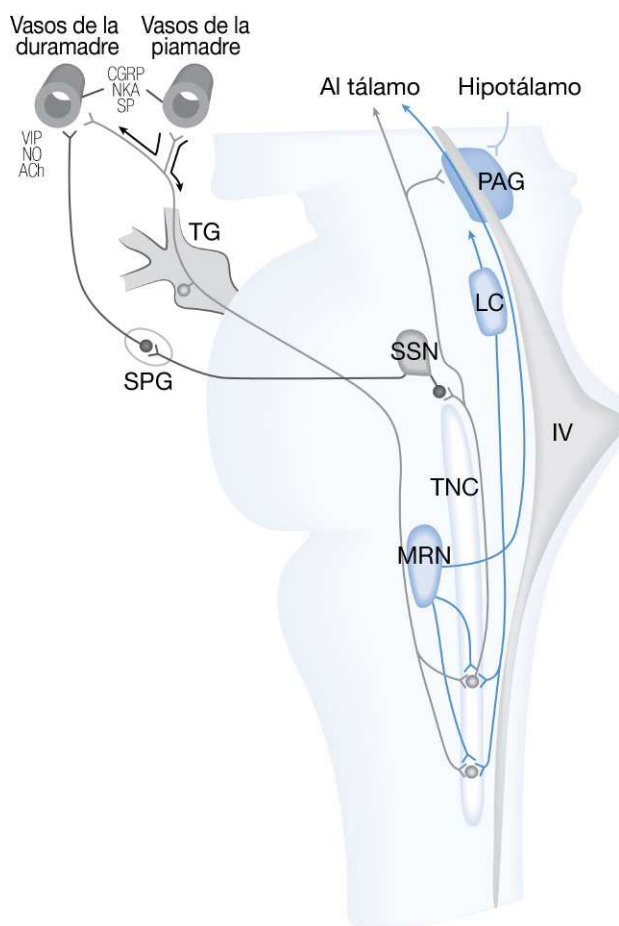


FIGURA 49-1

Vías neuronales involucradas en la activación trigeminovascular y el procesamiento del dolor. ACh, acetilcolina; CGRP, péptido relacionado al gen de la calcitonina; IV, cuarto ventrículo; LC, locus coeruleus; MRN, núcleo del rafe magno; NKA, neurocinina A; NO, óxido nítrico; PAG, sustancia gris periacueductal; SP, sustancia P; SPG, ganglio esfenopalatino; SSN, núcleo salivatorio superior; TG, ganglio trigeminal; TNC, núcleo caudal trigeminal; VIP, péptido intestinal vasoactivo.

Si bien la función principal del sistema trigeminal es sensitiva, este, junto con el sistema simpático y parasimpático, es el tercer elemento que tiene influencia en la modulación vascular y, por ende, en la fisiopatología de las cefaleas primarias. Las fibras nerviosas que inervan la vasculatura cerebral están caracterizadas por la presencia de péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), sustancia P y neurocinina A (NKA). Estas moléculas poseen actividad vasodilatadora, y el CGRP es el vasodilatador más potente, seguido de la sustancia P y, finalmente, de la NKA. Contrastando el VIP del sistema parasimpático, tiene menor actividad vasodilatadora que el CGRP y la sustancia P.⁸

FISIOPATOLOGÍA

Mecanismos generales en la producción de las cefaleas

ESTIMULACIÓN DIRECTA DEL SISTEMA TRIGEMINOVASCULAR Y OTRAS ESTRUCTURAS NOCICEPTIVAS INTRACRANEALES

Se puede entender el sistema trigeminovascular como la relación anatómica y funcional entre los tejidos vasculares y meníngeos, las aferencias trigeminales y las conexiones que estas tienen con el tallo encefálico.¹⁰ En los trabajos de Ray y Wolff, los estímulos dolorosos aplicados a las estructuras nociceptivas intracraneales fueron de tres índoles: químico, eléctrico y mecánico,³ por lo que cualquier alteración que provoque una estimulación similar, evocará cefalea. Supongamos el caso de un traumatismo craneoencefálico (TCE): el desplazamiento mecánico del parénquima cerebral dentro de la bóveda craneal de manera brusca conllevará, dentro de muchas otras alteraciones, la tracción de la vasculatura cerebral, lo que causará cefalea de manera aguda por estimulación directa de las aferencias trigeminales, mientras que los posibles cambios inflamatorios subsecuentes podrán, en menor o mayor medida, perpetuar este dolor. Lo anterior podría apreciarse como una visión simplista de

la compleja fisiopatología de las cefaleas; sin embargo, cada tipo cuenta con mecanismos específicos, que se abordarán con mayor detalle más adelante.

SENSIBILIZACIÓN PERIFÉRICA

El estado donde la respuesta de las neuronas aferentes nociceptivas a los estímulos dolorosos está aumentada define la sensibilización periférica (SP).¹⁰ La presencia del umbral de dolor reducido en las meninges por contacto con citosinas inflamatorias (histamina, bradicinina, serotonina, prostaglandina E₂ (PGE₂), protones),¹¹ así como en las arterias piales (p. ej., arteria cerebral media),¹² causa que estímulos mecánicos que normalmente no serían dolorosos (p. ej., tos, movimiento, flujo sanguíneo pulsátil) se vuelvan sumamente molestos en ciertas cefaleas, como la causada por meningitis e incluso la migraña.¹¹

SENSIBILIZACIÓN CENTRAL

La hiperexcitabilidad de las neuronas de segundo orden encontradas en las astas dorsales de la médula espinal y en el complejo trigeminal define la sensibilización central (SC).¹⁰ La persistencia de estímulos nociceptivos en las neuronas de primer orden causa la modulación y modificación de estas vías centrales (neuronas de segundo orden), y estos cambios son mediados principalmente por receptores de glutamato y flujo de Ca²⁺.¹³ El óxido nítrico (NO), el cual se produce en el sistema nervioso central (SNC) en respuesta a la conducción glutamatérgica, vía receptores ionotrópicos N-metil-D-aspartato (NMDA), se ha postulado como el responsable del mantenimiento de la SC.¹⁴ Este fenómeno se ve involucrado en la cefalea tipo tensional crónica¹⁴ como perpetuador, mas no como la causa principal del dolor. Asimismo, la alodinia cutánea que ocurre en una gran parte de los pacientes que sufren migraña se ha atribuido a la SC.¹⁵ Otro elemento que entra en juego en la SC es el de las células gliales, las cuales, como entidades inmuno-competentes, reaccionan tanto a la presencia de citocinas proinflamatorias como a la neurotransmisión mediada por glutamato, sustancia P y fractalquina, y, subsecuentemente, liberan más mediadores, manteniendo así el estado hipersensible.¹⁶ Cabe recalcar que la SC no juega un papel en la aparición inicial del dolor en la migraña y la cefalea tensional, sino que es factor adyuvante en el mantenimiento del dolor y la conversión a la cronicidad que muchos pacientes presentan.

Mecanismos fisiopatológicos en las cefaleas primarias

MIGRAÑA

Una de las patologías más incapacitantes que afecta de manera activa al 11% de la población mundial¹ es la migraña (del griego *hemicrania*). En las últimas décadas se han hecho esfuerzos destacables para entender el origen de esta afección tan común; sin embargo, su fisiopatología continúa siendo mayormente especulativa.

La teoría vascular articulada por Wolff a mediados del siglo pasado proponía que la migraña era causada por una vasodilatación excesiva de los vasos cerebrales, y que esto causaba la activación de las fibras trigeminales y, por ende, dolor. Esta vasodilatación, como mecanismo adaptativo a la vasoconstricción previa, se creía que era la responsable de la disfunción neurológica que precede a ciertos paciente con migraña (el aura).¹⁷ Aceptada durante mucho tiempo, la teoría vascular perdió popularidad cuando se comprobó que la vasodilatación no era una constante en los ataques migrañosos, y que, en el caso de existir, no significaría más que un epifenómeno de una mucho más compleja red de interacciones neurovasculares.^{15,17,18}

La migraña se define como una cefalea recurrente que se manifiesta en ataques de 4-72 h, con las características de ser unilateral, pulsátil, de moderada o grave intensidad, agravada por actividad física rutinaria y asociada a náusea, fonofobia y/o fotofobia.² Su comportamiento sugiere un componente genético de tipo multifactorial y, por los diferentes hallazgos obtenidos mediante su exhaustiva investigación, la disfunción neural podría definir los mecanismos que causan al dolor y sus fenómenos asociados.¹⁸

La migraña se divide en dos grandes grupos, basándose en si es precedida por disfunción neurológica o no, esto es: migraña con aura y migraña sin aura. El aura se define como un complejo de síntomas neurológicos focales y reversibles que ocurren justo antes del inicio del dolor migrañoso. Normalmente esta se desarrolla en 5-20 min y no dura más de 1 h.² Los síntomas focales mayormente observados son de índole visual (hasta en un 99% de los pacientes que presentan aura),¹⁹ los cuales pueden ser positivos (alucinaciones) o negativos (escotomas). Los síntomas positivos pueden ser centelleos (probablemente el más común en el aura migrañosa visual), teicopsia (figuras dentadas que se propagan en el campo visual y dejan zonas de pérdida visual variables), y distorsión en el tamaño y la forma de los objetos, entre otros. Los síntomas negativos casi siempre son representados como zonas de pérdida visual (desde escotomas hasta pérdida visual monocular), los cuales comúnmente se resuelven de manera completa.²⁰ Otros tipos de aura menormente observados son de tipo sensorial y relacionados con el lenguaje. La disfunción sensorial, la cual está presente en un 30% de los episodios de migraña con aura, se manifiesta como parestesias unilaterales en las manos o el brazo distal que migran proximalmente, parestesias periorales, bucales y linguales; mientras que la disfunción de lenguaje, presente en un 20% de los casos, se manifiesta como comprensión deficiente, problemas para encontrar la palabra adecuada y habilidades para leer y escribir disminuidas.^{19,20} Cabe recalcar que existe la posibilidad de presentar aura sin dolor migrañoso (fenómeno previamente conocido como «migraña acefálica»). Las auras visuales suelen ser las más comunes en estos casos; sin embargo, puede presentarse vértigo de manera episódica como reflejo de disfunción sensorial.¹⁹

Una de las primeras y más importantes observaciones sobre el aura que precedía a la migraña fue realizada por Lashley en 1941.²¹ Él, observando los escotomas que precedían a su migraña, estimó que la disfunción neurológica visual que estos representaban progresaba de manera constante a un ritmo de 3 mm/min, dato que sería confirmado posteriormente mediante estudios de flujo sanguíneo cerebral.²² Años después, mediante la estimulación eléctrica y mecánica de la corteza cerebral de conejos, Leao observó un fenómeno de depresión eléctrica que seguía a la estimulación, y nació así el concepto llamado «depresión cortical propagada» (DCP).²³

Neurobiológicamente, la DCP se traduce como un fenómeno de despolarización masiva y progresiva de la corteza cerebral iniciado generalmente en el polo occipital y que se desplaza a una velocidad de 3-5 mm/min de manera anterógrada en un hemisferio cerebral. Se visualiza en el electroencefalograma como una activación neural (despolarización) seguida de una depresión en la actividad cortical, que explica por qué los síntomas positivos tienden a preceder a los negativos en el aura migrañosa. A su vez, la despolarización se acompaña de un aumento transitorio de flujo sanguíneo cerebral (hiperemia) seguido de disminución en el mismo (oligohemia), que representa la fase depresora. Todo este fenómeno es resultado de la modificación del potencial de membrana por la salida incontrolada de potasio al microambiente neuronal acompañada de transmisión glutamatérgica incontrolada.^{15,22,24}

Hasta ahora no se han definido con claridad los desencadenantes de la DCP. Se ha demostrado la relación entre microembolismos y la DCP. Se especula que, al pasar estos por la vasculatura cerebral, sobreviene isquemia ultratransitoria que desencadena el fenómeno;²⁵ sin embargo, esto no es aplicable a todos los pacientes. A su vez, y de manera especulativa, se ha propuesto que factores identificados por múltiples pacientes como desencadenantes²⁶ (como es el caso de estrés, ayuno, falta de sueño, ingesta de ciertos alimentos, entre muchos otros) causan desequilibrio iónico en la corteza hiperexcitable, lo que desencadena la DCP.²⁷

ACTIVACIÓN TRIGEMINOVASCULAR

Es ampliamente aceptado que la inflamación neurogénica ocurrida en las terminales aferentes nociceptivas intracraneales es la forma en la cual la migraña produce su característico dolor.²⁸⁻³⁰ Este fenómeno, caracterizado por señalización neurovascular peptidérgica, involucra las sustancias encontradas en las fibras trigeminales y parasimpáticas, incluyendo CGRP, sustancia P, NKA y VIP. Dichas sustancias generan una respuesta compleja donde ocurren vasodilatación, extravasación de proteínas y liberación de agentes proinflamatorios, como bradicinina, iones hidrógeno e histamina,²⁷ lo cual causa la estimulación del sistema trigémino vascular (STV). A su vez, esta reacción puede activar una peculiar población celular localizada en las meninges, principalmente por mastocitos. Estos, al degranularse,

perpetúan la activación nociceptiva y sensibilizan las fibras, facilitando así el dolor.^{11,30,31}

A pesar de aceptarse como la causa del dolor, la manera en la cual la inflamación neurogénica se inicia se mantiene oculta. Sin embargo, en el particular caso de la migraña con aura, la DCP ha demostrado ser un buen candidato para explicar esta cadena de eventos, puesto que se ha observado la elevación del CGRP durante la DCP.²⁴ Al pasar por la corteza, la DCP deja un ambiente intersticial alterado, donde la presencia de K⁺ elevado, H⁺, NO, ácido araquidónico y prostaglandinas estimula las aferencias trigeminovasculares (ATV).^{15,32} Incluso se ha evidenciado la presencia de fenómenos similares a la DCP en la migraña sin aura,³³ posiblemente no reflejada como disfunción neurológica por haber afectado zonas «silentes» de la corteza; pero tratar de generalizar a la DCP como el fenómeno responsable de desencadenar un ataque migrañoso sigue siendo ampliamente controvertido.³⁴

SENSIBILIZACIÓN

La presencia de citocinas proinflamatorias en las ATV encontradas en meninges y vasos dureses sensibiliza a estas fibras.¹¹ Esta sensibilización explicaría el porqué del agravamiento de la migraña con el movimiento y, por ende, la característica pulsátil del dolor. Sin embargo, ha surgido un controvertido punto de vista debido a la actual demostración de que las pulsaciones que refieren los pacientes no concuerdan con su frecuencia cardíaca.³⁵ En el caso de ser prolongada, la SP causa modulación de neuronas de segundo orden en el complejo trigeminal y astas dorsales cervicales, y causa así SC. Interesantemente, aparte de los cambios moleculares propios que ocurren en las neuronas de segundo orden,¹³ se ha observado que la inflamación que ocurre en la duramadre produce activación del núcleo dorsal del rafe (núcleo serotoninérgico ubicado en el bulbo dorsal ventromedial), el cual facilita la transmisión nociceptiva a nivel central.³²

El papel importante que juega la SC en la sintomatología de la migraña es en la producción de la alodinia cutánea, fenómeno que se presenta hasta en un tercio de los pacientes.¹⁵ Esta es la percepción de dolor a estímulos normalmente inocuos (p. ej., roce de una prenda con la piel), normalmente en la región periorbital. Sin embargo, regiones extracéfálicas como los brazos pueden ser igualmente afectadas. La forma en la que la SC induce la alodinia cutánea se debe a que, una vez sensibilizadas las neuronas de segundo orden, el fenómeno de modulación se propaga a neuronas de tercer orden en el tálamo y la corteza somatosensitiva, y afecta así a la percepción de diferentes partes del cuerpo en el centro integrador cortical correspondiente.³²

EXCITABILIDAD CORTICAL ALTERADA

La presencia de una regulación cortical anormal e incapaz de una correcta habituación a las aferencias recibidas día a día parece ser una constante en los pacientes que sufren migraña. Interictalmente, se ha evidenciado la

presencia de mayor sensibilidad a estímulos visuales y auditivos en la corteza cerebral de estos pacientes y, si la estimulación es lo suficientemente prolongada, esta puede desencadenar el ataque migrañoso. A su vez, se observa que la capacidad de habituación (esto es, disminución de la actividad cortical en respuesta a un estímulo que se repite) de los pacientes que sufren de migraña está disminuida, particularmente a estímulos visuales. Es interesante recalcar que, mediante la valoración electroencefalográfica, se observa que la actividad cortical anómala en respuesta a estímulos repetidos revierte a la normalidad una vez comenzado el ataque migrañoso,¹⁵ lo cual, por paradójico que parezca, sugiere que la migraña es un estabilizador cortical. Otros hallazgos que complican aún más a esta controvertida faceta de la enfermedad son las alteraciones neuromoduladoras serotoninérgicas, noradrenérgicas y colinérgicas en el tallo encefálico, la cuales apoyan aún más la presencia de un procesamiento aferencial anómalo.³² Los mecanismos por los cuales esta alteración cortical puede desencadenar un ataque migrañoso continúan siendo especulativos, pero la posibilidad de que el desequilibrio excitatorio/inhibitorio cause propensión a DCP emerge como opción.³²

TALLO ENCEFÁLICO COMO GENERADOR

El núcleo gris periacueductal, como parte del sistema descendente de modulación nociceptiva, está encargado de inhibir los impulsos dolorosos. Basándose en los hallazgos obtenidos en monitorizaciones de flujo sanguíneo cerebral durante ataques de migraña, donde claramente se observa la activación de dicho núcleo, más el núcleo dorsal del rafe y el *locus coeruleus*, la posibilidad de que la migraña se desencadene directamente por el tallo encefálico ha surgido como opción. Esta hipótesis señala al SNC del paciente como incapaz de interpretar de manera correcta los estímulos que a él llegan por disfunción en este sistema.¹⁸ A su vez, estudios realizados en estimulación profunda del núcleo gris periacueductal, donde se observó que en algunos pacientes un dolor muy similar al de la migraña se obtenía al estimular eléctricamente el núcleo, apoyan esta hipótesis.¹⁸ Si bien atractiva, esta hipótesis no explica claramente la manera en la que se activan las terminales nociceptivas trigeminales, esto es, el mantenimiento de dolor persistente en la ausencia de estímulo periférico.²⁹ Sin embargo, la presencia de una modulación nociceptiva deficiente no puede descartarse, y esta, en lugar de ser culpada como generador de la migraña, puede observarse como facilitadora del dolor, así como parte de la SC que lleva a algunos pacientes con migraña a sufrir alodinia cutánea.²⁹

INTEGRACIÓN DE MECANISMOS

La evidencia obtenida con la intención de explicar la fisiopatología de la migraña señala a esta como una entidad de comportamiento hereditario complejo, donde la suma de múltiples disfunciones sensitivas (tanto aferenciales como de integración y procesamiento) culmina en la expresión de una cefalea incapacitante (fig. 49-2). El

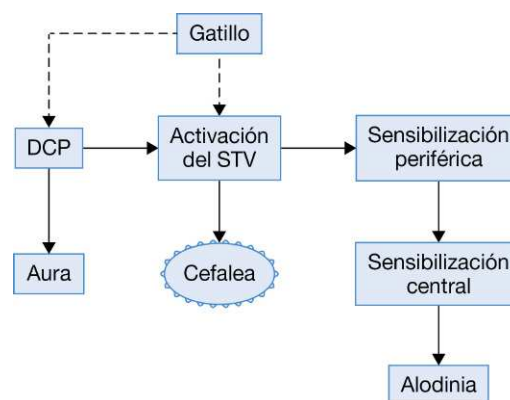


FIGURA 49-2

Integración de mecanismos fisiopatológicos en la migraña.

Mediante procesos desconocidos (*líneas discontinuas*), los factores desencadenantes (gatillos) identificados por los pacientes dan origen a la depresión cortical propagada (DCP), lo que directamente causará el aura migrañoso en caso de migraña con aura y, por modificación del microambiente, activará el sistema trigeminovascular (STV) causando dolor. En el caso de migraña sin aura, el gatillo desencadenará la inflamación neurogénica encargada de activar el STV, y esto ocasionará la cefalea característica de la migraña. La persistencia nociceptiva sensibilizará neuronas periféricas y centrales, agravando aún más el dolor, y estas últimas ocasionarán la alodinia cutánea que se observa comúnmente.

aura que en ocasiones precede a la migraña es explicada por el fenómeno de DCP, mientras que la cefalea es atribuible a la activación del STV. La DCP por sí misma puede causar la activación del STV por modificación del microambiente neuronal. La manera por la cual tanto la DCP como la activación del STV se desencadenan se mantiene especulativa, pero es digno mencionar que la gran mayoría de los pacientes identifican factores desencadenantes, y estos, aprovechándose del estado de excitabilidad cortical alterada, podrían de alguna manera iniciar ambos procesos.^{24,26} La activación del STV causa la sensibilización de neuronas de primer orden (periférica), lo que explica el agravamiento del dolor con la actividad rutinaria. La SP, a su vez, modula neuronas de segundo y tercer orden, facilitando así la nocicepción y alterando la integración del estímulo doloroso, lo que explican la alodinia cutánea. La presencia de una disfunción a nivel del núcleo gris periacueductal que origine directamente la cefalea, se mantiene controvertida.²⁹ Lo anterior es solo una hipótesis integrativa de la mayoría de factores y mecanismos que rodean a esta fascinante patología, pero la necesidad de demostraciones específicas que confirmen las interacciones entre ellas que llevan a la generación de la migraña es imperativa.

Cefalea de tipo tensional

Si bien no hay verdades absolutas, aseverar que todos hemos sufrido o sufriremos un episodio de cefalea de tipo tensional (CTT) no se aleja mucho de la realidad. Con una prevalencia activa del 42%¹ y una prevalencia a lo largo de la vida hasta del 78% notificada,² la CTT

es el dolor de cabeza que se presenta más comúnmente y, a pesar de que en su forma infrecuente (menos de 12 ataques por año) puede ser considerada parte normal de la vida de un individuo, en su forma frecuente (de 13 a 179 ataques al año) y crónica (180 o más ataques al año) representa una causa de morbilidad significativa.^{2,36} La fisiopatología de la CTT es la menos estudiada en comparación con otras cefaleas pese a lo común del padecimiento.

La cefalea que caracteriza a este trastorno primario es un dolor de cabeza típicamente bilateral, de leve a moderada intensidad y no agravado por la actividad rutinaria. Puede estar acompañado de fotofobia o fonofobia, pero jamás de náusea.² Los factores que se han visto mayormente implicados en la fisiopatología de la CTT son: factores periféricos, particularmente alteraciones musculares y miofasciales, así como SP; factores centrales, como disfunción de procesamiento nociceptivo y SC; y, finalmente, factores emocionales, figurando entre ellos, estrés como desencadenante y activación límbica.³⁷⁻³⁹

MECANISMOS PERIFÉRICOS

Previamente se asumía que el origen de la CTT se centraba en la contracción aumentada e isquemia de los músculos craneocervicales; sin embargo, la presencia de un estado isquémico y electromiográficamente más activo de manera significativa no se ha comprobado.³⁷⁻⁴⁰ A pesar de esto, los factores musculares están íntimamente relacionados con la fisiopatología de esta entidad con base en la presencia del tono aumentado y sensibilidad muscular pericraneal en los pacientes que sufren CTT, así como la presencia de puntos gatillo miofasciales (PGM) que muestran características diferentes al resto de la masa muscular.³⁸⁻⁴¹ Un PGM se define como la presencia de una zona muscular hipersensible asociada a una banda muscular tensa, la cual es dolorosa en la palpación, provoca una respuesta contráctil al ser estimulada y causa un patrón de dolor referido.⁴² Los PGM pueden ser activos, en caso de evocar cefalea al ser comprimidos, e inactivos en caso de no hacerlo.⁴² A diferencia del resto de la masa muscular, los PGM muestran una actividad electromiográfica muy aumentada, lo que sugiere la presencia de unas pocas unidades motoras hiperfuncionantes que pueden condicionar una SP.^{40,41} A su vez, la presencia de mediadores proinflamatorios (citocinas, neuropéptidos, catecolaminas e iones) en los PGM activos sugiere otro mecanismo por el cual las fibras A-δ y C encargadas de la nocicepción muscular pueden ser sensibilizadas y causar dolor.⁴³ La presencia de estos mediadores es atribuible a un acortamiento sarcomérico resultado de la actividad motora aumentada que aumenta la demanda focal de oxígeno en el PGM y, al no ser satisfecha por afectación microcirculatoria debida a la contractura, la hipoxia subsecuente causa la liberación de dichas sustancias.⁴³ Puesto que la innervación de los músculos craneocervicales corre a cargo tanto del nervio trigémino como de los primeros segmentos medulares, ambos confluyendo en el complejo trigeminal,⁴ la activación de aferencias nociceptivas

previamente sensibilizadas motora y químicamente por PGM en estos músculos causará dolor referido, el cual es característico de CTT. En los sitios adyacentes a PGM, el aumento de la dureza y la sensibilidad puede atribuirse a un mecanismo protector secundario.⁴⁴ Esto continúa siendo mera especulación, aunque la SC puede jugar un papel importante en este rubro.

MECANISMOS CENTRALES

La presencia de estímulos nociceptivos persistentes de origen miofascial es la posible culpable de la SC en estos pacientes.³⁶⁻⁴¹ Esta se refleja como: 1) marcado aumento de la sensibilidad pericraneal;⁴⁰ 2) mayor sensibilidad a estímulos dolorosos generalizadamente, tanto en su detección (alodinia) como en su tolerancia (hiperalgesia),⁴⁰ y 3) menor funcionamiento en las vías descendentes antinociceptivas.^{39,44-46} En el caso de la CTT, la estimulación que ocurre en las neuronas de primer orden encargadas de la nocicepción muscular craneal (músculos temporal, masetero y extraoculares innervados por el nervio trigémino) y cervical (músculos esternocleidomastoideo, suboccipital y trapecio innervados por C1-C3) subsecuentemente sensibilizan a neuronas de segundo orden a nivel medular y bulbar, lo que explica la marcada sensibilidad focal pericraneal. A su vez, estas sensibilizan a neuronas de control supraespinal (tercer orden), lo que explica la sensibilidad generalizada.⁴⁰ De hecho, la estimulación persistente de fibras A-δ y C nociceptivas puede alterar el funcionamiento de fibras A-β que normalmente transmiten estímulos inocuos e inhiben nocicepción, y reclutarlas como aferentes nociceptivas, agravando aún más el cuadro.⁴⁰ El reflejo de flexión nociceptivo es una respuesta espinal polisináptica que induce la flexión brusca para proteger al miembro estimulado del estímulo nociceptivo. Los pacientes que sufren CTT poseen un umbral disminuido para dicho reflejo, y esto es la representación de un control inhibitorio nocivo difuso deficiente.^{39,44,46} Es posible atribuir lo anterior a la disminución en la inhibición nociceptiva del núcleo gris periacueductal y a la facilitación nociceptiva por parte del núcleo rafe magno.⁴⁰ Incluso es posible ver una disminución de sustancia gris en las áreas de control nociceptivo supraespinales en pacientes con CTT crónica, lo que apoya la presencia de disfunción en el procesamiento del dolor en estos pacientes.⁴⁶

MECANISMOS EMOCIONALES

Los desencadenantes más comunes identificados por los pacientes que sufren CTT y que experimentalmente pueden inducir un ataque de cefalea son estrés y tensión mental.^{37,39,40,46} La manera en la cual estos actúan en la producción de la CTT se mantiene oculta, pero contracciones involuntarias de la musculatura cefálica, disminución en la transmisión nociceptiva y aumento de sensibilidad a estímulos dolorosos parecen buenos candidatos para explicar esta relación.⁴⁰ Depresión y ansiedad son comorbilidades comúnmente encontradas en la CTT.³⁹ Estas aumentan la vulnerabilidad a desarrollar cefaleas y se correlacionan con una mayor sensibilidad

pericraneal, y esto es producto de un mecanismo neurobiológico desconocido. Sin embargo, se ha propuesto el aumento de la excitabilidad central nociceptiva como responsable.³⁹ La presencia de conductas evasivas y mal manejo en situaciones de duelo se mantiene como una constante en la CTT³⁷ y esto, basándose en el cuestionario de la personalidad de Cloninger, refleja una alteración en la transmisión serotoninérgica,⁴⁶ lo cual es consistente con los hallazgos de niveles de serotonina alterados en estos pacientes.⁴⁰ Es reconocido que la serotonina juega un papel crucial en la modulación nociceptiva,⁴⁰ por lo que la presencia de alteraciones en sus múltiples circuitos puede crear un estado predisponente al desarrollo de CTT. El estrés psicógeno, aparte de ser un desencadenante, puede por sí mismo estimular la corteza motora, vía sistema límbico, aumentando el tono y la actividad muscular,⁴⁰ lo cual podría facilitar la generación de PGM y así crear un círculo vicioso de dolor y facilitación nociceptiva.

INTEGRACIÓN DE MECANISMOS

Es posible que, bajo ciertas condiciones, estímulos de origen miofascial creados tanto por estrés como por trabajo repetitivo o posturas deficientes activen fibras A-δ y C de músculos craneocervicales, y estos causen dolor referido como CTT. En caso de que el estímulo se prolongue, estas fibras serán sensibilizadas por estimulación continua y por respuestas inflamatorias evocadas en PGM, facilitando la transmisión del dolor a neuronas de segundo orden en astas dorsales cervicales y el complejo trigeminal, sensibilizándolas, lo que creará el estado de sensibilidad miofascial marcado. A su vez, la persistencia del estímulo sensibilizará a neuronas de tercer orden, lo que se traducirá en sensibilidad generalizada. Todos estos cambios neuroplásticos a favor de la nocicepción alterarán los sistemas encargados de inhibirla, y esto facilitará aún más la generación de cefalea. A su vez, estos aumentarán el tono muscular pericraneal, lo que explica la dureza encontrada en los músculos craneocervicales, y de esta manera se mantendrá el estímulo nociceptivo miofascial, creando un círculo vicioso^{40,46} (fig. 49-3). Este modelo se centra particularmente en cómo un estímulo que normalmente no causaría morbilidad significativa (CTT infrecuente) sensibiliza estructuras periféricas y centrales, lo que creará un estado que favorece la nocicepción y genera dolor por estímulos que normalmente no lo causarían, que en caso de no ser correctamente manejado, llevará a la cronicidad creando una grave discapacidad en el paciente (CTT crónica).⁴⁰

Cefalea en racimo y otras cefalalgias autonómicas trigeminales

La cefalea en racimo (CR) es una cefalea neurovascular primaria y pertenece al grupo de cefalalgias trigeminales autonómicas, junto a la jaqueca paroxística (JP) y al síndrome de ataques de cefalea unilateral neuralgiforme, de corta duración, con inyección conjuntival y lagrimeo

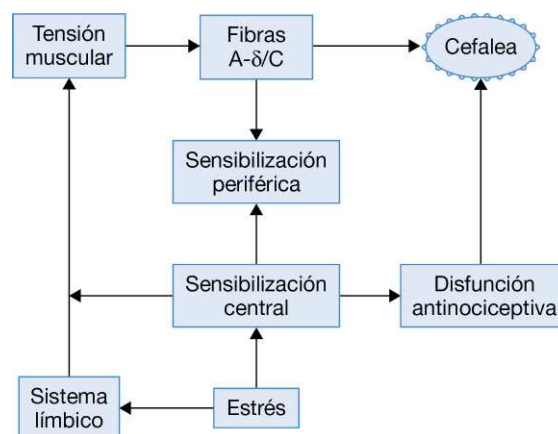


FIGURA 49-3

Integración de mecanismos fisiopatológicos en la cefalea de tipo tensional (CTT). La tensión muscular reflejada como puntos gatillo miofasciales activa las fibras nociceptivas de la musculatura pericraneal, lo cual causa dolor referido (cefalea). El mismo impulso doloroso condiciona la sensibilización periférica y el agravamiento del dolor con sensibilización central subsecuente. La CTT está perpetuada por el estrés, el cual, a través sistema límbico, mantiene la tensión muscular y agrava la cefalea disminuyendo la función de la estructura antinociceptiva, creando así un círculo vicioso.

(SUNCT, *short-lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing*). Se caracteriza por dolor de corta duración, grave y unilateral, y se asocia a manifestaciones autonómicas ipsolaterales al mismo.⁴⁷ Afortunadamente, la cantidad de pacientes que sufren CR es marcadamente menor a otras cefaleas primarias, como la migraña o la CTT. Los estudios que comentan su epidemiología han sido realizados solo en Europa y reflejan una prevalencia del 0,06 al 0,3%.¹

La CR se caracteriza por ataques de grave o muy grave dolor estrictamente unilateral de predominio retroorbital, periorbital, occipitonucal o una mezcla de estos;² es incluso tan grave que los pacientes lo describen más agonizante que la labor de parto o fracturas múltiples.⁴⁷ El dolor puede ser descrito como abrumador, punzante, urente o compresivo, y su duración varía entre 15 y 180 min.⁴⁸ Se acompaña de manifestaciones autonómicas que ocurren en el mismo lado del dolor, las cuales pueden ser: lagrimeo, inyección conjuntival, congestión nasal, rinorrea, síndrome de Horner parcial (mio-sis, ptosis), edema palpebral y sudoración facial.^{2,48} A diferencia de lo que ocurre en la migraña, los pacientes que sufren CR prefieren el movimiento, puesto que el reposo parece agravar la sintomatología. La CR debe su nombre a su presentación, la cual se da en períodos de ataque (racimos) seguidos por períodos de remisión, los cuales alternan de manera impresionante y puntual, lo que sugiere un patrón circadiano de ataques en los períodos de racimo y un patrón circanual en los períodos de remisión.⁴⁷ De lo anterior surge el interés de estudiar el hipotálamo (que es el reloj biológico del organismo) como factor determinante en la CR.⁴⁷

La fisiopatología de CR no se ha dilucidado por completo. A pesar de esto, tres factores parecen determinar el comportamiento de esta entidad. Estos son: 1) la distribución trigeminal del dolor; 2) las manifestaciones autonómicas, y 3) la periodicidad de los ataques y remisiones.⁴⁷

DOLOR

Inicialmente, se tenía la teoría de que la existencia de un proceso inflamatorio en las paredes del seno cavernoso podría condicionar la activación trigeminal intracraneal y, a su vez, irritar las fibras simpáticas del plexo carotídeo, lo que explicaría el dolor; sin embargo, no se han observado signos de inflamación sistémica ni hallazgos flebográficos sugestivos en la CR.⁴⁹ Tiempo después, como en la antigua teoría vascular de la migraña, se adjudicó el dolor a la vasodilatación de arterias intracraneales ipsolateral a los síntomas; pero, debido a que los ataques de CR pueden ocurrir incluso después de seccionar eferencias vasomoduladoras intracraneales, esta hipótesis se desechó.⁴⁹ Actualmente, se han hecho determinaciones de CGRP durante ataques de CR, las cuales indican activación trigeminal al describir el CGRP elevado en la circulación yugular ipsolateral.^{47,49} A pesar de esto, existen pacientes que refieren dolor en zonas extratrigeminales (nuca, cuello, canal auditivo, hombro y brazo),⁴⁹ por lo que atribuir el dolor solamente a la activación del STV sería injusto a pesar de que esta explique la mayoría de los casos.^{48,49} Como se verá más adelante, un mecanismo permisivo o detonante central que contacte con neuronas de segundo orden podría explicar de manera más razonable la activación nociceptiva responsable del agónico dolor que caracteriza a la CR.

ACTIVACIÓN AUTONÓMICA

Otro dato importante arrojado en las determinaciones de péptidos en la circulación yugular ipsolateral durante ataques de CR fue la presencia de VIP marcadamente elevado, lo que es indicativo de activación parasimpática.^{47,49} Lo anterior explica la presencia de los síntomas autonómicos observados en la CR, pero, entonces ¿cuál es la conexión entre el dolor y los síntomas autonómicos? El reflejo trigeminoparasimpático explica tal conexión.⁴⁷⁻⁵⁰ El componente sensitivo de este reflejo viaja por el nervio trigémino, atraviesa su raíz y hace sinapsis en el núcleo trigeminal, para luego proyectarse al núcleo salivatorio superior en el puente. El componente efector se proyecta, vía nervio facial, y posteriormente vía nervio petroso mayor, al ganglio esfenopalatino y al ganglio ótico, de donde salen las fibras parasimpáticas encargadas de inervar la vasculatura intracraneal, así como las glándulas lacrimales, la mucosa nasal, los senos paranasales, entre otras estructuras de la parte alta de la cara por encima de la boca.^{50,51} La activación de este arco reflejo se da por estimulación dolorosa percibida por la rama oftálmica del trigémino, por lo que cualquier estímulo en esta zona puede desencadenar manifestaciones autonómicas.⁴⁷ Es importante mencionar esto, puesto que incluso la migraña puede dar síntomas

similares a la CR, pero no por ello deja de ser migraña. Una particular manifestación autonómica presentada en la CR es el síndrome de Horner parcial. Esta, a diferencia de las otras manifestaciones, parece estar dada por una disfunción en el sistema simpático, lo que es atribuible a una lesión neurapraxia (falla temporal de conducción sin cambios estructurales por lesión mecánica) del plexo carotídeo secundario a dilatación (efecto parasimpático) de la arteria carótida interna.^{47,50}

PERIODICIDAD Y ROL DEL HIPOTÁLAMO EN LA CEFALEA EN RACIMO

Los períodos de ataque en la CR son lapsos de tiempo que normalmente van de 1 a 12 semanas durante las cuales el paciente tiene, como mínimo, un ataque de CR diario,⁴⁸ aunque algunos pacientes pueden llegar a sufrir más de ocho ataques en 1 día.⁵⁰ Los racimos ocurren una o dos veces al año con una precisión increíble (p. ej., el mismo mes cada año), mientras que los ataques tiene una predominancia de aparición 90 min después de haber conciliado el sueño.⁵² Existen varios hallazgos indicativos de la actuación hipotalámica en la patogénesis de la CR entre los cuales figuran: 1) el tracto trigeminohipotalámico;^{53,54} 2) el aumento de sustancia gris en el hipotálamo posterior en pacientes que sufren CR, así como su activación durante los ataques;^{47,49,54} 3) desequilibrios neurohormonales en dichos pacientes, y 4) la disfunción en la secreción de melatonina.⁵² La confirmación de una conexión directa entre el hipotálamo y el nervio trigémino descrita como el tracto trigeminohipotalámico denota la importancia que tiene el hipotálamo en la modulación sensitiva y, sobre todo, nociceptiva a nivel central, por lo que, posiblemente mediante facilitación de estímulos dolorosos, una neurotransmisión anómala a nivel central podría condicionar la activación ipsolateral del sistema trigeminovascular y explicar el dolor de predominio retroorbital. A su vez, por la conexión entre el núcleo trigeminal y las astas dorsales cervicales, podría ocurrir la activación de áreas extratrigeminales que explicarían la presentación de dolor en zonas como es la occipitonucal. En estudios morfométricos y de flujo sanguíneo se ha encontrado aumento de densidad en la parte posterior del hipotálamo, la cual se activa durante los ataques de CR.⁵⁵ Esta región hipotalámica se reconoce por la producción de orexinas (neuropéptidos con función pleiotrópica), las cuales se ven involucradas en la inducción de la etapa de movimientos oculares rápidos (REM) durante el sueño.⁵² Los ataques de CR suelen ocurrir 90 min después de haber conciliado el sueño (aproximadamente en el primer ciclo REM), por lo que la disfunción a este nivel podría explicar la presentación circadiana de los ataques, pero esto es altamente especulativo. Determinaciones de hormonas durante los racimos han revelado la presencia de secreción anormal de corticotropina entre otros hallazgos controvertidos con respecto a la testosterona y la prolactina.⁴⁷ Puesto que la secreción de hormonas es un proceso sumamente controlado en lo que a tiempo

respecta, estas determinaciones revelan la alteración del reloj biológico durante los racimos, lo que podría facilitar el desencadenamiento de la CR. La secreción de melatonina disfuncional y los niveles anormales de su metabolito en la orina son características frecuentemente encontradas en la CR. El encargado de estipular el ritmo de secreción de melatonina por la glándula pineal es el núcleo supraóptico del hipotálamo, por lo que esto, aunado a las anomalías de la neurotransmisión orexigénica, podría en parte, explicar la preferencia nocturna de los ataques.

INTEGRACIÓN DE MECANISMOS

La CR es una patología compleja que tiene que ser preferentemente valorada como un síndrome hipotalámico en lugar de una simple cefalea, debido a la cantidad tan abrumadora de evidencia existente.⁵⁵ No obstante, los mecanismos que desencadenan los ataques no se han definido completamente (fig. 49-4). En un ataque de CR, el dolor corre a cargo de la activación del sistema trigeminovascular, y este, vía reflejo trigeminoparasimpático, causa la presencia de síntomas autonómicos. Cabe recalcar que los pacientes que sufren CR refieren el alcohol, la nitroglicerina y la histamina (todos agentes vasodilatadores) como desencadenantes de ataques, pero esto solo ocurre si se encuentran en un racimo. Esto sugiere que la disfunción central dentro de los racimos (hipotálamo) facilita un estado de propensión a desarrollar CR en lugar de simplemente activar los ataques, lo que denota lo complejo de su papel en la fisiopatología de la CR.^{47,49}

Cefaleas secundarias

La cefalea, como síntoma, puede ser indicativa de múltiples patologías subyacentes, incluso ser el único en ciertas

instancias. Entonces, ¿cómo explicar que la manifestación de múltiples entidades nosológicas con fisiopatologías sumamente distintas confluya en un síntoma común?

La condición de «secundario» en medicina nos habla de algo consecuente a o dependiente de otra patología, por lo que podemos definir a las cefaleas secundarias como todo dolor de cabeza consecuente a una patología que sea capaz de causarlo; esto queda reflejado en la relación temporal entre la aparición de la cefalea y la enfermedad que la condiciona o, en el caso de existir cefalea primaria subyacente, la exacerbación de la misma.^{2,56} Las cefaleas secundarias representan el 44% de todas las cefaleas que llegan a la consulta primaria, y el 5% de ellas son producto de un trastorno neurológico,⁵⁷ de ahí la importancia de identificar a este heterogéneo grupo de patologías capaces de evocar este síntoma tan común.

CEFALEA ATRIBUIDA A TRAUMATISMO

Existe una significativa cantidad de procesos patológicos que ocurren durante o justo después de un TCE o procesos traumáticos cervicales (como lesiones por latigazo). Cada uno de ellos contribuye a la fisiopatología de la cefalea atribuida a procesos traumáticos craneocervicales de manera diferente y se reflejan clínicamente como una cefalea primaria, más comúnmente CTT (85%), seguida de migraña (2,5%) y, esporádicamente, CR (< 1%). En el caso de las lesiones por latigazos puede surgir otro tipo de sintomatología, y a esta se le denomina «cefalea cervicogénica» (8%), la cual se caracteriza por dolor occipital que irradia a las regiones frontales estrictamente unilateral y se asocia a una limitada movilidad de cuello. El resto se puede reflejar como otras cefaleas (neuralgias, cefalea por presión intracraneal baja) o una combinación de ellas.^{58,59}

Un traumatismo causará lesiones en diferentes niveles. Fuera de la bóveda craneal, el daño a la piel, el músculo, los ligamentos y los vasos, entre otras estructuras vasculares, causará dolor referido. Dentro de la bóveda craneal, la cefalea puede producirse por irritación meníngea debida a sangrado o, en su defecto, activación del sistema trigeminovascular por trombosis (v. más adelante) y estimulación de estructuras nociceptivas intracraneales por variaciones en la presión intracraneal (edema cerebral o fuga de líquido cefalorraquídeo). Dentro del parénquima cerebral ocurren cambios neuroquímicos, como aumento extracelular de K^+ ; aumento intracelular de Na^+ , Ca^{2+} y Cl^- ; disminución general de Mg^{2+} ; liberación de glutamato; acumulación de serotonina; aumento de la actividad de NO, y aumento de opioides endógenos. Esto, aunado al daño axonal difuso por movimientos de tracción, provee un microambiente lo suficientemente alterado como para evocar DCP y desencadenar auras o dolor de tipo migraña.⁵⁸⁻⁶⁰ El comportamiento que esta cefalea tiene a largo plazo al comunicarse, paradójicamente, más casos de cefalea crónica en los pacientes que sufrieron traumatismo leve que en los que pasaron por un evento traumático grave, sugiere factores psicológicos

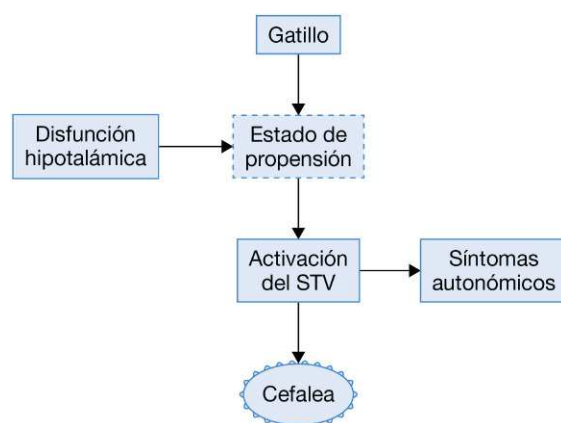


FIGURA 49-4

Integración de mecanismos fisiopatológicos en la cefalea en racimo (CR). Mediante un estado de propensión facilitado por disfunción hipotalámica, los desencadenantes, identificados por los pacientes que sufren CR, activan el sistema trigeminovascular (STV) y originan el dolor. A su vez, el STV se comunica con el sistema parasimpático mediante un arco reflejo, y este ocasiona los síntomas autonómicos comúnmente observados en la CR.

como posibles involucrados en la conversión a la cronicidad de la cefalea postraumática.

En el particular caso de la cefalea cervicogénica secundaria a lesión por latigazo, el movimiento de hiperextensión cervical seguido por hiperflexión en el momento de desacelerar bruscamente produce estrés mecánico en las estructuras cervicales ligamentosas, óseas, musculares y vasculares, todas capaces de producir dolor referido. El daño que ocurre en las articulaciones intervertebrales es de particular importancia debido a que condiciona la compresión de estructuras nerviosas (C2, C3), lo cual se traduce como un foco generador de dolor. La presencia de la lesión en dicha zona explica la limitada movilidad cervical de estos pacientes, y la activación nociceptiva del gran nervio occipital, más su confluencia central con el NCT, explica la cefalea.⁶¹

CEFALEA ATRIBUIDA A TRASTORNOS VASCULARES

El dolor de cabeza acompaña a múltiples afecciones vasculares, entre las cuales figuran infartos cerebrales isquémicos, hemorragias subaracnoideas, hematomas intracerebrales, malformaciones arteriovenosas (particularmente aneurismas), trombosis de senos venosos, disecciones arteriales (carotídea y vertebral) y arteritis.

El **infarto cerebral isquémico** produce cefalea en el 8-34% de los casos, la cual rara vez se aprecia debido a los síntomas neurológicos tan prominentes que caracterizan a este evento vascular cerebral.⁶² El dolor tiende a ser sumamente variable tanto en su intensidad como en su presentación, y carece de correlación con la gravedad del infarto, por lo que no es posible describir una constante en estos casos. Se ha propuesto que los cambios hemodinámicos intracerebrales anormales son percibidos por el sistema trigeminovascular ocasionando su despolarización y causando sensación de dolor con vasodilatación de la circulación contigua.^{62,63} A su vez, el edema cerebral subsecuente, dependiendo de su gravedad, podrá desplazar estructuras nociceptivas intracraneales y producir dolor de esta manera.⁶²

La **hemorragia subaracnoidea** es el ejemplo más claro de una entidad nosológica grave donde la cefalea puede ser la única manifestación clínica. En estos casos, el dolor de cabeza (presente hasta en un 95% de los casos) tiende a ser sumamente grave, de origen abrupto y referido por el paciente como el peor dolor de cabeza de su vida. Usualmente existen fenómenos asociados, como alteraciones en el estado de conciencia, vómito, fonofobia, fotofobia y rigidez de cuello. El mecanismo de producción inicial de este dolor es la distensión, la distorsión y el estiramiento de vasos sanguíneos locales y aracnoides adyacente,⁶⁴ con subsecuente activación del STV e irritación de aferencias nociceptivas por contacto con la sangre, lo cual se evidencia en el aumento de la síntesis de sustancia P y NKA,⁶⁵ y liberación de CGRP.⁶⁴ A su vez, la sangre ocasiona una reacción inflamatoria aseptica caracterizada por la presencia de polimorfonucleares,

seguidos de monocitos y linfocitos, lo cual puede, vía liberación de citosinas inflamatorias, perpetuar el dolor.

En el caso de los **aneurismas** (dilataciones anormales de vasos sanguíneos), cuya presencia estimada en la población general es del 7%, la cefalea solo se presenta en caso de microhemorragias, disecciones o dilatación. Estas manifestaciones dolorosas de cambios morfológicos del aneurisma se conocen como «cefaleas centinela», caracterizadas por dolor ipsolateral a la locación del aneurisma en la región retroorbitaria, frontal u occipital, y preceden a la ruptura del mismo hasta en un 50% de los casos.⁶⁴

La cefalea es el síntoma más común en la **trombosis** de los senos venosos cerebrales (presente en un 90% de los casos), y se caracteriza por ser unilateral, de inicio progresivo y acompañada de déficits neurológicos focales, crisis convulsivas y signos de elevación de presión intracraneal (papiledema, diplopía, alteración del estado de la alerta). La manera propuesta para la generación de este dolor es mediante el desplazamiento de estructuras nociceptivas secundarias al aumento de presión intracraneal ocasionado por estancamiento sanguíneo e interferencia en la dinámica del líquido cefalorraquídeo por la misma trombosis.⁶⁶

Las **disecciones arteriales** son un fenómeno relativamente raro que consiste en la entrada de sangre por debajo de la íntima vascular en las arterias carótida y vertebral. La inervación de estos vasos sanguíneos por los segmentos cervicales superiores explica el dolor referido que se presenta en esta patología. En el caso de la arteria carótida, la cefalea será ipsolateral a la lesión, y de predominio facial y craneal, mientras que en las disecciones de la arteria vertebral el dolor se referirá al cuello y, por la convergencia de las astas dorsales cervicales con el núcleo trigeminal, a la parte frontal del cráneo. La manera en la que se produce el dolor es atribuible a la distensión brusca condicionada por la disección.⁶⁷

La inflamación de los vasos sanguíneos (**arteritis**) forma parte de un grupo heterogéneo de enfermedades reumáticas, entre las cuales figuran la arteritis de células gigantes, la angeítis primaria del SNC, el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad de Behçet y la arteritis de Takayasu, entre otras. Cada una tiene un patrón histopatológico distinto, manifestaciones sistémicas variadas y cefalea de características distintas, por lo que un análisis fisiopatológico de cada una está fuera del alcance de este texto. Sin embargo, todas comparten la presencia de un proceso inflamatorio que ocurre en las diferentes capas del vaso sanguíneo craneal, lo cual es burdamente traducible a cefalea por activación de las aferencias nociceptivas presentes en el mismo.

CEFALEA ATRIBUIDA A TRASTORNOS INTRACRANEALES NO VASCULARES

Los trastornos intracraneales no vasculares capaces de causar cefalea, así como los mecanismos de generación propuestos respectivos, se resumen en la [tabla 49-1](#).

TABLA 49-1 Mecanismos fisiopatológicos en la cefalea inducida por trastornos intracraneales no vasculares

Clasificación Internacional de las Cefaleas	Patologías o procesos	Mecanismos propuestos
Atribuida a PIC elevada	Hipertensión IC idiopática	Distensión venosa cerebral
Atribuida a PIC disminuida	Hidrocefalia de alta presión	Irritación meníngea por PIC elevada ⁶⁸
	Punción lumbar	Tracción de estructuras de anclaje (senos sagitales y venas tributarias)
	Fuga de LCR espontánea	Dilatación venosa compensatoria ⁶⁹
	Fístula de LCR	Procesos inflamatorios en estructuras nociceptivas
Atribuida a enfermedad inflamatoria no infecciosa	Neurosarcoidosis	Afectación de pares craneales (neurosarcoidosis)
	Meningitis aséptica	Aumento de la PIC por lesiones pseudoneoplásicas (neurosarcoidosis)
	Hipofisitis linfocitaria	Desplazamiento de estructuras nociceptivas (neurosarcoidosis e hipofisitis linfocitaria) ⁷⁰
	Otras	Desplazamiento de estructuras nociceptivas
Neoplasia intracraneal	Tumores metastásicos, glioma, meningioma, astrocitoma, ependimoma, gliomatosis cerebral, meduloblastoma	Inflamación en zonas adyacentes al tumor
	Tumor de plexos coroideos	Aumento de la PIC
	Adenoma hipofisario	Expresión anómala de receptores en estructuras nociceptivas adyacentes al tumor (tumores hipotalámicos o hipofisarios)
	Craneofaringioma	Irritación de estructuras nociceptivas por sustancias tumorales (craneofaringioma, quistes dermoides y epidermoides) ⁷¹
	Hemangioblastoma	
	Neurinoma, schwannoma	
	Tumores dermoides y epidermoides	
Atribuida a inyección intratecal	Anestesia	Cambios en el volumen del LCR y, por ende, en la PIC
	Administración de fármacos	Reacción tóxica propia de la sustancia que se esté administrando, reflejada como inflamación meníngea ⁷⁰
	Administración de medio de contraste	
Atribuida a crisis convulsiva epiléptica	Jaqueca epiléptica	Disminución del umbral del foco epileptogénico por DCP en el caso de migraña
	Cefalea postictal	Activación del STV por descarga eléctrica ⁷⁰⁻⁷³
Atribuida a malformación Arnold-Chiari de tipo I	Malformación de Arnold-Chiari de tipo I	Impacto de las amígdalas cerebelosas en el foramen magno con subsecuente tracción de estructuras nociceptivas en momentos de esfuerzo (tos, maniobra de Valsalva) secundario a una disociación de presiones entre las cavidades intracraneal e intraespinal ⁷⁰
Síndrome de cefalea y déficit neurológico transitorio con linfocitosis en el LCR	Síndrome de cefalea y déficit neurológico transitorio con linfocitosis en el LCR (pseudomigraña con pleocitosis)	Variante rara de migraña con aura (DCP)
		Posible proceso reactivo a infección o autoinmunidad ⁷⁴
Atribuida a otro trastorno intracraneal no vascular	Otros	Otros

DCP, depresión cortical propagada; IC, intracraneal; LCR, líquido cefalorraquídeo; PIC, presión intracraneal; STV, sistema trigeminovascular. Tomado de Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia 2013;33[9]:629-808. Copyright 2013 by International Headache Society. Publicado con permiso de SAGE Publications, Ltd.

CEFALEA ATRIBUIDA AL CONSUMO O A LA ABSTINENCIA DE SUSTANCIAS

Ya sea por susceptibilidad o por exposición prolongada, el atribuir dolor de cabeza a la ingesta o exposición a ciertas sustancias, particularmente medicamentos, es un fenómeno que resulta familiar a la mayoría de las personas. La Sociedad Internacional de Cefaleas postula cuatro grandes categorías con respecto a las cefaleas inducidas por sustancias: 1) por exposición aguda o tardía; 2) por sobreuso de medicamentos; 3) por uso crónico

de medicamentos, y 4) por abstinencia de la sustancia o medicamento.

La cefalea por exposición aguda a medicamentos tiende a ser clínicamente bilateral, de predominio frontotemporal, pulsátil y agravada por la actividad; sin embargo, hay excepciones, como en el caso de monóxido de carbono, cuya presentación es dependiente de la exposición. Los mecanismos que ocasionan la cefalea varían de sustancia a sustancia, teniendo que ver la mayoría con la vasomodulación intracraneal,^{75,76} así como la presencia de NO elevado

en todos los ataques de cefaleas primarias⁷⁵ (la activación de guanilato ciclasa soluble es la vía común de estas sustancias). Se ha postulado que la señalización mediada por monofosfato de guanosina cíclico es la posible responsable de la generación del dolor.⁷⁵⁻⁷⁸ En el caso de monóxido de carbono, los cambios hipóxicos que sufre el cerebro tanto por la presencia elevada de carboxihemoglobina como por la disfunción mitocondrial ocasionan extravasación capilar, secuestro linfocitario y apoptosis, fenómenos que especulativamente podrían activar el sistema trigemino-vascular.⁷⁹ A su vez, la vasodilatación secundaria a la hipoxia puede elucidar cefalea, como se ve en fumadores crónicos.⁸⁰ Es común escuchar que sustancias encontradas en el chocolate o en bebidas endulzadas artificialmente (tiramina, acesulfamo) ocasionan cefalea. Sin embargo, esto posee un carácter anecdótico, debido a la carencia de evidencia suficiente.² El glutamato monosódico, por otra parte, es capaz de elucidar síntomas sistémicos, como sensación intratorácica de calor, sensación compresiva en el pecho y la cara, malestar abdominal y cefalea, atribuible esta a la vasoconstricción⁷⁷ (vista en la administración de grandes dosis de glutamato monosódico) o a neurotransmisión mediada por NO, fenómeno observado en la SC ocurrida en las cefaleas primarias.^{14,75,77} La cocaína es capaz de provocar dolor de cabeza por la vasoconstricción tan grave ocasionada por su efecto inhibidor en la recaptación de NA y, en caso de que la vasoconstricción sea lo suficientemente prologada, se puede acompañar de síntomas sugestivos de ataque isquémico transitorio e incluso de infarto isquémico.⁷⁷ El particular caso de la cefalea atribuida por alcohol es divisible en la presentación aguda (justo después de su ingesta) y la tardía (una vez eliminado del sistema, conocida como «resaca»). La cefalea aguda la ocasionan la pérdida de la autorregulación cerebral y la disminución del recambio serotoninérgico. El dolor de cabeza característico de la resaca es atribuible a metabolitos del alcohol aún persistentes en el sistema y desequilibrio en el estado redox celular (relación entre sustancias oxidadas y sustancias reducidas, p. ej., NADP⁺/NADPH).⁷⁷ Esta es solo una pequeña muestra de las sustancias capaces de provocar cefalea. Existen muchas sustancias capaces de inducir cefalea (yodo, cobre, queroseno, alcohol metílico, plomo o bromato, por mencionar algunas).

Un fenómeno comúnmente visto en los pacientes que sufren de cefaleas primarias es el sobreuso (más de 10-15 dosis por mes) de medicamentos utilizados para abortar un ataque de cefalea (ergotamínicos, triptanos, AINE, opiáceos, barbitúricos, caféina y combinaciones), lo cual ocasiona dolor de cabeza crónico de características similares a la CTT (excepto en el caso de los triptanos, donde el dolor tiende a simular una migraña). Esto se conoce como «cefalea por sobreuso de medicamentos».^{81,82} Al parecer, por la propensión a desarrollar cefalea observada en pacientes que sufren de este síntoma de manera primaria, el sobreuso de medicamentos ocasiona disfunción en la integración nociceptiva, reflejado por pérdida de receptores a nivel del NCT; disminución en los niveles de endocannabinoides, opioides endógenos y endorfinas;

disfunción serotoninérgica por baja producción de la neurotransmisión en el núcleo dorsal del rafe, y regulación a la alza del receptor pronociceptivo 5-HT_{2A}.^{81,82} La suspensión del agente usado en exceso y una correcta educación del paciente, preferencialmente, con apoyo psicológico, son la conducta terapéutica correcta.^{81,82}

CEFALEA ATRIBUIDA A INFECCIÓN

La presencia de un proceso infeccioso intracraneal o sistémico es capaz de evocar cefalea de características variables dependiendo del agente causal. Las infecciones intracraneales (meningitis, meningoencefalitis, encefalitis, cerebritis, absceso cerebral y empiema subdural) se acompañan de dolor de cabeza, generalmente pulsátil, difuso, asociado a fotofobia, fonofobia, malestar general, vómito, alteración de la alerta y meningismo. Este se produce: 1) activación directa de aferencias nociceptivas de vasos sanguíneos, con subsecuente liberación de neuropéptidos; 2) producción y liberación de sustancias tóxicas (H₂O₂, toxinas perforantes, ácido lipoteicoico, lipopolisacáridos, entre otros); 3) extravasación leucocitaria creando reacciones inflamatorias locales, y 4) distensión meníngea causada por edema.

No se ha encontrado un mecanismo de producción de cefalea aplicable a todas las infecciones sistémicas. Sin embargo, se propone que la cascada de interleucinas, mediante la producción de mediadores (prostaglandinas, NO, citosinas, etc.), es la responsable del dolor.⁸³

La cefalea en el paciente infectado con el VIH requiere la discriminación entre el dolor ocasionado por el mismo virus o el ocasionado por un patógeno superpuesto debido a la inmunosupresión inherente de esta patología. La cefalea ocasionada por el virus tiene características similares a la CTT y es, especulativamente, producto de la activación glial y astrocitaria, así como un proceso meníngeo aséptico.⁸³

CEFALEA ATRIBUIDA A TRASTORNO DE LA HOMEOSTASIS Y TRASTORNOS DE ESTRUCTURAS CRANEALES Y CERVICALES

Los mecanismos encargados de producir cefalea en trastornos de la homeostasis y del cráneo, el cuello, los ojos, los oídos, la nariz, los senos paranasales, la boca u otras estructuras faciales se resumen en las [tablas 49-2 y 49-3](#).

CEFALEA ATRIBUIDA A TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS

La ausencia de literatura que trate las conexiones entre las cefaleas y los trastornos psiquiátricos no permite definir un mecanismo concreto que explique satisfactoriamente la relación entre ellos.⁹² Las pocas especulaciones se centran en las estructuras cerebrales encargadas de procesar los aspectos afectivos del dolor, así como en la neurotransmisión utilizada, particularmente la serotoninérgica, debido a que su disfunción ocurre tanto en las cefaleas primarias como en los trastornos psiquiátricos.^{92,93}

TABLA 49-2 Mecanismos fisiopatológicos en la cefalea inducida por trastornos de la homeostasis

Clasificación Internacional de las Cefaleas	Patologías o procesos	Mecanismos propuestos
Atribuida a hipoxia o hipercapnia	Ascenso a gran altitud Buceo Apnea del sueño Intoxicación por CO ₂	Edema cerebral vasogénico de gravedad variable ^{84,85} Vasodilatación con subsecuente aumento de la PIC ⁸⁴
Atribuida a diálisis	Hemodiálisis Diálisis peritoneal	Desequilibrios hidroelectrolíticos Alteraciones en los niveles de serotonina Alteraciones en los niveles de urea y aldosterona ⁸⁴
Atribuida a hipertensión arterial	Feocromocitoma Crisis hipertensiva Encefalopatía hipertensiva Preeclampsia Eclampsia Administración de agentes vasopresores	Vasoconstricción grave Regulación autonómica alterada que origina edema cerebral por aumento de permeabilidad capilar ⁸⁴ Vasoespasmo y formación de microtrombos (preeclampsia y eclampsia) ⁸⁴
Atribuida a hipotiroidismo	Hipotiroidismo	Estado pronociceptivo por disminución de adenosina a nivel central ⁸⁶
Atribuida a ayuno	Ayuno	Vasodilatación causada por hipoglucemia Pérdida de antinocicepción noradrenérgica por abstinencia de cafeína ⁸⁷
Cefalalgia cardíaca	Infarto agudo de miocardio	Convergencia de fibras simpáticas o vagales a nivel del núcleo caudal trigeminal Aumento de la PIC por impedimento de retorno venoso al corazón durante el infarto Efectos de serotonina, bradicinina, histamina y SP como mediadores de dolor isquémico ⁸⁴
Cefalea crónica postrastorno de la homeostasis	Cualquiera de los anteriores	Desconocido

CO₂, dióxido de carbono; PIC, presión intracraneal; SP, sustancia P. Tomado de Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). *The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version)*. Cephalalgia 2013;33[9]:629-808. Copyright 2013 by International Headache Society. Publicado con permiso de SAGE Publications, Ltd.

TABLA 49-3 Mecanismos fisiopatológicos en la cefalea o el dolor facial atribuidos a trastornos del cráneo, el cuello, los ojos, los oídos, la nariz, los senos paranasales, la boca u otras estructuras faciales

Clasificación Internacional de las Cefaleas	Patologías o procesos	Mecanismos propuestos
Atribuidos a trastorno de la bóveda craneal	Mieloma múltiple Enfermedad de Paget	Irritación del periostio por actividad osteoclástica ⁸⁸ Distorsión ósea que causa tracción de los nervios cervicales y alteración en la dinámica del LCR ⁸⁸ Reacción inflamatoria en el periostio ⁸⁸
Atribuidos a trastorno del cuello	Osteomielitis Petrositis Mastoiditis Cefalea cervicogénica Tendinitis retrofaringea Distonía craneocervical Anomalías morfológicas Neoplasia, artritis reumatoide Espondilitis anquilosante Osteomielitis, entre otras	Disrupción de las estructuras nociceptivas cervicales (articulaciones, anillos fibrosos, ligamentos, periostio, músculos, etc.) invadidas por los segmentos C2-C4 y que convergen desde dichas astas dorsales con el núcleo caudal trigeminal ⁸⁸
Atribuidos a trastorno ocular	Glaucoma Defectos refractivos Heterotopias o heteroforias (defectos oculares reflejados clínicamente en la diplopía) Procesos inflamatorios oculares Otros (queratoconjuntivitis seca, síndrome ocular isquémico, neuritis óptica, entre otros)	Aumento de la PIO Liberación de mediadores pronociceptivos Espasmo del músculo ciliar Hipoxia del segmento anterior ocular ⁸⁹ Esfuerzo innecesario de los músculos extraoculares y ciliar ⁸⁹ Inflamación de las estructuras nociceptivas del globo (córnea, esclera particularmente) ⁸⁹ Erosión corneal o conjuntival Isquemia generalizada ocular ⁸⁹ Otros

(Continúa)

TABLA 49-3 Mecanismos fisiopatológicos en la cefalea o el dolor facial atribuidos a trastornos del cráneo, el cuello, los ojos, los oídos, la nariz, los senos paranasales, la boca u otras estructuras faciales (cont.)

Clasificación Internacional de las Cefaleas	Patologías o procesos	Mecanismos propuestos
Atribuidos a trastorno de los oídos	Trauma Otitis externa Otitis media Petrositis Mastoiditis Neoplasia	Anomalía estructural o inflamatoria del pabellón auricular, el canal auditivo, el oído medio, la mastoides, el seno de la porción petrosa del temporal, y el oído interno Compresión de raíces nerviosas en el ángulo cerebelopontino (neoplasia) ⁹⁰
Atribuidos a rinosinusitis	Desviación del tabique nasal Hematoma septal Rinosinusitis inflamatoria Rinitis (alérgica, vasomotora o atrófica), sinusitis	Inflamación, irritación o compresión de la mucosa nasal o los senos paranasales ⁹⁰
Atribuidos a trastorno de dientes, mandíbula y estructuras relacionadas	Pulpitis Periodontitis Ruptura dental	Inflamación o alteración mecánica de las estructuras dentales ⁹¹
Atribuidos a trastorno temporomandibular	Trastorno temporomandibular	Daño mecánico o inflamatorio a la articulación temporomandibular PGM y sensibilización nociceptiva en los músculos masticatorios ⁹¹

LGR, líquido cefalorraquídeo; PGM, punto gatillo miofascial; PIO, presión intraocular. Tomado de Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). *The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version)*. Cephalalgia 2013;33[9]:629-808. Copyright 2013 by International Headache Society. Publicado con permiso de SAGE Publications, Ltd.

NEURALGIAS CRANEALES Y CAUSAS CENTRALES DE DOLOR FACIAL

570

La extensa lista de entidades que ocasionan dolor facial excede el propósito de este texto, por lo que solo se tratará la NT debido a su relativamente común presentación y lo ilustrativo de su fisiopatología.

La NT es una condición de dolor crónico que tiene una incidencia comunicada de entre 4 y 26,8 personas por cada 100.000, y es la forma más común de dolor facial diagnosticada en la población general.^{94,95} Sus ataques son episodios estereotipados de dolor corto (de pocos segundos hasta 2 min), de inicio y finalización abrupta y que siguen la distribución de una o más ramas del trigémino, y la maxilar (V2) y la mandibular (V3) son las más comúnmente afectadas. El dolor se describe como agudo, superficial, punzante, intenso y/o en forma de electrochoque, y lo desencadena una estimulación trivial, como lavarse, afeitarse, comer, hablar, fumar, cepillarse los dientes e incluso de manera espontánea.² La zona perioral se identifica como la mayor precipitante de paroxismos en caso de ser estimulada, lo que se correlaciona con la fisiopatología, debido a la gran cantidad de receptores que ahí se encuentran (v. más adelante).⁹⁵ Una vez finalizado el ataque, sobreviene un período refractario variable que permite al paciente descansar entre los agónicos episodios, los cuales suelen presentarse por períodos (similar a lo que ocurre en las cefalalgias autonómicas trigeminales). Hay que notar que estos períodos suelen volverse más comunes conforme avanza la edad en la NT.⁹⁴⁻⁹⁶

En su forma clásica, la NT se ha atribuido a la compresión de la raíz trigeminal por vasos tortuosos, particularmente

la arteria cerebelosa superior. No obstante, venas anastomóticas pueden causar compresión similar.^{95,97} La disrupción que esta compresión causa en la raíz trigeminal se ha evidenciado histopatológicamente como zonas de desmielinización (zonas con conformación anormal de mielina), desmielinización (zonas sin mielina), depósito de colágeno, pérdida de la arquitectura normal con axones desnudos superpuestos y pérdida axonal.⁹⁷ La relevancia que estos cambios morfológicos tienen en la producción de los ataques se ha estipulado en la hipótesis de ignición propuesta por Devor en los años noventa. Esta nos habla de una serie de fenómenos divididos en: 1) activación; 2) amplificación, y 3) cese, los cuales explican el característico dolor en la NT, así como su presentación cíclica. En condiciones normales, las neuronas sensitivas carecen de actividad eléctrica espontánea y tienen un rol meramente conductivo. Sin embargo, cuando sufren daño (pérdida de la arquitectura y pérdida axonal), se vuelven hiperexcitables y exhiben pequeños períodos de actividad autónoma. Esta autonomía se manifiesta tanto en neuronas sensitivas activas que ocasionan disestesias (descritas por algunos pacientes) como en neuronas silentes, las cuales quedan con un umbral de despolarización sumamente sensible. Estas neuronas silentes, al ser activadas (p. ej., roce ligero, cepillado, etc.), comienzan una despolarización espontánea sostenida que dura de segundos a minutos, fenómeno denominado «posdescarga neuronal» (*neuronal after discharge*).^{94,97} A su vez, la posdescarga recluta neuronas adyacentes cuyo umbral oscilatorio (umbral de despolarización característico de neuronas sensitivas) ha sido disminuido por cambios patológicos de la membrana hasta llegar al paroxismo doloroso percibido en la NT.^{94,97} Cabe recalcar que estas neuronas dañadas despolarizan en

una frecuencia que oscila entre 50 y 60 Hz (sumamente rápida), lo que da la sensación de tipo electrochoque muchas veces referida por los pacientes.⁹⁷ La manera en la que la posdescarga se amplifica para llegar de un simple roce al dolor tan grave percibido en la NT es mediante comunicación cruzada entre neuronas, la cual se divide en: 1) transmisión efáptica, y 2) posdescarga cruzada. La transmisión efáptica es una comunicación interneuronal no sináptica (independiente de neurotransmisor) exclusiva del SNC. Sin embargo, debido a la presencia patológica de superposición axonal en la raíz trigeminal por pérdida de mielina en la NT, esta condiciona que estímulos que normalmente serían inocuos (fibras A- β) se comuniquen con fibras nociceptivas (A- δ y C) y condicionen dolor en caso de que alguna de estas reaccione en forma de posdescarga neuronal. La posdescarga cruzada es un fenómeno que ocurre en ganglios sensitivos en presencia de daño donde un estímulo ocasiona la liberación de neurotransmisores y K^+ , que, moviéndose por difusión, aumentan la excitabilidad de neuronas adyacentes, lo que facilita el desencadenamiento de un paroxismo por transmisión efáptica.⁹⁴ La manera en la que el paroxismo se termina (cese) se debe a la entrada de Ca^{2+} , que ocurre durante la descarga, lo que condiciona la apertura de canales de K^+ activados por Ca^{2+} , salida de K^+ y así la hiperpolarización neuronal que explica el período refractario entre ataques. Los períodos de remisión pueden atribuirse a procesos de remielinización en la raíz trigeminal.⁹⁴

Un aspecto sumamente interesante de la teoría de ignición es su aplicabilidad a la NT sintomática en todos los casos que produzcan daño histopatológico, como el notificado por Devor et al.,⁹⁷ esto es, casos de NT sintomática a compresión tumoral y a esclerosis múltiple. A su vez, otras neuralgias craneales, como la del glossofaríngeo, pueden explicarse por esta teoría.

RESUMEN

La cefalea es tanto un síntoma como una entidad nosológica aislada y, para su estudio, se divide en tres grandes categorías por la Asociación Internacional de Dolor de Cabeza: 1) las cefaleas primarias; como la migraña y la cefalea tensional; 2) las cefaleas secundarias, como las causadas por trauma o malformaciones vasculares, y 3) las neuralgias craneales, dolor facial central y primario y otras cefaleas, representadas por la NT.

Se puede entender el sistema trigeminovascular como la relación anatómica y funcional entre los tejidos vasculares y meníngeos, las aferencias trigeminales y las conexiones que estas tienen con el tallo encefálico. En los trabajos de Ray y Wolff, los estímulos dolorosos aplicados a las estructuras nociceptivas intracraneales fueron de tres índoles: químico, eléctrico y mecánico, por lo que cualquier alteración que provoque una estimulación similar evocará cefalea. Supongamos el caso de un TCE: el desplazamiento mecánico del parénquima cerebral dentro de la bóveda craneal de manera brusca conllevará, dentro de muchas otras alteraciones, la tracción de la vasculatura

cerebral, lo que causará cefalea de manera aguda por estimulación directa de las aferencias trigeminales, mientras que los posibles cambios inflamatorios subsecuentes podrán, en menor o mayor medida, perpetuar este dolor.

El estado donde la respuesta de las neuronas aferentes nociceptivas a los estímulos dolorosos está aumentada define la SP.¹⁰ La presencia del umbral de dolor reducido en las meninges por contacto con citocinas inflamatorias (histamina, bradicinina, serotonina, PGE_2 , protones), así como en las arterias piales (p. ej., arteria cerebral media), causa que estímulos mecánicos que normalmente no serían dolorosos (p. ej., tos, movimiento, flujo sanguíneo pulsátil) se vuelvan sumamente molestos en ciertas cefaleas, como la causada por meningitis e incluso la migraña.

La hiperexcitabilidad de las neuronas de segundo orden encontradas en las astas dorsales de la médula espinal y en el complejo trigeminal define a la SC. La persistencia de estímulos nociceptivos en las neuronas de primer orden causa la modulación y modificación de estas vías centrales (neuronas de segundo orden), y estos cambios son mediados principalmente por receptores de glutamato y flujo de Ca^{2+} . El NO, el cual se produce en el SNC en respuesta a la conducción glutamatérgica, vía receptores ionotrópicos NMDA, se ha postulado como el responsable del mantenimiento de la SC. Este fenómeno se ve involucrado en la CTT crónica como perpetuador, mas no como la causa principal del dolor.

La presencia de una regulación cortical anormal e incapaz de una correcta habituación a las aferencias recibidas día a día parece ser una constante en los pacientes que sufren migraña. Interictalmente, se ha evidenciado la presencia de mayor sensibilidad a estímulos visuales y auditivos en la corteza cerebral de estos pacientes y, si la estimulación es lo suficientemente prolongada, puede desencadenar el ataque migrañoso.

El núcleo gris periacueductal, como parte del sistema descendente de modulación nociceptiva, está encargado de inhibir los impulsos dolorosos. Basándose en los hallazgos obtenidos en monitorizaciones de flujo sanguíneo cerebral durante ataques de migraña, donde claramente se observa la activación de dicho núcleo, más el núcleo dorsal del rafe y el *locus coeruleus*, la posibilidad de que la migraña se desencadene directamente por el tallo encefálico ha surgido como opción. Esta hipótesis señala al SNC del paciente como incapaz de interpretar de manera correcta los estímulos que a él llegan por disfunción en este sistema.

La evidencia obtenida con la intención de explicar la fisiopatología de la migraña señala a esta como una entidad de comportamiento hereditario complejo, donde la suma de múltiples disfunciones sensitivas (tanto aferenciales como de integración y procesamiento) culmina en la expresión de una cefalea incapacitante. El aura que en ocasiones precede a la migraña se explica por el fenómeno de locus, mientras que la cefalea es atribuible a la activación del STV. La DCP por sí misma puede causar la activación del STV por modificación del microambiente neuronal.

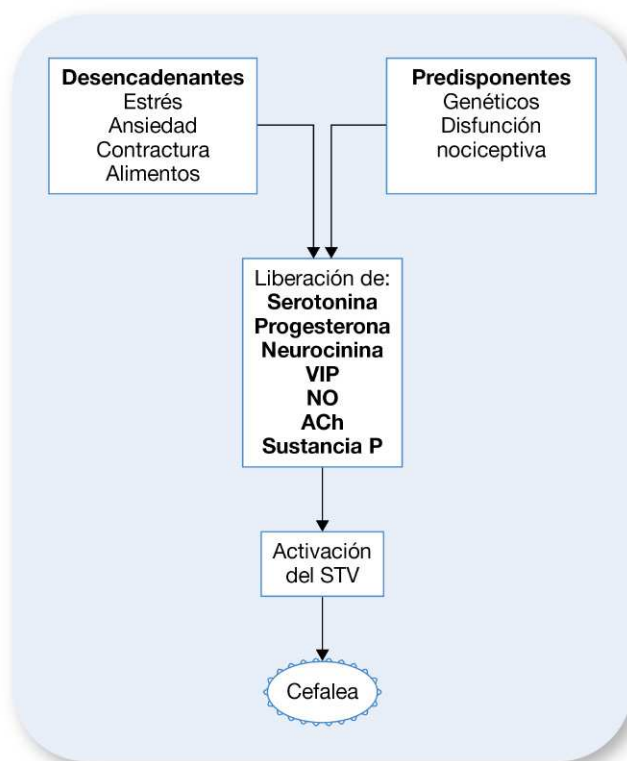
CASO CLÍNICO

Se trata de una mujer de 20 años que acude a consulta por cefalea de 4 meses de evolución de tipo pulsátil e intenso, generalmente en la región temporal derecha, aunque algunas veces se localiza en la región temporal izquierda y se inicia casi siempre por la mañana. Después de algunas horas, el dolor pierde su carácter pulsátil y se generaliza a toda la cabeza, pero continúa intenso. La paciente experimenta náuseas, muchas veces vomita, le molesta el ruido y la luz. Este dolor dura entre 4 y 6 h, se presenta a intervalos entre 7 y 15 días y se alivia después de vomitar.

Los pacientes con cefaleas poco intensas toman algún analgésico para aliviarse y van poco al médico, pero los que padecen cefalea de inicio súbito e intenso van al médico y pueden tener un problema grave, que puede ser

una hemorragia intracraneal, una meningitis, un absceso cerebral, un glaucoma agudo, una sinusitis supurada aguda, una enfermedad febril, etc.

Es muy frecuente achacar las cefaleas a hipertensión leve, esfuerzo ocular y problemas en la dentadura, sin que esto sea cierto. Debe llamar la atención cuando un paciente de más de 60 años presenta cefaleas intensas durante varios días o semanas (polimialgia reumática o arteritis temporal), preocuparse con un paciente con cefaleas de comienzo reciente, que empeora progresivamente y se asocia a vómitos matinales (hipertensión intracraneal), y con cualquier paciente que presente anomalías neurológicas, de origen reciente, asociadas a la cefalea, como es el caso de la diplopía.



MAPA CONCEPTUAL

Fisiopatología general de las cefaleas.

Bibliografía

1. Stovner LJ, Hagen K, Jensen R, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia* 2007;27(3):193-210.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society. 2nd edition The International Classification of Headache Disorders, 24. *Cephalalgia*; 2004. 1-160.
3. Ray BS, Wolff HG. Experimental studies on headache. Pain sensitive structures of the head and their significance in headache. *Arch Surg* 1940;41:813-56.
4. Kemplay S, Webster KE. A quantitative study of the projections of the gracile, cuneate and trigeminal nuclei and of the medullary reticular formation to the thalamus in the rat. *Neuroscience* 1989;32(1):153-67.
5. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia A, White LE, eds. *Neuroscience*. Sunderland: Sinauer Associates; 2012.
6. Edvinsson L, Goadsby PJ. Neuropeptides in headache. *Eur J Neurol* 1998;5:329-41.
7. Arbab MAR, Wiklund L, Svendgaard NA. Origin and distribution of cerebral vascular innervation from superior cervical, trigeminal and spinal ganglia investigated with retrograde and anterograde WGA-HRP tracing in the rat. *Neuroscience* 1986;19: 695-708.
8. Edvinsson L, Ekman R, Jansen I, Ottosson A, Uddman R. Peptide-containing nerve fibers in human cerebral arteries: immunohistochemical study.

- cytochemistry, radioimmunoassay, and in vitro pharmacology. *Annals of Neurology* 1987;21:431-7.
9. Gibbins IL, Brayden JE, Bevan JA. Perivascular nerves with immunoreactivity to vasoactive intestinal polypeptide in cephalic arteries of the cat: Distribution, possible origins and functional implications. *Neuroscience* 1984;13:1327-46.
10. Kelman L. The biological basis of headache. *Expert Rev. Neurother* 2011;11(3):363-78.
11. Strassman AM, Raymond SA, Burstein R. Sensitization of meningeal sensory neurons and the origin of headaches. *Nature* 1996;384:560-4.
12. Olesen J, Burstein R, Ashina M, Tfelt-Hansen P. Origin of pain in migraine: evidence for peripheral sensitization. *Lancet Neurol* 2009;8:679-90.
13. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal Plasticity: Increasing the Gain in Pain. *Science* 2000;288:1765-8.
14. Ashina M. Neurobiology of chronic tension-type headache. *Cephalalgia* 2004;24:161-72.
15. Pietrobon D, Striessnig J. Neurobiology of migraine. *Nat Rev Neurosci* 2003;4:386-98.
16. Wieseler-Frank J, Maier SE, Watkins LR. Glial Activation and Pathological Pain. *Neurochem* 2004;45:389-95.
17. Aurora SK, Nagesh V. Pathophysiology of migraine. *Handb Clin Neurol* 2011;97:267-73.
18. Goadsby PJ. Pathophysiology of migraine. *Neurol Clin* 2009;27:335-60.
19. Evans RW. Migraine: A question and answer review. *Med Clin Am* 2009;93:245-62.
20. Foroozan R, Cutrer FM. Transient neurologic dysfunction in migraine. *Neurol Clin* 2009;27:361-78.
21. Lashley KS. Patterns of cerebral integration indicated by the scotomas of migraine. *Arch Neuropsych* 1941;46:331-9.
22. Tfelt-Hansen PC. History of migraine with aura and cortical spreading depression from 1941 and onwards. *Cephalalgia* 2010;30:780-92.
23. Leao AAP. Spreading depression of activity in the Cerebral cortex. *Neurophysiol* 1944;7:359-60.
24. Ayata C. Cortical spreading depression triggers migraine attack: pro. *Headache* 2010;50:725-30.
25. Dalkara T, Nozari A, Moskowitz MA. Migraine aura pathophysiology: The role of blood vessels and microembolisation. *Lancet Neurol* 2010;9:309-17.
26. Kelman L. The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia* 2007;27:394-402.
27. Chakravarty A. How triggers trigger acute migraine attacks: A Hypothesis. *Med Hypotheses* 2010;74:750-3.
28. Waeber C, Moskowitz MA. Migraine as an inflammatory disorder. *Neurology* 2005;50:S9-S15.
29. Levy D. Migraine Pain and nociceptor activation-where do we stand? *Headache* 2010;50:909-16.
30. Levy D. Migraine Pain, Meningeal inflammation and mast cells. *Curr Pain Headache Rep* 2009;13:237-40.
31. Levy D, Burstein R, Kainz V, Jabukowski M, Strassman AM. Mast cell degranulation activates a pain pathway underlying migraine headache. *Pain* 2007;130:166-76.
32. Pietrobon D, Moskowitz MA. Pathophysiology of migraine. *Annu Rev Physiol* 2013;75:365-91.
33. Woods RP, Iacoboni M, Mazzotta JC. Brief Report: Bilateral Spreading Cerebral Hypoperfusion During Spontaneous Migraine Headache. *N Eng J Med* 1994;331:1689-92.
34. Charles A. Does Cortical Spreading Depression Initiate a Migraine Attack? Maybe Not. *Headache* 2010;50:731-3.
35. Goadsby PJ. All That is Obvious is not Clear: What is the Origin of Throbbing Pain in Migraine. *Pain* 2013;154:970-1.
36. Kropp P, Egli G, Sander PS. Tension-Type Headache: Introduction and Diagnostic Criteria. *Handb Clin Neurol* 2011;97:355-8.
37. Bendtsen L, Fumal A, Schoenen J. Tension-Type Headache: Mechanisms. *Handb Clin Neurol* 2011;97:359-66.
38. Bendtsen L, Jensen R. Tension-Type Headache. *Neurol Clin* 2009;27:525-35.
39. Ashina S, Bendtsen L, Ashina M. Pathophysiology of Tension-Type Headache. *Curr Pain Headache Rep* 2005;9:415-22.
40. Bendtsen L. Central Sensitization in Tension-Type Headache—Possible Pathophysiological mechanisms. *Cephalalgia* 2000;20:486-508.
41. Bendtsen L, Fernández-de-las-Peñas C. The Role of Muscles in Tension-Type Headache. *Curr Pain Headache Rep* 2011;11:451-8.
42. Fernández-de-las-Peñas C, Hong-You Ge, Arendt-Nielsen L, Cuadrado ML, Pareja JA. Referred Pain from Trapezius Muscle Trigger Points Share Similar Characteristics with Chronic Tension-Type Headache. *Eur J Pain* 2007;11:475-82.
43. Shah JP, Danoff JV, Desai MJ, Parikh S, Nakamura IY, Phillips TM, et al. Biochemicals associated with pain and inflammation are elevated in sites near to and remote from active myofascial trigger points. *Arch Phys Med Rehabil* 2008;89:16-23.
44. Sandrini G, Rossi P. The clinical neurophysiology of tension-type headache. *Handb Clin Neurol* 2011;97:367-76.
45. Schmidt-Hansen PT, Svensson P, Bendtsen L, Graven-Nielsen T, Bach FW. Increased muscle pain sensitivity in patients with tension-type headache. *Pain* 2007;129:113-21.
46. Fumal A, Schoenen J. Tension-type headache: Current research and clinical management. *Lancet Neurol* 2008;7:70-83.
47. Goadsby PJ. Pathophysiology of cluster headache: a trigeminal autonomic cephalgia. *Lancet Neurol* 2002;1:251-7.
48. Rozen TD. Trigeminal autonomic cephalalgias. *Neurol Clin* 2009;27:537-56.
49. Leone M, Bussone G. Pathophysiology of trigeminal autonomic cephalalgias. *Lancet Neurol* 2009;8:755-64.
50. Goadsby PJ. Neuromodulatory approaches to the treatment of trigeminal autonomic cephalalgias. *Acta Neurochir Suppl* 2007;97:99-110.
51. Campbell WW. DeJong's The Neurologic Examination. 7.^a ed. Filadelfia: Lippincott Williams and Wilkins; 2013.
52. Holland PR, Goadsby PJ. Cluster headache, hypothalamus and orexin. *Curr Pain Headache Rep* 2009;13:147-54.
53. Malick A, Strassman AM, Burstein R. Trigeminothalamic and reticulohypothalamic tract neurons in the upper cervical spinal cord and caudal medulla of the rat. *J Neurophysiol* 2000;84:2078-112.
54. May A, Leone M, Boecker H, Sprenger T, Juergens T, Bussone G, Tolle TR. Hypothalamic deep brain stimulation in positron emission tomography. *J Neurosci* 2006;26:3589-93.
55. May A. Cluster headache: pathogenesis diagnosis and management. *Lancet* 2005;366:843-55.
56. Olesen J, Ramadan NM. The Secondary Headaches: Introduction. En: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan N, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. 3.^a ed. Filadelfia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006. p. 859-61.
57. Giuseppe N, Moskowitz MA. Secondary headaches: introduction. *Handb Clin Neurol* 2011;97:497-500.
58. Keidel M, Ramadan NM. Acute Posttraumatic Headaches. En: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan N, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. 3.^a ed. Filadelfia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006. p. 863-72.
59. Láinez MJA, López-Pesquera B. Headache after trauma: Physiological considerations. *Curr Pain Headache Rep* 2011;15:167-473.
60. Solomon S. Posttraumatic headache. *Med Clin North Am* 2001;85:987-96.
61. Kasch H, Ramadan MN. Headache attributed to whiplash injury. En: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan N, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. 3.^a ed. Filadelfia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006. p. 879-83.
62. Mitsias P, Jensen TS. Ischemic stroke and spontaneous intracerebral hematoma. En: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan N, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. 3.^a ed. Filadelfia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006. p. 885-92.
63. Moskowitz MA. The neurobiology of vascular pain. *Ann Neurol* 1984;16:157-68.
64. Østergaard JR, Ramadan NM. Unruptured vascular malformation and subarachnoid hemorrhage. En: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan N, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. 3.^a ed. Filadelfia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006. p. 893-900.
65. Linnik MD, Damianos ES, Uhl GR, Moskowitz MA. Subarachnoid blood and headache: Altered trigeminal tachykinin gene expression. *Ann Neurol* 1989;25:179-84.

66. Tietjen. Cerebral Venous Thrombosis. En: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan N, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. 3.^a ed. Filadelfia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006. p. 919-24.
67. Evers S, Marziniak M. Headache attributed to carotid or vertebral artery pain. *Handb Clin Neurol* 2011;97:541-5.
68. Friedman DI, Corbett JJ. High cerebrospinal fluid pressure. En: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan N, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. 3.^a ed. Filadelfia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006. p. 925-33.
69. Vilming ST, Mokri B. Low cerebrospinal fluid pressure. En: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan N, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. 3.^a ed. Filadelfia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006. p. 935-44.
70. Diener HC, Johansson U, Dodick DW. Headache attributed to non-vascular intracranial disorder. *Handb Clin Neurol* 2011;97:547-87.
71. Kirby S, Purdy A. Intracranial neoplasms. En: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan N, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. 3.^a ed. Filadelfia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006. p. 949-57.
72. Verrotti A, Striano P, Belcastro V, Matricardi S, Villa MP. Migralepsy and related conditions: Advances in pathophysiology and classification. *Seizure* 2011;20:271-5.
73. Papetti L, Nicita F, Parisi P, Spalice A, Villa MP, Kasteleijn-Nolst Trenité DGA. Headache and epilepsy – How are they connected? *Epilepsy Behav* 2013;26:386-93.
74. Mitsikostas DD, Pascual J. Pseudomigraine with pleocytosis. En: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan N, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. 3.^a ed. Filadelfia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006. p. 945-7.
75. Olesen J. The role of nitric oxide (NO) in migraine, tension-type headache and cluster headache. *Pharmacol Ther* 2008;120:157-71.
76. Kruuse C, Thomsen LL, Jacobsen TB, Olesen J. The Phosphodiesterase 5 Inhibitor Sildenafil Has No Effect on Cerebral Blood Flow or Blood Velocity, but Nevertheless Induces Headache in Healthy Subjects. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002;22:1124-31.
77. Pereira-Monteiro JM, Tepper S, Shapiro RE. Headache associated with acute substance use or exposure. En: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan N, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. 3.^a ed. Filadelfia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006. p. 959-69.
78. Waeber C. Serotonin and other biogenic amines. En: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan N, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. 3.^a ed. Filadelfia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006. p. 143-50.
79. Blumenthal I. Carbon monoxide poisoning. *J R Soc Med* 2001; 94:270-2.
80. Rosenthal G. Molecular physiology and metabolism of the nervous system. Nueva York: Oxford University Press; 2012.
81. Evers S, Marziniak M. Clinical features, pathophysiology, and treatment of medication-overuse headache. *Lancet Neurol* 2010;9:391-401.
82. Abrams BH. Medication Overuse Headaches. *Med Clin N Am* 2013;97:337-52.
83. Weber JR, Sakai F. Headache attributed to infection. En: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan N, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. 3.^a ed. Filadelfia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006. p. 981-7.
84. Dodick DW, Davies TG. Headache attributed to a disorder of homeostasis. En: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan N, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. 3.^a ed. Filadelfia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006. p. 989-1001.
85. Hackett PH, Yarnell PR, Hill R, Reynard K, Heit J, McCormick J. High altitude cerebral edema evaluated with magnetic resonance imaging. *JAMA* 1998;280:1920-5.
86. Tepper DE, Tepper SJ, Sheftell FD, Bigal ME. Headache Attributed to Hypothyroidism. *Curr Pain Headache Rep* 2007;11:304-9.
87. Torelli P, Manzoni GC. Fasting Headache. *Curr Pain Headache Rep* 2010;14:284-91.
88. Göbel H, Edmeads JG. Disorder of the skull and cervical spine. En: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan N, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. 3.^a ed. Filadelfia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006. p. 1003-12.
89. Tomsak RL, Daroff RB. Ocular disorder. En: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan N, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. 3.^a ed. Filadelfia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006. p. 1013-8.
90. Göbel H, Baloh RW. Disorder of Ear Nose and Sinus. En: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan N, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. 3.^a ed. Filadelfia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006. p. 1019-27.
91. Graff-Radford SB, Canavan DW. Headache attributed to orofacial/temporomandibular pathology. En: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan N, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. 3.^a ed. Filadelfia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006. p. 1029-110.
92. Smitherman TA, Baskin SM. Headache secondary to psychiatric disorders. *Curr Pain Headache Rep* 2008;12:305-10.
93. Vaidya N, Welch MA. Headache attributed to psychiatric disorder. En: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan N, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. 3.^a ed. Filadelfia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006. p. 1037-42.
94. Devor M, Amir R, Rappaport ZH. Pathophysiology of trigeminal neuralgia: The ignition hypothesis. *Clin J Pain* 2002;18:4-13.
95. Cruccu G, Bonamico LH, Zakrzewska JM. Cranial Neuralgias. *Handb Clin Neurol* 2011;97:663-78.
96. Love S, Coakham HB. Trigeminal neuralgia Pathology and pathogenesis. *Brain* 2001;124:2347-60.
97. Devor M, Govrin-Lippmann R, Rappaport ZH. Mechanism of trigeminal neuralgia: a ultrastructural analysis of trigeminal root specimens obtained during microvascular decompression surgery. *J Neurosurg* 2002;96:532-43.

Síndrome de hiperexcitación neuronal

Sergio V. Esparza Gutiérrez

INTRODUCCIÓN

Las crisis epilépticas son una manifestación frecuente de trastornos cerebrales, dado que la excitabilidad del tejido cerebral, ya bien conocida, lo hace ser muy propenso a presentar descargas eléctricas anormales ante un fenómeno que altera su funcionamiento y el equilibrio de comunicación intercelular.

Entender cada uno de los eventos que participan y determinan las propiedades fisiológicas de la excitabilidad y la conductibilidad de las neuronas ha sido motivo de gran interés desde hace algún tiempo; sin embargo, pocas son las referencias que abundan en tratar de detallarlas desde un enfoque fisiopatológico. En su defecto, se habla mejor de los síndromes de hiperexcitabilidad como concepto propiamente dicho, caracterización de cada uno de ellos, sus variedades y clasificaciones, así como también la amplia gama de manifestaciones clínicas representadas en el paciente, estudios paraclínicos diagnósticos y, sobre todo, medidas de manejo y tratamiento farmacológico y quirúrgico.

En este capítulo retomaremos ese enfoque fisiopatológico, tratando de retomar los aspectos más importantes que nos permitan comprender aún mejor el qué y el cómo de los trastornos de hiperexcitabilidad neuronal.

CONCEPTO

La excitabilidad celular, en términos generales, hace referencia a la propiedad funcional que tienen ciertas células para generar respuestas eléctricas ante los estímulos que reciben.

La excitabilidad neuronal es una propiedad fundamental para el procesamiento de la información en nuestro organismo, y las respuestas varían desde una o varias espigas hasta patrones repetitivos o irregulares de descargas. La variabilidad de estas respuestas está dada por las propiedades de los diferentes tipos celulares, por la morfología y la distribución de los canales iónicos en

la membrana celular, en su mayoría; así, como por las propiedades de la red neuronal.¹

En las neuronas, las descargas eléctricas conforman el lenguaje principal del sistema nervioso y se generan porque las células presentan cambios en su estado o potencial de reposo, que en realidad es un estado de equilibrio dinámico. Cuando este equilibrio se rompe por alguna causa, sea esta intrínseca o extrínseca, se verán alterados los mecanismos de transmisión de la información a nivel celular, con alteraciones a nivel del potencial de la membrana y de los potenciales de acción o potenciales sinápticos, desencadenando una serie de manifestaciones electrofisiológicas que en su mayoría se verán reflejadas mediante signos y síntomas clínicos característicos, a los que conocemos como «crisis convulsivas».

La ocurrencia transitoria de síntomas y/o signos debidos a una actividad neuronal cerebral sincrónica anormal y excesiva es lo que conocemos como «epilepsia» propiamente dicha, e incluye una serie de trastornos complejos cerebrales crónicos caracterizados por crisis epilépticas recurrentes, no provocadas, debidas a una gran variedad de causas y que tienen una manifestación tanto clínica como paraclínica. Sin embargo, se pueden sufrir crisis epilépticas sin tener necesariamente epilepsia, y es ahí donde se aborda el resto de la gran variedad de trastornos de excitabilidad neuronal.

BASES ANATOMOFISIOLÓGICAS

La actividad convulsiva parcial puede comenzar en una zona muy restringida de la corteza cerebral y luego propagarse a las regiones colindantes, es decir, existe una fase de iniciación de la convulsión y otra fase de propagación de la convulsión. Los estudios en modelos experimentales de estas fases sugieren que la fase de iniciación se caracteriza por dos sucesos concurrentes que tienen lugar en un grupo de neuronas: 1) descargas de alta frecuencia de potenciales de acción, y 2) hipersincronización. La actividad de descarga está producida por una despolarización relativamente prolongada de la

membrana neuronal debido a la entrada de calcio extracelular (Ca^{2+}), que provoca la apertura de los canales de sodio (Na^+) dependientes de voltaje, la entrada de Na^+ y la generación de potenciales de acción repetitivos. A continuación se produce un potencial de hiperpolarización mediado por los receptores del ácido γ -aminobutírico (GABA) o por los canales de potasio (K^+), según el tipo de célula. Las descargas sincronizadas de un número suficiente de neuronas producen en el electroencefalograma (EEG) una punta.²

En condiciones normales, la propagación de las descargas se evita gracias a una hiperpolarización normal y a la existencia de una región circundante de inhibición creada por las neuronas inhibitorias. Cuando la activación alcanza cierto nivel, se produce un reclutamiento de las neuronas vecinas mediante distintos mecanismos. Las descargas repetitivas provocan los siguientes cambios:

- Un aumento de K^+ extracelular, que limita la extensión de la hiperpolarización y despolariza las neuronas colindantes.
- Una acumulación de Ca^{2+} en las terminaciones presinápticas, que potencia la liberación del neurotransmisor.
- Una activación, inducida por la despolarización del subtipo *N*-metil-D-aspartato (NMDA) del receptor del aminoácido excitador, que produce una mayor entrada de Ca^{2+} y activación neuronal. El reclutamiento de un número suficiente de neuronas conduce a una pérdida de inhibición circundante y a la propagación de la actividad convulsiva hacia áreas continuas a través de conexiones corticales locales, y hacia áreas más distantes a través de vías comisurales largas, como el cuerpo calloso.

La excitabilidad neuronal está controlada por muchos factores, y por ello existen muchos mecanismos potenciales para alterar la propensión de una neurona a realizar descargas paroxísticas. Ejemplos de mecanismos **intrínsecos** de la neurona son los cambios en la conductancia de los canales iónicos, las respuestas características de los receptores de la membrana, el taponamiento del citoplasma, los sistemas de segundo mensajero y la expresión proteica, que viene determinada por la transcripción, la traducción y la modificación postraducción de los genes. Entre los mecanismos **extrínsecos** a la neurona se encuentran los cambios en la cantidad o el tipo de neurotransmisores presentes en la sinapsis, la modulación de receptores mediante iones extracelulares y otras moléculas, y las propiedades temporales y espaciales del flujo sináptico y no sináptico. Otras células diferentes a las neuronas, como los astrocitos y los oligodendrocitos, desempeñan también un papel importante en muchos de estos mecanismos.²

Mediante estos mecanismos se pueden explicar algunas causas conocidas de convulsiones. Por ejemplo, la ingestión accidental de ácido domoico, que es un análogo del glutamato (el principal neurotransmisor excitador cerebral), produce convulsiones intensas mediante la activación directa de los receptores de aminoácidos excitadores en todo el sistema nervioso central (SNC). La penicilina, que puede disminuir el umbral de las convulsiones en el hombre y es un potente convulsivo en modelos experimentales, disminuye la inhibición, al antagonizar los efectos del GABA y de su receptor, entre otros fármacos y sustancias² (cuadro 50-1).

CUADRO 50-1 FÁRMACOS Y OTRAS SUSTANCIAS QUE PUEDEN PROVOCAR CONVULSIONES

Antimicrobianos y antivirales:

- β -lactámicos y compuestos relacionados
- Quinolonas
- Aciclovir
- Isoniacida
- Ganciclovir

Anestésicos y analgésicos:

- Meperidina
- Tramadol
- Anestésicos locales
- Fármacos de la clase 1B

Inmunodepresores:

- Ciclosporina
- OKT3 (anticuerpos monoclonales frente a células T)
- Tacrolímús (FK506)

Interferones

Teofilina

Psicotrópicos:

- Antidepresivos
- Antipsicóticos
- Litio

Abstinencia de sedantes o hipnóticos:

- Alcohol
- Barbitúricos
- Benzodiazepinas*

Consumo de drogas:

- Anfetaminas
- Cocaína
- Fenciclidina
- Metilfenidato

Medios de contraste radiográficos

Flumacenilo*

*En los pacientes con dependencia de las benzodiazepinas.²

Los mecanismos básicos de otros factores desencadenantes de las convulsiones, como la privación de sueño, la fiebre, la abstinencia de alcohol, la hipoxia y las infecciones, no se conocen tan bien, pero presumiblemente conllevan alteraciones similares de excitabilidad neuronal. De igual forma, los factores endógenos que determinan el umbral de convulsión de una persona pueden también estar relacionados con estas propiedades.²

El conocimiento de los mecanismos responsables del inicio y de la propagación de la mayoría de las convulsiones generalizadas (tonicoclónicas, mioclónicas y atónicas) es aún muy rudimentario y refleja el limitado conocimiento que tenemos sobre la conectividad del cerebro en determinados sistemas. Sabemos mucho más sobre el origen de las descargas generalizadas de punta-onda de las convulsiones de ausencia. Estas descargas parecen estar relacionadas con los ritmos oscilatorios que se generan normalmente durante el sueño en los circuitos que conectan el tálamo y la corteza cerebral. Este comportamiento oscilatorio supone una interrelación entre los receptores del GABA, los canales de Ca^{2+} del tipo T y los canales de K^{+} localizados dentro de tálamo. Los estudios farmacológicos indican que la modulación de estos receptores y canales puede inducir convulsiones de ausencia, y se especula sobre que las formas genéticas de epilepsia de ausencia puedan asociarse a mutaciones de componentes de este sistema.²

FISIOPATOLOGÍA

Mecanismos de la epileptogénesis

El término «epileptogénesis» hace referencia a la transformación de una red neuronal normal en una que es hiperexcitable de forma crónica, hasta el punto de producir espontáneamente crisis epilépticas.^{2,3} Por ejemplo, muchos pacientes con el síndrome de **epilepsia del lóbulo temporal** presentan una pérdida muy selectiva de neuronas, que se cree que puede contribuir a la inhibición de las principales neuronas excitadoras de la circunvolución dentada. Existen también pruebas de que, en respuesta a la pérdida de neuronas, se produce una reorganización o **brote** de las neuronas supervivientes de una forma que afecta a la excitabilidad de la red neuronal. Algunos de estos cambios pueden verse en modelos experimentales de convulsiones eléctricas

prolongadas o en lesiones cerebrales traumáticas. De este modo, una lesión inicial, como un traumatismo craneal, puede provocar cambios estructurales en una región muy delimitada que producirán una hiperexcitabilidad local. La hiperexcitabilidad local produce mayores cambios estructurales, que evolucionan con el tiempo hasta que la lesión focal produce convulsiones clínicamente evidentes. Modelos similares han proporcionado también pruebas de la existencia de alteraciones a largo plazo en las propiedades bioquímicas e intrínsecas de las células dentro de la red neural, como las alteraciones crónicas de la función del receptor de glutamato.²

Es bien sabido que el proceso de epileptogénesis puede presentarse también por factores genéticos o adquiridos, debido a procesos agudos o crónicos, y que el hipocampo es una de las estructuras que está fuertemente implicada. La mayor parte de las investigaciones que hay acerca de la epileptogénesis se enfocan en las alteraciones de las neuronas y mecanismos sinápticos. Sin embargo, en años recientes también se ha considerado que el funcionamiento anormal de las células gliales es otro aspecto importante que debe tenerse en cuenta, dado el papel significativo que tienen estas células nerviosas en el control de la homeostasis del espacio extracelular. En la actualidad se desarrollan diversas investigaciones con el afán de entender, desde el punto de vista de las propiedades intrínsecas neuronales, qué es lo que determina la alteración epileptogénica.⁴

Causas genéticas de la epilepsia

La identificación de las mutaciones genéticas que se asocian a diferentes síndromes epilépticos ha supuesto el avance reciente más importante en la investigación de la epilepsia. Aunque todas las mutaciones que se han identificado hasta hoy son responsables de formas poco frecuentes de epilepsia, han aportado importantes avances de carácter conceptual (tabla 50-1).

CANALOPATÍAS

Parece que muchas de las epilepsias hereditarias idiopáticas (es decir, las formas relativamente puras de epilepsia en las que las convulsiones constituyen la anomalía fenotípica y la estructura y función cerebrales son, por lo demás, normales) se deben a mutaciones que afectan a la función de los canales iónicos. Estos síndromes

TABLA 50-1 Relaciones genéticas de los trastornos con respuesta fotoparoxística y crisis generalizadas idiopáticas/crisis parciales sintomáticas

Trastorno	Locus	Gen
Epilepsia de ausencia de inicio temprano		SLC2A1
Epilepsia de ausencia de la infancia	15q11.2	NIPA2
Epilepsia de ausencia juvenil	2q36	GABRG2, CACNA1A
Epilepsia mioclónica/atónica		SCN1A
Mioclonía palpebral con ausencias	¿?	¿?
Enfermedad de Lafora	4q21.21	EPM2A, EPM2B
Síndrome de Unverricht-Lundborg	21q22.3	EPM1A

son, por tanto, parte del gran grupo de canalopatías que provocan trastornos paroxísticos, como arritmias cardíacas, ataxia episódica, parálisis periódica, migraña hemipléjica familiar, miopatías hereditarias o síndrome del QT largo.^{2,4}

Estas patologías se caracterizan por la condición paroxística, episódica e impredecible de sus síntomas, que emergen de una situación basal intercrisis en apariencia normal. La primera canalopatía en humanos se identificó en 1991, y en la actualidad se conocen alrededor de 10 genes mutados solo para los canales de K⁺, que se relacionan con diversas enfermedades neurológicas, entre ellas la epilepsia. Lo anterior quizá se deba a que la clase más diversa de canales iónicos la constituyen los canales de K⁺; la mayoría están expresados en el SNC y están codificados por más de 70 genes. Los canales de K⁺ son blanco de regulación de distintas hormonas, neurotransmisores y fármacos. En las células excitables, la despolarización celular activa estos canales, facilitando la salida de K⁺ de la célula, lo que conduce a la repolarización del potencial de membrana (PM). Además, los canales de K⁺ juegan un papel importante en el mantenimiento del PM neuronal, en la frecuencia y el patrón de disparo de la neurona, y en la liberación de neurotransmisores. En las neuronas, esta regulación es un mecanismo básico mediante el cual se controla la excitabilidad celular y, por ende, otros procesos, como la transmisión sináptica.

578

Al relacionar las canalopatías con la epilepsia, observamos que en la actualidad se han identificado más de 20 locus o sitios en diversos cromosomas que constituyen el sustrato de las epilepsias idiopáticas, generalizadas y parciales, así como de las epilepsias mioclónicas progresivas.

Identificar la causa de algunas epilepsias es difícil, debido a la heterogeneidad genética, es decir, una determinada epilepsia genética monogénica puede deberse a mutaciones en diferentes locus. Además, muchas epilepsias son poligénicas y su expresión fenotípica depende de varios genes y de las influencias de los factores ambientales.⁴

CONVULSIONES NEONATALES FAMILIARES BENIGNAS

Las convulsiones neonatales familiares benignas (CNFB) son un tipo de epilepsia primaria transitoria de la infancia. La base genética de este trastorno está ligada al cromosoma 20q13. Sin embargo, estudios posteriores mostraron el carácter heterogéneo de este síndrome, y algunas familias lo muestran ligado al cromosoma 8q24. Lo que ha resultado realmente interesante es que el descubrimiento de los genes de este tipo de epilepsia recayó en dos tipos de canales de K⁺, el KCNQ2 para el locus del cromosoma 20 y el KCNQ3 para el del cromosoma 8. Estos dos tipos de canales pertenecen a los canales de K⁺ dependientes del voltaje (Kv), que son los que controlan el flujo de iones de K⁺ a través de la membrana celular, y su mecanismo de acción se basa en la sensibilidad a la diferencia del potencial a ambos lados de la misma.

Dadas las características biofísicas y farmacológicas de estos canales, se les ha llamado «KCNQ/M» o «Kv7».⁴

En retrospectiva, las mutaciones genéticas que se observan en las epilepsias sintomáticas (es decir, en los trastornos en los que, junto con las convulsiones, coexisten otras anomalías neurológicas, como, por ejemplo, la alteración cognitiva) se asocian con vías relacionadas con el desarrollo del SNC o la homeostasis neuronal. Hoy en día, la identificación de los múltiples genes de susceptibilidad responsables de las formas más frecuentes de epilepsia idiopática constituye todo un reto.

EPILEPSIAS RELACIONADAS CON FOTOESTIMULACIÓN

Puede citarse un grupo de epilepsias que presentan una respuesta paroxística con la fotoestimulación durante el EEG convencional. La fotoestimulación ha sido señalada como un parámetro relacionado con síndromes epilépticos de crisis generalizadas, condicionados genéticamente del tipo monogénico, en los que, al producirse la mutación de determinado gen, desaparece o disminuye significativamente una función específica o aparece una nueva que se expresa como actividad proepileptogénica, particularmente durante la infancia y la adolescencia.³

Causas adquiridas de epilepsia

DISFUNCIÓN DE LA BARRERA HEMATOENCEFÁLICA

La barrera hematoencefálica (BHE) es un sistema microanatómico de capilares funcionalmente adjunto a las células del parénquima cerebral. Controla el intercambio entre la sangre y el cerebro de nutrientes, xenobióticos, componentes hemáticos y células; en última instancia, mantiene el medio óptimo del cerebro necesario para la función neuronal fisiológica.

La disfunción de la BHE resulta de una falla pluricelular, donde las células endoteliales y los astrocitos se encuentran entre las células más estudiadas en la patología de la BHE.⁵

La perturbación del equilibrio entre la sangre y el cerebro puede ser una causa o consecuencia de enfermedades del SNC propiamente dichas. La localización única de la BHE hace susceptible tanto al cerebro como a disparadores patológicos periféricos. Teniendo en consideración la magnitud y la complejidad de la interfase sangre-cerebro y la proximidad anatómica de los microvasos en la BHE con las neuronas, se ha sospechado que la falla de dicha barrera llega a afectar a la descarga neuronal.⁶ Esta hipótesis ha pasado de ser una observación experimental a un hecho clínicamente aceptado⁵ (fig. 50-1).

Se ha visto mediante estudios de microscopia electrónica en humanos una mayor actividad pinocítica, una aberración en los enlaces de unión, así como un engrosamiento de la membrana basal de los capilares

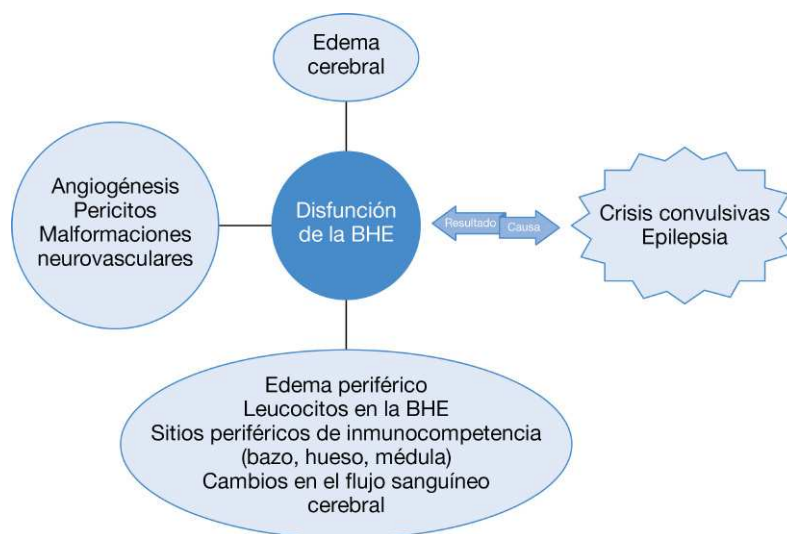


FIGURA 50-1

Disfunción de la barrera hematoencefálica (BHE) en los trastornos convulsivos. La BHE representa la principal interfase entre el cerebro y la sangre. Debido a su localización anatómica y a sus propiedades fisiológicas únicas, la BHE controla el metabolismo cerebral y la comunicación intercelular, y mantiene la composición del medio cerebral extracelular. La disfunción de la BHE tiene efectos directos sobre prácticamente todas las células del cerebro, y determina la desviación de las interferencias fisiológicas entre la periferia y el cerebro. La disfunción de la BHE puede ser una causa o el resultado de una actividad convulsiva.

en los cerebros epilépticos.⁷ Poco después se demostró un vínculo entre la BHE, la glucosa y la homeostasis de iones a nivel cerebral. Una evidencia obtenida indica expresiones defectuosas en la BHE en el transportador de glucosa de tipo 1 (GLUT-1), mientras que estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) con ¹⁸F-desoxiglucosa mostraron una disminución de la absorción de glucosa cerebral e hipometabolismo en la zona epileptogénica. Se acepta así que la falta de GLUT-1 en la BHE interfiere de forma patológica en los niveles de energía y la función cerebral, y promueve así el desarrollo de convulsiones.⁵

El papel etiológico de la disfunción de la BHE en el desarrollo de crisis convulsivas se sustenta en evidencias experimentales que recaen en la disrupción de enlaces de unión endoteliales tanto aguda como de largo plazo. La apertura osmótica aguda de la BHE causa crisis electroencefalográficamente caracterizadas por complejos punta-onda y sincronización de la actividad neuronal.⁵

Se ha sugerido que los componentes del suero (p. ej., albúmina, glutamato y K⁺) llegan a las neuronas en condiciones de daño de la BHE. El paso de la albúmina sérica a través de la BHE dañada hacia el parénquima cerebral altera la excitabilidad neuronal.⁴ La exposición directa del cerebro a la albúmina sérica está asociado con la baja regulación hacia el interior de los canales de K⁺ en astrocitos, así como una reducida capacidad de amortiguación iónica.⁸

Una amortiguación de K⁺ defectuosa afecta a la energía cerebral y a la homeostasis por medio de mecanismos dependientes de ATP. Se ha visto que la amortiguación

de K⁺ se ve afectada debido a una reducida expresión de Kir 4.1.⁸

Además de los canales de K⁺, la expresión y función cerebral de la acuaporina 4 (AQP4) se demostró recientemente, y se encontró alterada en la epilepsia del lóbulo temporal en humanos.^{9,10} Las acuaporinas (AQP) son canales de agua expresados en diversos órganos del cuerpo, incluyendo el cerebro. La AQP4 se expresa por astrocitos a nivel de su porción distal en la BHE. La expresión de AQP4 a nivel parenquimatoso incrementa el grado de esclerosis hipocámpica, pero reduce el componente perivascular de la BHE. La escasez de AQP4 perivascular en la BHE contribuye al flujo de agua y al deterioro de los mecanismos de amortiguación de K⁺.⁸

En conclusión, desde el punto de vista electrofisiológico, la disrupción de la BHE permite una penetración de albúmina sérica hacia el parénquima cerebral, pérdida de agua, K⁺ y mal manejo de glutamato; en última instancia, altera el espacio extracelular a nivel cerebral y las funciones neuronales.⁸

EDEMA CEREBRAL Y MEDIADORES PROINFLAMATORIOS

La evidencia clínica y experimental sugiere que los procesos inflamatorios en el SNC participan en la fisiopatología de la epilepsia y el estado epiléptico. Una serie de irregularidades en la concentración sanguínea de citocinas (proteínas mediadoras de la comunicación celular, con una función importante en la regulación inflamatoria de la respuesta inmunitaria) se ha identificado en pacientes epilépticos. También se ha observado

experimentalmente que las crisis epilépticas estimulan, por sí mismas, la síntesis de citocinas proinflamatorias con potencial efecto proconvulsivo, y que podrían incluso favorecer la muerte de las neuronas.¹¹⁻¹³

Durante la epileptogénesis se ha encontrado un aumento de la expresión de receptores de interleucina 1 β (IL-1 β) e IL-1 a nivel cerebral, al tiempo que se presenta un daño en la BHE.^{11,12} Esta IL-1 β se asocia con muerte neuronal en condiciones patológicas, como la isquemia, la hipoglucemia y el accidente cerebrovascular, pero se sabe menos respecto al papel que tiene en la muerte neuronal inducida por las crisis convulsivas.¹¹ Lo que se ha demostrado es que la IL-1 β inhibe las corrientes mediadas por el receptor GABA_A, suprime el flujo de K⁺ a través de canales dependientes de voltaje y aumenta la función de los receptores de tipo NMDA. También se ha observado que la IL-1 β aumenta la movilización intracelular de Ca²⁺ a través de la vía de señalización óxido nítrico (NO)/monofosfato de guanosina cíclico. Estos efectos celulares amplificarían la excitabilidad neuronal y podrían participar en los mecanismos que aumentan la susceptibilidad a las crisis y en los implicados en la muerte neuronal debido a las convulsiones^{13,14} (fig. 50-2).

Aunque no está claro si la inflamación está precedida a la disfunción de la BHE o viceversa, es obvio que la disfunción cerebrovascular, la gliosis y la respuesta reactiva de la microglía se producen como parte de la misma reacción proinflamatoria. En este sentido, es una desconsideración ortodoxa dictar que, en la epilepsia, las células cerebrales son las únicas participantes en el proceso inflamatorio que conduce a convulsiones. Y esto no es sorprendente, dado que, por definición, la inflamación consta de un aumento de la permeabilidad vascular y

la extravasación de los componentes del suero; esto es válido tanto para el sistema nervioso periférico como para el tejido del SNC.⁵

La ciclooxigenasa (COX) y las prostaglandinas también pueden afectar a la excitabilidad neuronal. Afirmar que COX-2 tiene un efecto beneficioso o perjudicial en el cerebro epiléptico sigue siendo polémico. Los datos recientes sugieren que la COX-2 neuronal promueve una neuroprotección temprana y, al mismo tiempo, una neurodegeneración retrasada de las células piramidales, y exagera así el proceso inflamatorio y la disfunción de la BHE.⁵

Se ha demostrado también la presencia de angiogénesis defectuosa producida durante las convulsiones, donde la sobreexpresión de factores proangiogénicos permite el desarrollo de procesos de proteólisis y contribuye también así a la disfunción de la BHE.⁵

Manifestaciones clínicas

Las alteraciones en la excitabilidad neuronal, donde se presentan descargas eléctricas anormales por cualquiera que sea la causa, vendrán a ser manifestadas clínicamente y de forma frecuente con la presencia de crisis epilépticas.

Es importante tener en cuenta los diferentes contextos en los cuales se presentan estas manifestaciones clínicas, donde el factor de temporalidad, sea este agudo o crónico, así como la etiología, sea provocada o no, vienen a definir la epilepsia como tal o las crisis epilépticas como manifestaciones neurológicas aisladas.

Una crisis epiléptica es un proceso paroxístico patológico del cerebro de etiología heterogénea y manifestaciones

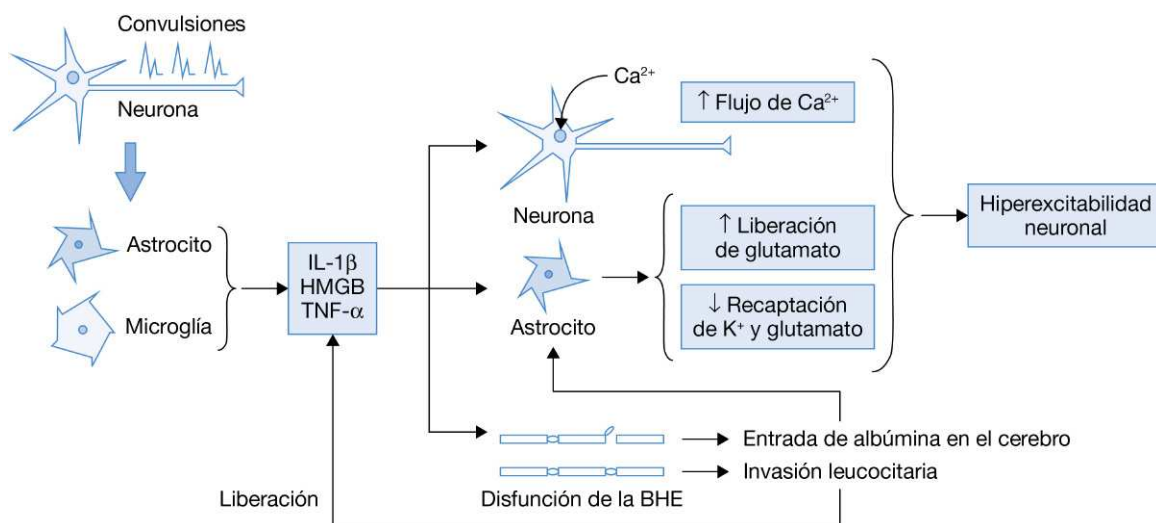


FIGURA 50-2

Mecanismos inflamatorios propuestos en la epileptogénesis. Las crisis epilépticas inducen la liberación de citocinas desde las células gliales, por estos motivos: 1) incrementan el flujo de calcio neuronal; 2) aumentan las concentraciones de glutamato extraneuronal; 3) disminuyen la recaptación de potasio y glutamato por la glía, y 4) causan disfunción de la barrera hematoencefálica (BHE). La disfunción de la BHE permite la entrada de albúmina y la invasión leucocitaria hacia el cerebro, y provoca una liberación de citocinas inflamatorias. Dichas respuestas inflamatorias causan una inducción de hiperexcitabilidad neuronal, recurrencia de crisis y, finalmente, el desarrollo de epilepsia refractaria.

CUADRO 50-2 ORGANIZACIÓN DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS SEGÚN LA ILAE (2010)**Crisis generalizadas**

Tonicoclónicas (en cualquier combinación)

Ausencias:

- Típicas
- Atípicas
- Ausencias con hallazgos especiales:
 - Ausencia mioclónica
 - Mioclonía palpebral

Mioclonías:

- Mioclónicas

- Mioclónicas atónicas

- Mioclónicas tónicas

Clónicas

Tónicas

Atónicas

Crisis focales**Desconocidas (no hay acuerdo en cómo caracterizarlas o clasificarlas mejor)**

Espasmos epilépticos

Modificado de Berg et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on classification and Terminology, 2005-2009. Epilepsia 2010;51(4):676-85.

clínicas y electrofisiológicas variadas. Las manifestaciones de las crisis epilépticas se dividen, semiológicamente, en crisis generalizadas, focales y desconocidas (o aún no clasificadas), de acuerdo con la Clasificación Internacional de las Crisis Epilépticas de la International League Against Epilepsy (ILAE), recientemente modificada en algunos aspectos (2010), pero basada en la clasificación original de 1981³ (cuadro 50-2).

En relación con la semiología de las manifestaciones clínicas y en sus muy variadas presentaciones, se pueden establecer signos lateralizadores y localizadores que aportarán información para identificar el origen de las crisis y orientar posibles diagnósticos¹⁵ (tabla 50-2).

Pruebas complementarias**ELECTROENCEFALOGRAMA**

Continúa siendo una de las piedras angulares en el diagnóstico, clasificación y tratamiento de las crisis epilépticas y de la epilepsia.

El EEG se obtiene mediante la colocación de electrodos metálicos sobre la superficie del cuero cabelludo. La actividad eléctrica registrada en el estudio representa el sumatorio de los potenciales postsinápticos excitadores e inhibidores de las dendritas apicales de las células piramidales de la corteza cerebral; es decir, ofrece una representación gráfica en tiempo real de las oscilaciones eléctricas, producto de la comunicación entre las células de la corteza cerebral.³

La actividad epileptiforme interictal en el EEG tiene una baja sensibilidad (25-56%), pero una mejor especificidad (78-98%). Se observan EEG normales hasta en un 10% de los sujetos con epilepsia, y una cifra similar de sujetos sin epilepsia pueden tener EEG con actividad paroxística similar a la de los pacientes con epilepsia sin presentar crisis en ningún momento de su vida.^{3,16}

Dentro de las manifestaciones electroencefalográficas ante una crisis epiléptica se encuentran una amplia combinación de alteraciones en la morfología de puntas de onda, paroxismos en los ritmos de presentación de ondas y desincronización de patrones, entre otros¹⁷ (cuadro 50-3).

581

TABLA 50-2 Semiología ictal: signos lateralizadores y localizadores

Signo	Valor lateralizador	Frecuencia y localización
Aura sensitiva unilateral	89%, contralateral	6,1%
Aura visual en un hemicampo	100%, contralateral	28,6%, occipital
Versión	100%, contralateral	22,2%, frontal
Actividad clónica	83%, contralateral	44,4%, frontal
Actividad tónica	89%, contralateral	48,1%, frontal
Figura del 4	89%, contralateral	17,7%, temporal
		15%, extratemporal
Postura distónica unilateral	99,9%, contralateral	43,9%, temporal
Automatismos sin pérdida de conciencia	99,9%, hemisferio no dominante	5,7%, temporal
Escupir (ictal)	75%, hemisferio no dominante	0,3%
Vómito ictal	81%, hemisferio no dominante	2%
Parpadeo unilateral (ictal)	83%, homolateral	2%
Lenguaje ictal	83%, hemisferio no dominante	34,2%
Afasia y disfasia ictal	100%, hemisferio dominante	34,2%
Paresia postictal	93%, contralateral	10,6%
Frotarse la nariz (postictal)	92%, homolateral	53,2%, temporal

Nota: siempre pueden existir excepciones. Los signos en los cuales se indica únicamente la frecuencia en una unidad de monitorización no tienen un valor localizador suficientemente definido, y pueden presentarse en varios tipos de crisis de distintas localizaciones.¹⁵

Tomado de Loddenkemper T. Lateralizing signs during seizures in focal epilepsy. Epilepsy & Behavior 2005;7(1):1-17.

CUADRO 50-3 PATRONES ICTALES EN EL ELECTROENCEFALOGRAMA (EEG)

EEG ictal en crisis focales

Puntas rítmicas
Ritmo reclutante lento (θ - α - δ)
Aplanamiento de la actividad
Detención de las puntas focales
Descargas epileptiformes localizadas periódicas
Generalización secundaria

EEG ictal en las crisis generalizadas

Punta-onda a 3 Hz
Polipunta-onda a 4-5 Hz

Punta-onda lenta generalizada irregular
Ráfagas de polipuntas
Desincronización, atenuación, patrón electrodecremental
Actividad paroxística rápida

Crisis sin cambio en el EEG

El 70%, crisis parciales simples
El 10%, crisis parciales complejas
Frecuente en crisis frontales

RESONANCIA MAGNÉTICA

Estudio de imagen que es positivo aproximadamente en el 75-80% de las epilepsias focales. Su sensibilidad depende de la experiencia y las secuencias utilizadas, donde existe un 57% de falsos negativos con resonancia magnética (RM) estándar en un centro no especializado. Se sugieren protocolos específicos según la sospecha de localización de la lesión. Es relativamente poco sensible para malformaciones y disgenesias corticales (con falsos negativos en el 40-50%).¹⁸

Las manifestaciones encontradas en dicho estudio son de una amplia variedad, en relación con la etiología de las crisis y el tipo de lesión desencadenante. Ocasionalmente se puede recurrir a la administración de gadolinio, con lo cual se podrá obtener una mejor caracterización de las lesiones. Muestra una alta utilidad en el diagnóstico de la esclerosis del hipocampo, donde su sensibilidad va del 80 al 90%.¹⁸

RESONANCIA MAGNÉTICA ESPECTROSCÓPICA

Es sensible a diversas moléculas neuroquímicas y metabolitos, como *N*-acetilaspártato (NAA), colina (Cho), creatinina (Cr), lactato, GABA o glutamato. Muestra una alta sensibilidad a la selección de la región de interés, donde las relaciones entre los distintos metabolitos podrán orientar para la determinación diagnóstica. Por ejemplo, NAA/Cho y NAA/Cr bajos se encontrarán homolaterales al foco en la epilepsia temporal, y NAA/Cho bilateral bajo puede indicar mal resultado quirúrgico en la epilepsia medial temporal.¹⁹

TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES

Es un estudio paraclínico cuyo mecanismo de funcionamiento y generación de imágenes se da por la captación de determinados ligandos radiactivos, como fluorodesoxiglucosa (producto del metabolismo de la glucosa, más extendido), flumacénilo (receptor de benzodiazepinas y que en heterotopías, por ejemplo, incrementa considerablemente su captación en la sustancia blanca) y α -metil-L-triptófano (con alta captación en la esclerosis tuberosa y las displasias corticales).²⁰

RESUMEN

Las crisis convulsivas son el resultado de un desequilibrio entre los sistemas de inhibición y excitación dentro de un conjunto o red neuronal que predispone a la aparición de descargas hipsincrónicas. Un estado de hiperexcitabilidad puede producirse por los siguientes factores:

- Aumento de la neurotransmisión sináptica excitadora.
- Disminución de la neurotransmisión inhibitoria.
- Cambios en los canales iónicos dependientes de voltaje.
- Alteraciones en las concentraciones iónicas intracelular y extracelular que favorezcan la despolarización de la membrana.
- Aparición de varios estímulos excitadores subumbral sincrónicos, que causan su suma temporal en las neuronas postsinápticas. Los potenciales de acción ocurren como consecuencia de la despolarización de la membrana neuronal, con una propagación de la despolarización de la membrana hacia el axón que induce la liberación de neurotransmisores en su parte terminal.

La epileptogénesis es el proceso por el cual una estructura cerebral, cortical o subcortical se vuelve hiperexcitable hasta el punto de producir espontáneamente crisis epiléptica. En este concepto se describe la probable etiología genética, congénita y sintomática de las epilepsias, con los procesos verdaderamente epileptogénicos de la biología molecular responsables de los fenómenos en torno a una crisis epiléptica.

Conforme se ha venido conociendo más sobre la fisiopatología de los trastornos de hiperexcitabilidad, se han demostrado mecanismos autoinmunitarios relacionados; además, factores que intervienen en la inflamación desempeñan también un papel bien establecido en la epileptogénesis, y se pueden también incluir los efectos de sustancias o tóxicos como detonante en el desarrollo de crisis epilépticas, alteraciones metabólicas o desequilibrios hidroelectrolíticos, entre otros.

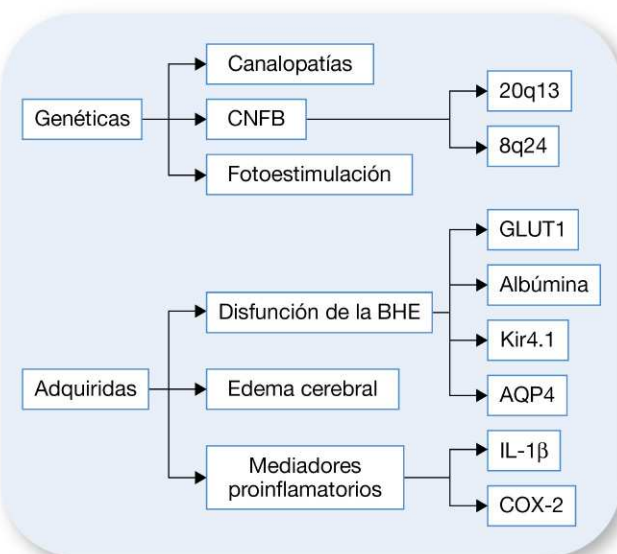
CASO CLÍNICO

Niña de 5 años de edad, previamente sana, sin ningún antecedente de importancia. La trae su madre a consulta de neurología, dado que ese mismo día por la mañana, tras estar platicando, presenta episodio de desconexión con el ambiente, con mirada fija y parpadeo rítmico de pocos segundos de duración, interrumpiendo su acción previa y recuperando sin mostrar otros síntomas. Se le valora clínicamente y no se encuentran alteraciones ni déficits neurológicos. Se realiza un estudio de RM del cráneo donde, de igual manera, no se identifican alteraciones estructurales. Se realiza un estudio de EEG y se aplica como método de activación la hiperventilación en busca de alteraciones en el patrón electroencefalográfico, y se encuentran descargas generalizadas de complejos punta-onda lenta de tres ciclos por segundo.

Este es un caso característico de crisis de ausencias típicas en el que su comienzo es súbito, su duración va de 10 a 30 s, y produce alteración del estado de alerta y manifestaciones menores de tipo motor, como el parpadeo o el chupeteo. A diferencia de las crisis secundariamente generalizadas, las generalizadas no son precedidas por un aura o seguidas por síntomas postictales.

Hoy en día se sabe que ante una crisis de ausencia se presenta una hiperexcitabilidad cortical difusa, producto de una generalización rápida de impulsos nerviosos debidos a una actividad rítmica por un agregado de neuronas en la parte superior del tallo cerebral y/o el tálamo, y que se proyecta de manera difusa hacia la corteza cerebral, con una atención importante en la función exacerbada de los canales de calcio (Ca^{2+}) de tipo T como respuesta adyacente del estado hipsincrónico.

A nivel neuronal cortical, también se evidencia un aumento en el número de potenciales de acción durante la generación de despolarización, que a su vez produce una potente estimulación de la retroalimentación (*feedback*) gabaérgica inhibitoria que hiperpolariza la célula durante aproximadamente 200 ms después de cada despolarización. Esta actividad de las células difiere fundamentalmente de los cambios de despolarización paroxística de las convulsiones parciales en que la inhibición gabaérgica se conserva. La actividad sumada de la despolarización produce la subida o punta, mientras que la inhibición sumada produce la onda en el patrón de EEG (punta-onda) típica de las crisis de ausencia.



MAPA CONCEPTUAL

Causas del síndrome de hiperexcitación neuronal.

Bibliografía

- Solís H, López E, Cortés D. La excitabilidad neuronal y los canales de potasio. Arch Neurocién (Mex) 2008;13(3):195-201.
- Kasper LD, Fauci A, Hauser LS, Longo LD, Jameson J, Harrison Loscalzo J. Principios de medicina interna. 19.ª ed. Madrid: McGraw-Hill; 2016.
- Barinagarrementería F, Dávila L, López M, Marfil A. Neurología elemental. Barcelona: Elsevier; 2014.
- Solís H, López E. Canales de K^+ tipo M y su relación con la canalopatía en la epileptogénesis. Arch Neurocién (Méx) 2011;16(4):200-8.
- Marchi N, Granata T, Ghosh C, Janigro D. Blood-brain barrier dysfunction and epilepsy: Pathophysiologic role and therapeutic approaches. Epilepsia 2012;53(11):1877-86.

- Cornford EM, Oldendorf WH. Epilepsy and the blood-brain barrier. Adv Neurol 1986;44:787-812.
- Cornford EM. Epilepsy and the blood brain barrier: endothelial cell responses to seizures. Adv Neurol 1999;79:845-62.
- Ivens S, Kaufer D, Flores LP, et al. TGF-beta receptor-mediated albumin uptake into astrocytes is involved in neocortical epileptogenesis. Brain 2007;130(Pt 2):535-47.
- Binder DK, Steinhäuser C. Functional changes in astroglial cells in epilepsy. Glia 2006;54(5):358-68.
- Friedman A. Blood-brain barrier dysfunction, status epilepticus, seizures, and epilepsy: a puzzle of a chicken and egg? Epilepsia 2011;52(Suppl. 8):19-20.
- Vezzani A, French J, Bartfai T, Baram TZ. The role of inflammation in epilepsy. Nat Rev Neurol 2011;7(1):31-40.
- Ravizza T, Gagliardi B, Noe F, Boer K, Aronica E, Vezzani A. Innate and adaptive immunity during epileptogenesis and spontaneous seizures: evidence from experimental models and human temporal lobe epilepsy. Neurobiol Dis 2008;29(1):142-60.
- Medel J, Cortijo L, Álvarez D, Martínez J, López M. Interleucina 1β, crisis convulsivas y muerte neuronal. Rev Peru Med Exp Salud Pública 2013;30(2):262-7.
- Shimada T, Takemiya T, Sugiura H, Yamagata K. Role of Inflammatory Mediators in the Pathogenesis of Epilepsy. Mediators of Inflammation 2014;2014:901902.
- Loddenkemper T, Kotagal P. Lateralizing signs during seizures in focal epilepsy. Epilepsy Behav 2005;7(1):1-17.
- Smith SJ. EEG in the diagnosis, classification, and management of patients with epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76(Suppl. 2):ii2-7.
- Foldvary N, Klem G, Hammel J, Bingaman W, Najm I, Luders H. The localizing value of ictal EEG in focal epilepsy. Neurology 2001;57(11):2022-8.
- Von Oertzen J, Urbach H, Jungbluth S, et al. Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002;73(6):643-7.
- Hetherington HP, Kim JH, Pan JW, Spencer DD. 1H and 31P spectroscopic imaging of epilepsy: spectroscopic and histologic correlations. Epilepsia 2004;45(Suppl. 4):17-23.
- Koepp MJ, Woermann FG. Imaging structure and function in refractory focal epilepsy. Lancet Neurol 2005;4:42-53.

Página deliberadamente en blanco

Síndromes de neurona motora

Santiago Núñez Velasco y Juan José Ramírez Andrade

INTRODUCCIÓN

Para efectuar cualquier movimiento, tanto voluntario como involuntario, así como también para el mantenimiento de la postura, es necesario el correcto equilibrio y funcionamiento de varias estructuras del sistema nervioso y muscular, las cuales tienen una función y localización específicas. Como consecuencia del fallo de cualquiera de estas estructuras se producen una serie de datos clínicos clásicos, que tienen poder localizador de la enfermedad y que podemos englobar en dos grandes síndromes: síndrome de neurona motora superior (SNMS) y síndrome de neurona motora inferior (SNMI). Partiendo de este diagnóstico sindrómico es posible enumerar las causas que generan una patología a ambos niveles, que pueden ser causas secundarias que lesionan dichas neuronas motoras, tales como un tumor cerebral o una neuropatía compresiva, o causas primarias de enfermedad de la neurona motora propiamente dicha.^{1,2}

CONCEPTO

Se conoce como «neurona motora superior» (NMS) a la neurona cuyo cuerpo se encuentra en la corteza cerebral y cuyo axón forma un fascículo de proyección descendente que termina, ya sea en el asta anterior de la médula espinal, o en los núcleos de los nervios craneales del tallo cerebral, y que estimula a una neurona motora inferior (NMI).³

Por lo tanto, una NMI es aquella cuyo cuerpo se ubica en el asta anterior de la médula espinal o en los núcleos de los nervios craneales y cuyo axón termina en la placa neuromuscular, innervando directamente a los músculos.^{1,3}

BASES ANATOMOFISIOLÓGICAS

Todo movimiento se inicia en la corteza cerebral, en las áreas del complejo motor, que son el área motora primaria (área 4 de Brodmann), ubicada en la circunvolución frontal ascendente o giro precentral, que está justo anterior a la cisura de Rolando o surco central y superior a la cisura de Silvio o surco lateral; el área motora suplementaria (área 6 de Brodmann), la cual se

encuentra justo anterior al área 4 pero en la cara medial del cerebro, y el área premotora (área 6 de Brodmann), la cual se encuentra anterior al área 4 pero en la cara lateral cerebral. Las neuronas motoras se encuentran dentro de estas áreas, específicamente en la capa V de la corteza cerebral; el área 4 se encarga del movimiento propiamente dicho, mientras que la corteza premotora y la suplementaria se encargan de la planificación, así como de respuestas a estímulos sensoriales.⁴

De cada lado de la capa V de la corteza salen aproximadamente un millón de fibras, que discurren de manera descendente, formando la corona radiada, hasta el brazo posterior de la cápsula interna, donde se compactan y continúan su trayecto a través del tallo cerebral, decusándose en las pirámides en el bulbo raquídeo, para posteriormente entrar en la médula espinal, donde hacen sinapsis con la NMI en el asta anterior; este fascículo se conoce como «vía corticoespinal lateral». Existe un conjunto de fibras que constituyen la vía corticoespinal anterior, que, a diferencia de la lateral, no se decusan a nivel bulbar y se encargan principalmente de la musculatura postural. Por último, existe la vía corticobulbar, la cual pasa por la rodilla de la cápsula interna y llega hasta los núcleos motores de los nervios craneales en el tallo cerebral haciendo sinapsis con la NMI.^{4,5}

En el asta anterior de la médula, o en los núcleos de los nervios craneales, se encuentran tres tipos de neuronas motoras: las α , que son grandes y las principales; las β , que son de tamaño medio, y las γ , que son pequeñas. Estos tres tipos de neuronas emiten prolongaciones axonales que forman la raíz nerviosa motora, que emerge de la médula espinal por su porción anterior y que forma, junto con una raíz sensitiva, un nervio mixto; estos se dirigen hacia un músculo específico, donde se dividen en pequeñas ramas intramusculares, llegando a la placa motora, donde generan el potencial de acción necesario para activar las fibras musculares e iniciar así el movimiento. A este complejo de neuronas, axones y músculo efector se le conoce también como «unidad motora».^{4,5}

Ejemplificando esto, si un individuo decide levantar su brazo para saludar, las neuronas motoras corticales en el área 4 ejecutarán una orden, la cual viajará a través del

fascículo corticoespinal hasta llegar al asta anterior de la médula (hasta este punto es NMS); posteriormente, las neuronas del asta anterior de la médula transmitirán la orden hasta el nervio periférico, el cual a su vez transmitirá el impulso hasta las fibras del músculo efector, el cual realizará la acción planeada.

FISIOPATOLOGÍA

La principal manifestación de una afección de la neurona motora, sin importar si es superior o inferior, es la pérdida de la fuerza, a esto lo conocemos como «paresia» o «plejía»; se emplea el sufijo «-plejía» cuando se ha perdido totalmente la fuerza, en cambio, se utiliza el sufijo «-paresia» cuando hay afectación de la fuerza pero se conserva algún grado de funcionalidad, de ahí que hablemos de «hemiparesia» cuando tenemos una pérdida parcial de la fuerza de la mitad izquierda o derecha del cuerpo, «monoparesia» cuando se pierde la fuerza de una sola extremidad, «paraparesia» cuando se pierde la fuerza de las extremidades inferiores, y «diparesia» cuando se pierde la fuerza de las extremidades superiores; finalmente, cuando hay una pérdida parcial de la fuerza de las cuatro extremidades, decimos «cuadriparesia». Las hemiparesias o hemiplejías pueden ser proporcionadas, es decir, existe el mismo grado de debilidad en la extremidad superior que en la inferior, o desproporcionadas. Esto se debe a que en la corteza cerebral se distribuye de manera somatotópica cada estructura del cuerpo, en el llamado «homúnculo de Penfield», las fibras motoras salen separadas en la corona radiada, pero se van compactando

para formar el fascículo corticoespinal a medida que llegan a la cápsula interna, por lo que cuanto más cerca esté la lesión de la corteza, más desproporcionada será la hemiparesia, y cuanto más cerca esté la lesión del fascículo corticoespinal, específicamente en el tallo, más proporcionada será la hemiparesia.⁶

La fuerza se gradúa mediante la escala del British Medical Research Council, que va del 0 al 5, donde 0 corresponde a nula movilidad (plejía), y 5, a fuerza totalmente respetada (tabla 51-1).

Síndrome de neurona motora superior

Independientemente de la causa que genere el daño a la neurona superior, la afección de esta presenta una constelación de signos y síntomas comunes, que constituyen el SNMS; este tiene poder localizador, de ahí que cuando un paciente presente SNMS, también conocido como «síndrome piramidal», sabremos que la lesión se encuentra en el encéfalo o en los fascículos descendentes de la médula espinal. Estos datos clínicos incluyen, además de la pérdida de la fuerza, el aumento de los reflejos de estimamiento muscular profundos (hiperreflexia o clonos), los cuales se gradúan del 0 al 4, 0 para arreflexia, 1 para hiporreflexia, 2 para normorreflexia, 3 para hiperreflexia y 4 para clonos. Estos se acompañan también de reflejos patológicos, el principal es el reflejo de Babinski o cualquiera de sus sucedáneos; los reflejos superficiales tales como los abdominocutáneos se encuentran disminuidos y el tono aumentado, presentando espasticidad, la cual se valora mediante la escala de Ashworth (tabla 51-2).

586

TABLA 51-1 Escala de gradación de la fuerza del British Medical Research Council

Grado	Actividad muscular
0	No hay contracción
1	Contracción débil
2	Desplazamiento activo sobre el plano (no vence la gravedad)
3	Movimiento activo que vence la gravedad
4	Movimiento activo que vence la resistencia
5	Normal

Tomado de Daniels L, Worthingham C, eds. *Muscle testing: technique of manual examination*. 5.ª ed. Filadelfia: WB Saunders Co.; 1986. © Crown Copyright, utilizado con la autorización del Medical Research Council.

TABLA 51-2 Escala modificada de Ashworth

Grado	Respuesta al movimiento
0	Tono muscular normal
1	Ligera espasticidad al final del arco del movimiento
1+	Ligera espasticidad en menos de la mitad del arco del movimiento
2	Espasticidad en la mayor parte del arco del movimiento
3	Espasticidad considerable, se dificulta el movimiento pasivo
4	La extremidad afectada está fija en flexión y extensión

Tomado de Bohannon Rw, Smith MB. *Interrater reability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity*. *Phys Ther* 1987;67:206-7.

Es importante aclarar que la espasticidad no aparece de forma aguda, sino semanas después de la lesión.^{6,7}

Síndrome de neurona motora inferior

Al igual que el SNMS, el SNMI causa manifestaciones comunes sin importar el agente etiológico, y, de presentarse, localizaremos la lesión desde las astas anteriores medulares o los núcleos de los nervios craneales hasta la placa motora neuromuscular. Aparte de la debilidad, los pacientes presentan reflejos de estiramiento muscular normales o disminuidos, reflejos superficiales normales o aumentados, no hay presencia de reflejos patológicos y el tono muscular se encuentra normal o disminuido; se pueden presentar calambres y fasciculaciones⁶ (tabla 51-3).

Conociendo ya los síndromes clínicos, se mencionarán las etiologías específicas que causan lesiones a las neuronas motoras, que pueden ser secundarias o propias de estas (primarias).

Lesiones que causan una afección de la neurona motora superior (secundarias)

Cualquier entidad patológica que destruya o comprima la corteza motora o los fascículos corticoespinal o corticobulbar generará un SNMS; ejemplos pueden ser un tumor frontal, o de tallo cerebral, una infarto de la arteria cerebral media, una hemorragia en los ganglios basales que afecte también la cápsula interna, o un hematoma epidural o subdural traumático, entre otros.⁶

Enfermedades primarias de la neurona motora superior

ESCLEROSIS LATERAL PRIMARIA

Descrita por primera vez en 1875, consiste en una afección de la neurona superior en pacientes que rondan los 50 años de edad, de etiología desconocida; su presentación clínica es paraparesia espástica de lenta evolución que progresa hasta afectar las extremidades superiores, causando incluso parálisis pseudobulbar; se pueden presentar también calambres y fasciculaciones, pero son poco comunes. Se pueden presentar algunos datos de afectación cognitiva, pero es raro que se desarrolle un

síndrome demencial. Algunos autores la consideran un estado previo al desarrollo de esclerosis lateral amiotrófica (ELA).^{5,6-13}

El diagnóstico es de exclusión y básicamente está orientado a descartar causas secundarias y estructurales de afectación de la NMS; es posible hacer el diagnóstico de esclerosis lateral primaria cuando tengamos a un paciente que presenta paraparesia espástica progresiva que de 3-4 años de evolución y que no presenta ninguna causa estructural que la explique, así como tampoco datos de afectación de la NMI que nos orientarían a pensar en una enfermedad mixta como la ELA.¹³⁻¹⁹

PARAPLEJÍA ESPÁSTICA HEREDITARIA

Es una enfermedad autosómica dominante que se caracteriza por el empeoramiento progresivo de la fuerza de las extremidades inferiores. Su prevalencia es de 0,5 a 11 por cada 100.000 habitantes y se presenta entre la segunda y la cuarta décadas de la vida.

El diagnóstico se realiza predominantemente mediante la historia familiar, así como por la exclusión de otras patologías estructurales que podrían explicar la paresia.

Enfermedades de la neurona motora inferior

Las enfermedades de la NMI se pueden localizar en varios niveles, como en el caso de las atrofas musculares espinales, cuya afección se encuentra en las astas anteriores medulares o en los nervios periféricos, y pueden ser mononeuropatías, que generalmente son compresivas o metabólicas, o polineuropatías, que suelen ser autoinmunitarias.⁹

SÍNDROME DEL TÚNEL CARPIANO

Es una mononeuropatía frecuente que consiste en la compresión del nervio mediano por el ligamento transversal del carpo; este puede tener varias etiologías, desde causas mecánicas, locales, hasta sistémicas.

El cuadro clínico comprende dolor, parestesias y debilidad de los primeros tres dedos de la mano, acompañados de atrofia de la musculatura tenar e hipotenar; la sintomatología es de predominio nocturno y puede ser bilateral.⁷

TABLA 51-3 Comparación de la expresión clínica de los síndromes de neurona motora

Expresión clínica	Superior (NMS)	Inferior (NMI)
Reflejos profundos	Aumentados	Normales o disminuidos
Reflejos superficiales	Disminuidos	Normales o aumentados
Fasciculaciones	No	Sí
Tono	Aumentado (espasticidad)	Normal o disminuido
Reflejos patológicos de liberación piramidal (Babinski)	Presentes	Ausentes

NMI, neurona motora inferior; NMS, neurona motora superior.

El diagnóstico se hace mediante el cuadro clínico; el signo de Tinel positivo, que consiste en percutir el nervio mediano con la consecuente sensación de hormigueo; el signo de Phalen positivo, que consiste en parestias y dolor después de mantener la flexión de la muñeca aproximadamente 1 min. La electromiografía y las velocidades de conducción son útiles para apoyar el diagnóstico.

SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

Es una polineuropatía asociada a mecanismos inmunitarios que se relaciona principalmente con antecedentes de infección por *Campylobacter jejuni*, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, vacunación, etc.

El cuadro clínico clásico se caracteriza por debilidad ascendente flácida progresiva, en algunas ocasiones con parestias y entumecimiento, hiporreflexia o areflexia, y es frecuente la afección del sistema nervioso autónomo. En casos agresivos, puede comprometer la musculatura respiratoria y ser necesaria la ventilación mecánica.

El diagnóstico se realiza mediante estudios de neurofisiología, como electromiografía y velocidades de conducción, así como el hallazgo de disociación albuminocitológica en el líquido cefalorraquídeo.¹⁵

En la mayoría de los casos, se presenta una remisión espontánea con buena recuperación, sin embargo, en los casos agresivos, puede ser necesaria la administración de inmunoglobulinas o plasmáferesis.

ATROFIA MUSCULAR ESPINAL

Son un conjunto de trastornos motores causados por la degeneración de las neuronas del asta anterior, casi todos autosómicos recesivos y ligados a una delección del gen SMN en el cromosoma 5.

Se han descrito cuatro tipos de atrofia muscular espinal, cada uno con un pronóstico diferente y edades de presentación variable; en general, todos se caracterizan por presentar debilidad progresiva de predominio en las extremidades inferiores; los tipos 3 y 4 son los menos agresivos¹⁹ (tabla 51-4).

El diagnóstico se realiza primordialmente mediante el análisis genético molecular, buscando las mutaciones en el cromosoma 5. También es posible realizar

una biopsia de músculo buscando un patrón clásico llamado «atrofia fascicular».

Enfermedad mixta de las neuronas motoras

ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

También conocida como «enfermedad de Lou Gehrig», se trata de una patología que involucra una afección tanto de la NMS como de la NMI.¹²

Aunque se ha intentado definir su etiología, estableciendo principalmente las causas autoinmunitarias, todavía se define la ELA como de causa desconocida; aproximadamente un 10% de los casos presentan herencia mendeliana autosómica dominante; un menor porcentaje, recesiva, por lo que se divide en dos grupos: ELA esporádica y ELA familiar.¹⁶

La edad de presentación es alrededor de los 60 años de edad, aunque se han comunicado casos tempranos que se inician a los 20 años. La duración de la enfermedad a partir del inicio de la sintomatología es de 3-5 años, aunque esta aumenta conforme al nivel socioeconómico y la capacidad de acceder a cuidados médicos.

En cuanto al cuadro clínico, la debilidad muscular es el síntoma cardinal, se suele iniciar como una monoparesia y, de ahí, se extiende de manera continua hasta afectar más segmentos; la forma espinal o clásica es la más común y, en esta forma, la debilidad se presenta al principio en las extremidades superiores; alrededor de un 25% presentan afectación lumbar al principio (forma polineurítica); el 2% de los pacientes debutan con disnea y debilidad de la musculatura respiratoria, y el 10% presentan atrofia bilateral de las extremidades superiores, conocida como «síndrome del hombre en el barril». Puede haber sintomatología bulbar, así como ronquera, sialorrea y llanto o risa descontrolados, conforme avanza la enfermedad el paciente presenta fasciculaciones y atrofia de los músculos, los de la mano son característicos; sin embargo, a pesar de la atrofia y las fasciculaciones, los pacientes suelen presentar hiperreflexia y datos patológicos de liberación piramidal como el signo de Babinski, lo que constituye una mezcla entre ambos síndromes de neurona motora.¹⁸

El diagnóstico de ELA es de exclusión, por lo que se deben realizar los estudios de neuroimagen y neurofisiología necesarios para descartar alguna causa estructural.

TABLA 51-4 Presentación por edad y supervivencia de las atrofas musculares espinales

Tipo	Edad de inicio	Supervivencia
Infantil (Werdnig-Hoffmann)	Del nacimiento a los 6 meses	Muerte a los 2 años
Intermedia	Antes de los 18 meses	No alcanzan la edad adulta
Juvenil (Kugelberg-Welander)	Después de los 18 meses	Hasta la edad adulta
Del adulto (pseudomiopática)	Después de los 20 años	Progresión lenta ya sea proximal o distal

Tomado de Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, Mazziotta JC. *Bradley's Neurology in Clinical Practice*. 5.ª ed. Filadelfia: Elsevier; 2010.

Así pues, existen criterios diagnósticos que clasifican la ELA como definitiva, probable y posible, teniendo en cuenta la afectación de cuatro regiones: bulbar, cervical, dorsal y lumbosacra:

- **ELA definitiva:** cuando existen signos clínicos de MNI y MNS en tres o más regiones.
- **ELA probable:** cuando los signos de ambas neuronas motoras están en dos regiones.
- **ELA posible:** signos de ambas neuronas motoras en una sola región o signos de MNS en dos o más regiones.

No existe un tratamiento etiológico definitivo ni curativo, por lo que se orienta a tratar la sintomatología y el curso natural de la enfermedad es hacia el fallecimiento.

RESUMEN

Las neuronas motoras se dividen en superiores e inferiores, dependiendo de la localización en el sistema nervioso; la NMS es la que se encuentra en la corteza motora en el lóbulo frontal, de ahí manda proyecciones axonales que se van agrupando hasta llegar a la cápsula interna, donde se compactan formando el fascículo corticoespinal, que sigue su proyección descendente hasta llegar al bulbo raquídeo, donde se decusa para continuar su trayecto hacia la médula espinal, donde hace relevo con la NMI en el asta anterior; esto mismo sucede con los nervios craneales, solo que esta información viaja por el fascículo corticobulbar y termina en los grupos nucleares del tallo.

La NMI se encuentra en el asta anterior de la médula y en los núcleos de los nervios craneales y, de ahí, manda proyecciones para formar las raíces nerviosas periféricas, que terminarán entre las fibras musculares,

y llegarán a la placa neuromuscular, formando así la unidad motora.

Ambas motoneuronas se presentan en síndromes clásicos que tienen poder localizador; la pérdida de la fuerza es el dato clínico común; la hiperreflexia, la presencia de reflejos patológicos y la espasticidad son parte del espectro de la NMS, y la hiporreflexia, la atrofia y las fasciculaciones, de la NMI.

Cualquier etiología que destruya, ya sea la corteza motora, o el fascículo corticoespinal a cualquier nivel podrá desencadenar un SNMS, y estas son causas secundarias de enfermedad de NMS (tumores, infartos); sin embargo, existen enfermedades primarias de etiología poco conocida que afectan directamente las neuronas motoras, tales como la esclerosis lateral primaria y la paraplejía espástica familiar.

Las enfermedades de la NMI pueden presentarse en forma de mononeuropatías, como el síndrome del túnel carpiano, o polineuropatías, como el síndrome de Guillain-Barré, que se caracteriza por un cuadro de debilidad progresiva ascendente con hiporreflexia. Existen también enfermedades del asta anterior de la médula espinal, como la atrofia espinal muscular, que son un conjunto de patologías ligadas al cromosoma 5, cuyo dato predominante es la pérdida progresiva de la fuerza.

Por último, la ELA es una enfermedad de causa desconocida que tiene como característica clínica la afección de ambas neuronas motoras; se presenta con debilidad usualmente de comienzo en una extremidad que progresivamente se generaliza, y presenta también signos y síntomas bulbares, fasciculaciones y signos de liberación piramidal. El diagnóstico es de exclusión y el tratamiento es meramente sintomático.

589

CASO CLÍNICO

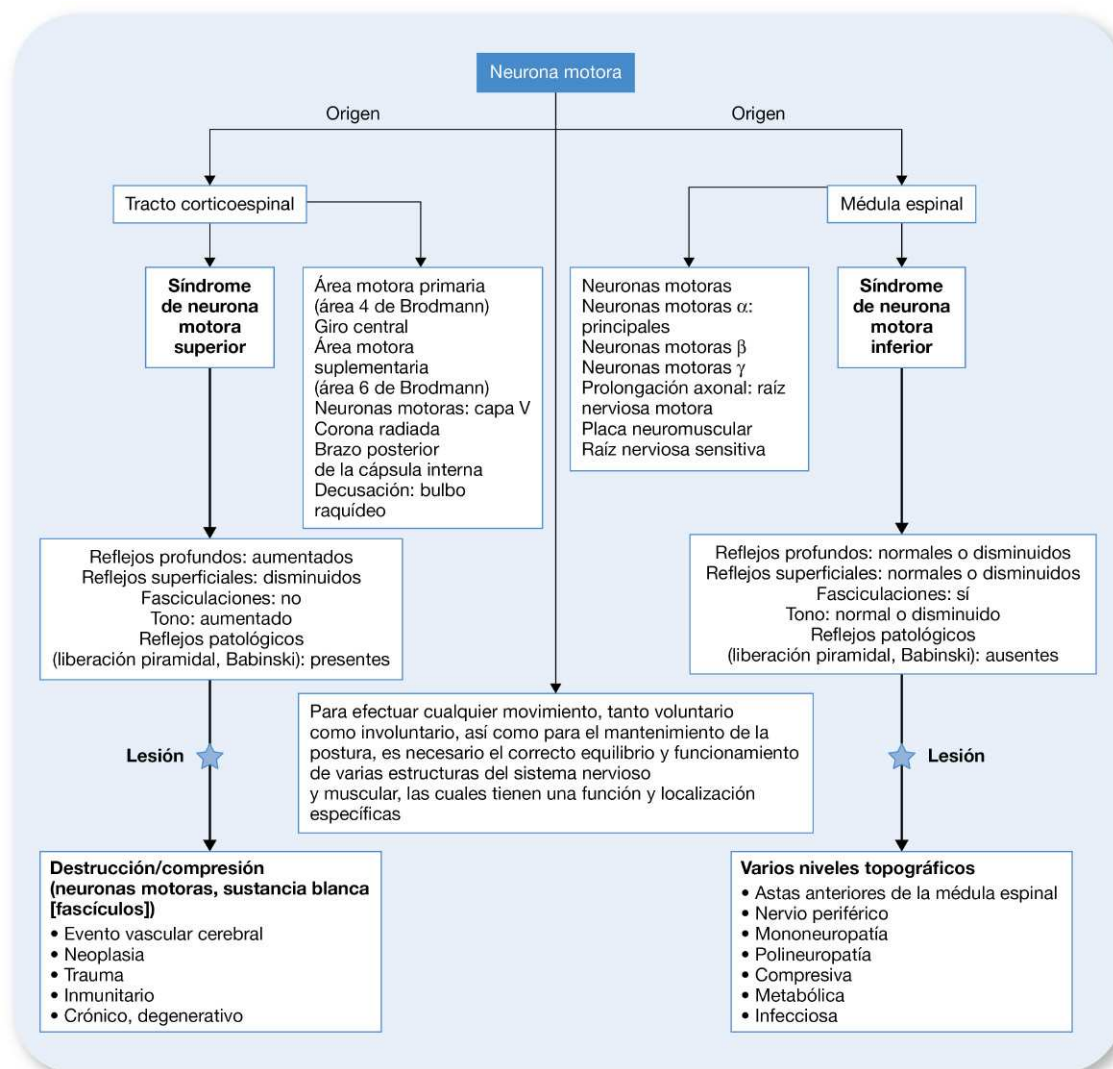
Se trata de un paciente masculino de 62 años de edad cuyo padecimiento se inicia hace 2 años, cuando presenta disfonía; 6 meses después presenta disfagia y, posteriormente, sialorrea; acude a un otorrinolaringólogo, quien no encuentra patología estructural. Hace 1 año el paciente nota dificultad para abrir botellas y manejar herramientas, motivo por el cual decide acudir a un neurólogo. En la exploración neurológica se observan atrofia lingual y fasciculaciones linguales, así como pérdida distal de la fuerza en las extremidades superiores e hipotrofia tenar e hipotenar, con un aumento generalizado de los reflejos de estiramiento muscular y signo de Babinski bilateral.

Se solicitan exámenes séricos generales, los cuales no presentan ninguna alteración; se hace una resonancia magnética del cráneo y la columna sin encontrar ningún dato patológico.

Análisis del caso

En este caso lo primero que nos llama la atención son los datos de afectación bulbar, caracterizados por sialorrea, disfagia y disfonía, posteriormente, presenta

debilidad de las extremidades superiores de predominio distal; al complementar los datos con la exploración neurológica nos damos cuenta de que el paciente tiene atrofia y fasciculaciones linguales, así como reflejos aumentados de manera global y signo de Babinski, por lo cual concluimos que se trata de un síndrome mixto, al tener datos clínicos tanto de NMS como de inferior; así pues, en los estudios paraclínicos no se encuentra una causa estructural clara que explique el cuadro; por último, si encuadramos a nuestro paciente en los criterios diagnósticos para ELA, presenta datos de afectación a nivel bulbar (atrofia lingual, fasciculaciones, datos de lesión mixta [NMS y NMI]) y a nivel cervical (debilidad, hipotrofia tenar e hiperreflexia de las extremidades superiores), así como datos de NMS a nivel lumbar (hiperreflexia y Babinski), por lo tanto, tenemos un cuadro de probable ELA, por lo que se debe iniciar el tratamiento sintomático y el seguimiento clínico, ya que probablemente en unos años el paciente desarrolle también afectación dorsal y otras complicaciones asociadas.



MAPA CONCEPTUAL

Fisiopatología de los síndromes de neurona motora.

Bibliografía

- Canedo A. Functional heterogeneity of the pyramidal system: corticobulbar and corticospinal tracts. *Rev Neurol* 2003;36(5):438-52.
- Ropper AH, Samuels MA, Klein J. Adams and Victor's Principles of Neurology. 10.ª ed Chicago: McGraw-Hill; 2014.
- Kiernan AJ. El Sistema Nervioso Humano. Una perspectiva anatómica. 10.ª ed Barcelona: Lippincott, Williams and Wilkins; 2014.
- Afifi AK, Bergman RA. Neuroanatomía funcional: Texto y atlas. 2.ª ed. México, D. F.: McGraw-Hill; 2006.
- Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, Mazziotto JC. Bradley's Neurology in Clinical Practice. 5.ª ed Filadelfia: Elsevier; 2010.
- Brashear A, Elovic EP. Spasticity: Diagnosis and Management. Nueva York: Demos Medical Publishing; 2010.
- Dick JP. The deep tendon and the abdominal reflexes. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2003;74(2):150-3.
- Dum RP, Strick PL. Spinal cord terminations of the medial wall motor areas in macaque monkeys. *J Neurosci* 1996;16(20):6513-25.
- Lemon RN. Descending pathways in motor control. *Annu Rev Neurosci* 2008;31:195-218.
- Pringle CE, Hudson AJ, Munoz DG, et al. Primary Lateral Sclerosis-Clinical Features. *Neuropathology and Diagnostic Criteria. Brain* 1992;115(Pt 2):495-520.
- Rowland LP. Primary lateral sclerosis: disease, syndrome, both or neither? *J Neurol Sci* 1999;170(1):1-4.
- Gordon PH, Cheng B, Katz IB, et al. The natural history of primary lateral sclerosis. *Neurology* 2006;66(5):647-53.
- Soraru G, Ermani M, Logroscino G, et al. Natural history of upper motor neuron-dominant ALS. *Amyotroph Lateral Scler* 2010;11(5):424-9.
- Brugman F, Veldink JH, Franssen H, et al. Differentiation of hereditary spastic paraparesis from primary lateral sclerosis in sporadic adult-onset upper motor neuron syndromes. *Archiv Neurol* 2009;66(4):509-14.
- Van den Berg-Vos RM, Visser J, Kalmijn S, et al. A Long-term Prospective Study of the Natural Course of Sporadic Adult-Onset Lower Motor Neuron Syndromes. *Archiv Neurol* 2009;66(6):751-7.
- Kaufmann P, Pullman SL, Shungu DC, et al. Objective tests for upper motor neuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 2004;62(10):1753-7.
- Aydogdu I, Tanriverdi Z, Ertekin C. Dysfunction of bulbar central pattern generator in ALS patients with dysphagia during sequential deglutition. *Clin Neurophysiol* 2011;122:1219-28.
- Brooks BR. El Escorial revisited: Revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2001;1(5):293-9. 2000.
- Gregson JM, Leathley M, Moore AP, Sharma AK, Smith TL, Watkins CL. Reliability of the tone assessment scale and the modified ashworth scale as clinical tools for assessing poststroke spasticity. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80:1013-6.

Alteraciones del estado de alerta

Juan José Ramírez Andrade y Santiago Núñez Velasco

INTRODUCCIÓN

Las alteraciones del estado de alerta son una condición clínica común que tiene múltiples causas, sin embargo, se dividen en dos grandes grupos: estructurales y metabólicas.¹

La conciencia se define como el estado de estar despierto que evoca tener conciencia de ser uno mismo y su relación con el medio ambiente en el que se involucra. Clínicamente, la definición del estado de alerta en el ámbito hospitalario se realiza al interrogar al paciente, dicha definición no se aplica a pacientes que presentan alteraciones en la percepción de estímulos (síndrome de *looked-in*) o por razones psicógenas por las que el paciente decide no responder.²

Por lo tanto, en este capítulo se realizarán una revisión y una relación de las bases anatómicas y fisiopatológicas de por qué se presentan las alteraciones del estado de alerta.

CONCEPTO

Las alteraciones del estado de alerta están entre los problemas clínicos más difíciles y dramáticos. Los antiguos griegos sabían que el estado de conciencia normal depende de tener un cerebro intacto; la alteración del estado de conciencia significaba un fallo en el cerebro. El cerebro tolera solo limitadas lesiones físicas y/o metabólicas, por lo tanto, la alteración del estado de conciencia es un signo de impedimento y/o de daño irreparable en el cerebro.¹⁻³

BASES ANATOMOFISIOLÓGICAS

Desde la perspectiva de la función encefálica global, un individuo sano posee dos mecanismos a partir de los cuales es capaz de relacionarse consigo mismo y con el medio externo. El primero es ampliamente estudiado y comprende el estado de vigilia y el ciclo sueño-vigilia. Esta función tiene su asiento anatómico en una estructura encefálica filogenéticamente vieja, denominada «sistema activador reticular ascendente», que se localiza desde los primeros segmentos cervicales hasta el

diencéfalo. En esta región anatómica, se segregan varios neurotransmisores, sin embargo, la serotonina es el de mayor importancia; además, esta estructura es donde se lleva a cabo el proceso de despertar (vigilia) y entrar de manera cíclica en el denominado «sueño fisiológico». El segundo componente es la denominada «conciencia», y es la que permite que una persona tenga conocimiento de sí misma e interactúe con el ambiente. Esta función es compleja, se lleva a cabo en ambos hemisferios cerebrales y en las conexiones que establecen con el resto del sistema nervioso central. En esta función participan un sinnúmero de neurotransmisores, y es indispensable que la persona se encuentre despierta, es decir, que el primer componente (sistema activador reticular ascendente) esté intacto; sin embargo, no todas las personas alertas están conscientes, como en el caso de los pacientes en estado vegetativo.²

El sistema activador reticular ascendente posee los sistemas anatómicos encargados de los ciclos vigilia-sueño, que son el sistema inductor del sueño y el sistema inductor de la vigilia; este último, paralelamente, garantiza la capacidad de concentración. Ambos funcionan sincrónica y cíclicamente, lo cual depende, en gran medida, de la maduración del sistema nervioso central, de tal manera que un cerebro maduro tendrá ciclos de sueño con un patrón bien definido y períodos de vigilia con la capacidad de concentración. Dicho patrón es sensible a eventos externos, los más conocidos son los cambios hormonales y la luz-oscuridad.^{2,3}

La vigilia tiene su sustrato anatómico en el sistema activador reticular ascendente. Dentro de esta intrincada red neuronal se encuentra el *locus coeruleus* (en el suelo del cuarto ventrículo), que es una estructura pequeña que posee la mayor cantidad de células noradrenérgicas del sistema nervioso central; sus neuronas se proyectan de manera difusa a la corteza cerebral y al resto del tronco cerebral; su funcionamiento depende de un ritmo circadiano, de tal modo que el *locus coeruleus* se «activa» o «desactiva» ante variaciones circadianas con duración de 24 h y con ciclos infradianos de aproximadamente 2 h de duración. Cuando aumenta la temperatura, el *locus coeruleus* amplía su actividad metabólica produciendo mayor cantidad de catecolaminas, coadyuvando así a la

vigilia, y lo contrario; esto explica, al menos, un mecanismo para inducir estados de menor o mayor alerta y que los períodos de mantenimiento de la atención varíen durante el día y se correlacionen de manera directa con variaciones de la temperatura corporal central.²

El sistema inductor del sueño tiene su base anatómica en los núcleos grises posteriores del sistema activador reticular ascendente, sus axones hacen sinapsis en la corteza cerebral y con el haz medial frontal. Para inducir el sueño, participan los núcleos grises del rafe dorsal secretores de serotonina y el núcleo gigantocelular de la formación reticular productor de acetilcolina. En el ciclo vigilia-sueño influyen un sinnúmero de factores; entre los externos, están los denominados «relojes externos», como el ciclo luz-oscuridad, y claves sociales como la hora de las comidas u horarios laborales y escolares; entre los factores internos que intervienen en este ciclo, están los ritmos circadianos hormonales, como la hormona del crecimiento, el cortisol, la melatonina y la prolactina, además de factores inducidos por los *zeitgebers*, o relojes internos o endógenos. El sistema activador reticular ascendente es una estructura polisináptica en forma de red (de ahí su nombre) con límites anatómicos poco definidos; se localiza en la porción paramedial del tronco del encéfalo y se extiende desde los primeros tres segmentos cervicales a los núcleos talámicos medio, reticular e intralaminar. Su «activación» se relaciona con el estado de vigilia; si bien esta es una estructura atávica, su trascendencia en el entendimiento de los estados de coma es fundamental, ya que su ubicación y su función son estratégicas. Esta estructura puede verse afectada por una gran variedad de situaciones que perturban el estado de alerta (vigilia) de una persona, como procesos neurológicos intrínsecos o extrínsecos que afectan el tallo cerebral y causas sistémicas propias o externas, como las intoxicaciones, el uso de fármacos, etc.¹⁻⁴ (fig. 52-1).

Vigilia y conciencia

El proceso a través del cual un individuo tiene registro de sí mismo y de su entorno es lo que propiamente se denomina «conciencia»; esta es una función que se realiza en las diversas estructuras derivadas del telencéfalo, fundamentalmente en la corteza cerebral.^{2,3}

La corteza cerebral es una estructura extensa que mide alrededor de 2.500 cm, en la que de manera conservadora se calcula que existen 10.000 millones de neuronas con cerca de 50 trillones de sinapsis. Teniendo en cuenta estos datos, las lesiones anatómicas corticales que induzcan pérdida de la vigilia deben ser muy amplias, o bien involucrar de alguna manera al sistema activador reticular ascendente, y, por supuesto, las causas extra-neurológicas suelen obedecer a trastornos sistémicos, intoxicaciones o fármacos que llegan a través del torrente sanguíneo o a un defecto de este. Obviamente, las situaciones que afecten la funcionalidad o integridad anatómica de ambas estructuras (sistema activador reticular ascendente y corteza cerebral) producirán un deterioro

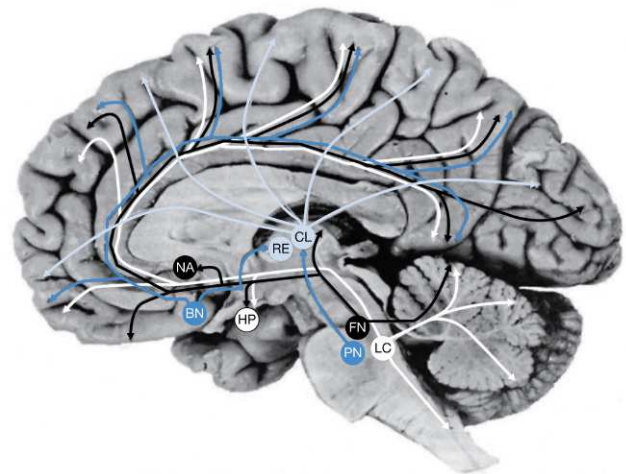


FIGURA 52-1

Sistema reticular ascendente y sus vías de conexión. Los colores blanco, negro y azul muestran las vías noradrenérgica, serotoninérgica y colinérgica, respectivamente. BN, núcleo basal de Meynert; CL, núcleo centrolateral del tálamo; FN, núcleo del rafe; HP, hipotálamo; LC, locus coeruleus; NA, núcleo accumbens; PN, núcleo pedunculopontino; RE, núcleo reticular talámico. (Tomado de McCrea SM. A review and empirical study of the composite scales of the Das-Naaglieri cognitive assesment system. *Psychol Res Behav Manag* 2009;2:59-79.)

del estado de alerta (vigilia); estas eventualidades suelen estar asociadas con hipoxia, hipoglucemia, sustancias depresoras de la función neurológica (aquellas producto de la disfunción de un órgano, como ocurre en la insuficiencia hepática renal, etc.) o con efectos de fármacos depresores barbitúricos o tóxicos exógenos.²

Flujo sanguíneo cerebral, metabolismo cerebral y autorregulación cerebral

El flujo sanguíneo cerebral es el volumen de sangre aportado a una masa de tejido encefálico dada en una unidad de tiempo. El flujo sanguíneo cerebral promedio en un adulto es de 750 ml/min, lo que corresponde a un 15-20% del gasto cardíaco; esto significa un flujo de 50-60 ml por 100 g de tejido en 1 min. Es directamente proporcional a la presión de perfusión cerebral e inversamente proporcional a las resistencias vasculares cerebrales; resulta del cociente entre la presión intracraneal y la presión arterial media. Este alto aporte sanguíneo tiene como propósito suministrarle al cerebro un suficiente e ininterrumpido aporte de oxígeno y glucosa, elementos indispensables para su adecuado funcionamiento. Las neuronas son dependientes del oxígeno y la glucosa; las cetonas pueden ser utilizadas (especialmente en períodos de ayuno), aunque de forma limitada. Los depósitos de glucógeno son escasos, esto explica la dependencia del encéfalo del aporte de nutrientes sanguíneos; cuando el flujo sanguíneo cerebral cesa totalmente, la glucosa y el trifosfato de adenosina (ATP) son consumidos en un período de 3-5 min, pero la pérdida del estado de alerta ocurre casi de inmediato (20 s). El cerebro extrae el 10%

de la glucosa sanguínea, lo que significa que existe cierta reserva funcional, de tal forma que, si decrece el flujo, la manera de compensarlo es aumentando la extracción de glucosa. A través del metabolismo aerobio, por cada molécula de glucosa, una vez que pasa por la glucólisis, el ciclo del ácido cítrico y la cadena respiratoria, se obtienen 38 moléculas de ATP; para tal obtención energética, se requiere un aporte ininterrumpido de oxígeno a razón de 40-70 ml O_2 /min. Además de estos mecanismos, el cerebro echa mano de otras alternativas para mantener concentraciones estables de ATP: creatina fosfoquinasasa y adenilcinasa. El flujo sanguíneo cerebral se mantiene constante dentro de un rango amplio de PaO_2 ; este debe caer por debajo de 50 mmHg para que sufra una modificación al alza. El flujo sanguíneo cerebral es muy sensible a cambios en la presión parcial de CO_2 , en el rango fisiológico de $PaCO_2$, una fluctuación de 1 mmHg produce un cambio del 3 al 4% en el flujo sanguíneo cerebral; la sustancia gris es más sensible a la lesión debido a su alta tasa metabólica cerebral de oxígeno ($CMRO_2$).^{2,3}

Autorregulación de la circulación cerebral

El flujo sanguíneo cerebral es un proceso activo que en condiciones fisiológicas se modifica regionalmente dentro de ciertos límites. Estos cambios están vinculados con una serie de variables fisiológicas y se denominan «autorregulación de la circulación cerebral». Dicha autorregulación permite mantener un flujo sanguíneo cerebral regional acorde con las necesidades metabólicas de las diferentes áreas encefálicas, pero particularmente de la corteza cerebral, lo cual ocurre a pesar de alteraciones de la presión arterial sistémica, aunque estos «ajustes en el flujo sanguíneo cerebral» tienen ciertas limitaciones; para una persona normotensa, los límites de presión arterial media para mantener esta función son entre 50 y 150 mmHg; por debajo de estas cifras, se produce un descenso del flujo sanguíneo cerebral, y, por encima, el flujo sanguíneo cerebral queda dependiente de la presión arterial sistólica. En los pacientes con hipertensión arterial crónica, la curva de autorregulación se desplaza a la derecha, al igual que el límite inferior de autorregulación, por ello la presión sanguínea a la que aparece isquemia cerebral se observa con presiones de perfusión que serían bien toleradas por los pacientes normotensos. En caso de hipotensión arterial por defecto de los vasos (de origen vascular), la curva se desplaza hacia la izquierda, pero, cuando es por hipovolemia, la curva se desplaza a la derecha por el incremento generalizado del tono simpático. La acidosis del tejido cerebral genera que la autorregulación se pierda; cuando sucede en pacientes con presión intracraneal crítica, el aumento del flujo sanguíneo cerebral causará más edema e isquemia, con lo que se elevará aún más la presión intracraneal y habrá mayor acidosis tisular, con lo que se establece un círculo vicioso. Existen diversas teorías que explican de qué manera la autorregulación de la circulación cerebral se realiza eficientemente: la teoría miogénica, la neurogénica y la metabólica.¹⁻³

Aunque las tres están estrechamente vinculadas y son interdependientes, parece que las modificaciones bioquímicas tisulares son el elemento cardinal para producir cambios en la dimensión de los vasos y en el flujo sanguíneo regional, que en condiciones fisiológicas estaría acorde con la tasa metabólica de la región en cuestión.

FISIOPATOLOGÍA

En condiciones normales, una persona tiene, por día, períodos de vigilia que se alternan con estados de sueño denominado «fisiológico»; ambos son estados encefálicos con participación sistémica, procesos metabólicamente activos e indispensables para el control de múltiples procesos biológicos neurológicos y del resto de órganos y sistemas. Existen condiciones anormales que afectan la capacidad de mantener la vigilia, y para que ello ocurra debe estar participando de manera anatómica, funcional, o ambas, el sistema activador reticular ascendente, o bien la corteza cerebral de manera extensa y difusa. La integridad anatómica y funcional de las proyecciones talamocorticales, corticotálamicas e intracorticales juega un papel trascendente para el mantenimiento del estado de vigilia; sin embargo, el tema es mucho más complejo que las simples redes talamocorticales. Varios investigadores postulan la existencia de áreas de organización funcional espontánea subyacente a la corteza que proporcionan plantillas de referencias transitorias y rápidamente adaptables que tendrían gran trascendencia en algunos síndromes clínicos, como los estados vegetativos y el estado mínimo de la conciencia. Hay varias formas de clasificar el deterioro del estado de alerta, y, más allá de las virtudes y defectos de cada una de ellas, la mayoría de los clínicos coincide en que lo más apropiado es hacer una descripción de las condiciones del estado mental del enfermo.^{5,6}

Somnolencia

Es el estado en el que el sujeto tiende a permanecer dormido, puede ser despertado con facilidad con cualquier estímulo sensorial o sensitivo; sin embargo, cuando este cesa, vuelve a dormirse, y así permanece hasta que se genere otro estímulo. Durante el tiempo que está despierto, puede atender adecuadamente órdenes sencillas.⁷

Estupor

El sujeto se encuentra dormido, no atiende a estímulos físicos simples, pero suele despertar por medio de estímulos vigorosos y repetidos (dolor), retornando al estado inicial una vez que cesa el estímulo. La respuesta a las órdenes verbales es lenta e inadecuada y a veces ausente. Existen autores que dividen el estupor en dos: estupor superficial y estupor profundo; la diferencia es que en el profundo se presentan cambios vegetativos ante el estímulo alérgico.⁷

TABLA 52-1 Términos usados en la alteración del estado de conciencia

Agudo	Subagudo o crónico
Somnolencia	Demencia
<i>Delirium</i>	Hipersomnia
Obnubilación	Abúlico
Estupor	Mutismo acinético
Coma	Estado mínimo de conciencia
Enclaustramiento	Estado vegetativo

Coma

El paciente se encuentra «dormido», carece de respuesta a cualquier estímulo y es incapaz de percibir o responder a las inducciones externas o a las necesidades internas. Este es un estado limitado en el tiempo, esto es, siempre será un cuadro agudo, ya que, si se perpetúan las condiciones que están generando el coma, al cabo de unas pocas semanas (alrededor de 4 semanas) se reinstaurarán los ciclos sueño-vigilia, con excepción de los casos en los que el coma hubiera sido inducido y mantenido por fármacos^{7,8} (tabla 52-1).

Para integrar el conocimiento de la fisiopatología, se debe adentrarse a la valoración clínica del paciente para así entender a fondo la morfología de la fisiopatología.

La exploración neurológica deberá realizarse de manera completa y ordenada, ya que proporciona datos de gran trascendencia para la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas. En un paciente con deterioro del estado de alerta, deberá hacerse hincapié en los siguientes aspectos:⁹

- Determinación del nivel de alerta y conciencia.
- Patrón respiratorio.
- Evaluación de las pupilas y de los reflejos pupilares.
- Movimientos oculocefálicos y oculovestibulares.
- Respuesta motora.

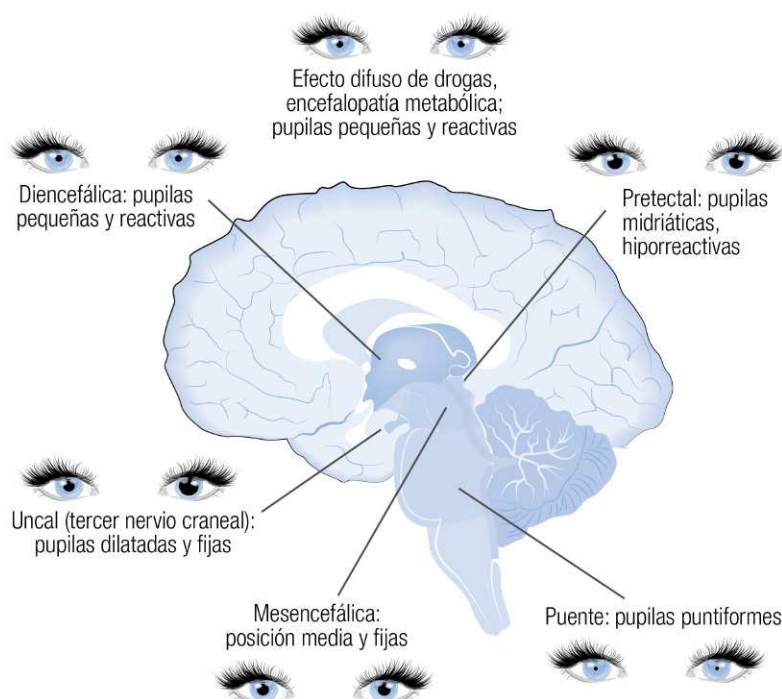
Es preferible describir las condiciones en que se encuentra el paciente, ya que las etiquetas podrían no ser interpretadas por todo el equipo tratante de la misma manera. Existen instrumentos que ayudan a evaluar al paciente y cuyo uso se ha difundido por su sencillez, su reproducibilidad y, en algunos casos, su valor pronóstico. La escala de coma Glasgow es la más conocida y utilizada, tiene ciertas limitaciones, primero, porque se diseñó para el paciente con traumatismo craneoencefálico; segundo, porque es poco sensible para determinar cambios sutiles en el estado de conciencia; tercero, porque la evaluación del tallo cerebral es limitada; y, finalmente, porque en los pacientes sedados, intubados o afásicos, la respuesta verbal está restringida y no traduce el estado neurológico real. Existen otros instrumentos que pretenden subsanar estas deficiencias, como la escala de coma de Liège, a la cual se agregan la escala de reflejos del tallo cerebral (Brain Stem Reflexes Score) y la escala Full Outline of Unresponsiveness¹⁰ (tabla 52-2).

TABLA 52-2 Escala de coma de Glasgow

Parámetro	Respuesta	Puntos
Respuesta ocular	Espontánea	4
	Al habla	3
	Al dolor	2
Respuesta motora	Sin respuesta	1
	Obedece órdenes	6
	Localiza el estímulo	5
	Flexión anormal	3
	Respuesta extensora	2
Respuesta verbal	Sin respuesta	1
	Orientada	5
	Conversación difusa	4
	Palabras inapropiadas	3
	Sonidos incomprensibles	2
	Sin respuesta	1

Adaptado de Teasdale G, et al. Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale. The Lancet 1974;304[7872]:81-84.

El tamaño y la respuesta pupilares a la luz son controlados por los sistemas nerviosos simpático y parasimpático. El sistema nervioso simpático nace en el hipotálamo posterior y recorre ipsolateralmente el tallo cerebral de manera paralela al sistema activador reticular ascendente, hasta llegar a las astas intermediolaterales y emerger por las primeras tres raíces dorsales. Tras hacer sinapsis en el ganglio cervical superior, sus fibras entran en el cráneo con la arteria carótida interna, pasan por dentro de la caja timpánica en el oído medio, siguen por la vaina de la carótida dentro del seno cavernoso y llegan al globo ocular por los filamentos que acompañan a la arteria oftálmica. Sus fibras inervan el músculo liso dilatador de la pupila, las glándulas sudoríparas, los vasos carotídeos y el músculo liso tarsal superior; la activación de la vía simpática produce midriasis, y la lesión de estas fibras origina el síndrome de Horner (miosis, ptosis por parálisis del músculo tarsal superior, vasodilatación y anhidrosis ipsilateral). Las fibras del sistema nervioso parasimpático descienden del hipotálamo anterior a las regiones craneosacras, mientras que en el mesencéfalo lo hacen a los núcleos de Edinger-Westphal, y las fibras que de ellos emergen transitan por el tercer nervio craneal haciendo sinapsis en el ganglio epiescleral. Estas fibras inervan el músculo liso dilatador de la pupila, y sus axones son la única vía para el reflejo fotomotor. En condiciones fisiológicas, las pupilas deben estar centrales y simétricas, y la exposición a la luz debe producir miosis en ambos ojos; la miosis en el ojo estimulado se denomina reflejo «fotomotor», y la miosis en el otro ojo (el no estimulado), debido al entrecruzamiento de fibras en el quiasma óptico y en el metatálamo, así como por conexiones entre ambos núcleos de Edinger-Westphal, se denomina «reflejo consensual». La lesión del núcleo de Edinger-Westphal o la compresión de las fibras parasimpáticas del tercer nervio craneal se manifiesta por midriasis homolateral temprana (la oftalmoplejía se produce posteriormente). Esta particularidad se explica porque las fibras parasimpáticas discurren en la periferia

**FIGURA 52-2**

Resumen de los cambios pupilares de acuerdo con las lesiones del tallo cerebral que causan el deterioro neurológico. (Modificado de Saper C. Brain stem modulation of sensation, movement, and consciousness. En: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. Principles of Neural Science. 4ª ed. New York: Mc Graw-Hill; 2000.)

del tercer nervio y las motoras, por la parte central. El reflejo cilioespinal se desencadena ante un estímulo nociceptivo cutáneo en la cara o el cuello y consiste en la dilatación de 1 o 2 mm de la pupila ipsolateral. Este reflejo indica indemnidad de las vías simpáticas ascendentes. En el deterioro rostrocaudal, en la fase diencefálica, se afectan las fibras simpáticas, permitiendo un predominio de la innervación parasimpática, lo que se manifiesta por miosis reactiva a la luz (reflejo fotomotor positivo); en tanto que en las lesiones del mesencéfalo se alteran ambas fibras (simpáticas y parasimpáticas), por lo que las pupilas toman un diámetro intermedio y pierden los reflejos fotomotor y consensual. Si la lesión se ubica en la protuberancia, se interrumpen las vías simpáticas descendentes (que producen midriasis), pero se preserva la función de los núcleos parasimpáticos del tercer nervio craneal (mesencefálicos), por lo que las pupilas se encuentran mióticas y puntiformes, lo que se explica por el exceso de actividad parasimpática. Finalmente, en los casos de procesos metabólicos, aun cuando produzcan comas profundos, el reflejo fotomotor se mantiene, aunque puede enlentecerse^{6,7,9} (fig. 52-2).

Las respuestas motoras son de gran trascendencia para la localización topográfica de las diferentes disfunciones neurológicas y para el pronóstico del enfermo. Se sabe que esta dimensión en la escala de coma de Glasgow es la que tiene mayor valor pronóstico en el paciente con traumatismo grave del cráneo. En un paciente con alteración de la conciencia, pueden diferenciarse tres tipos de respuesta a estímulos noci-

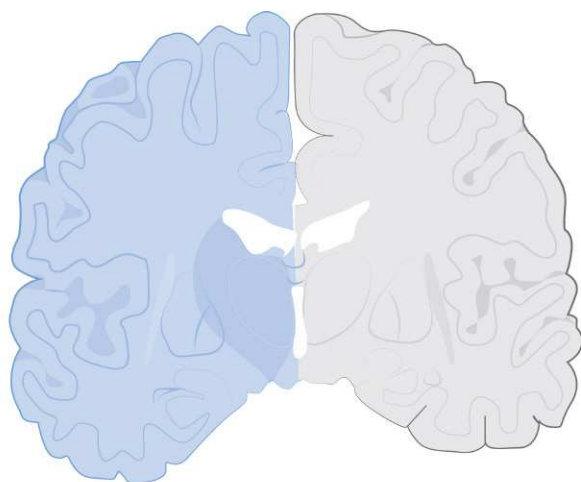
ceptivos: apropiada, inapropiada o ausente. Las respuestas apropiadas implican que las vías sensitivas y corticoespinales están preservadas; en cambio, su ausencia manifiesta una alteración uni- o bilateral de estas. Las respuestas motoras inapropiadas constituyen «estereotipos» que dependen del nivel en que se encuentra el daño y son sumamente reveladoras del daño y su gravedad clínica.^{6,7}

Rigidez de decorticación

Ante un estímulo doloroso, el paciente flexiona los brazos, las muñecas y los dedos de los miembros superiores y produce una extensión, una rotación interna y una flexión plantar de los miembros inferiores, lo que significa daño diencefálico; esta respuesta también puede ser unilateral.⁹

Rigidez de descerebración

El paciente, ante un estímulo o espontáneamente, se encuentra en «opistótonos»: aprieta los dientes, extiende los brazos con rigidez en aducción e hiperpronación; las extremidades inferiores también están rígidas y extendidas con flexión plantar. Esta actitud se reproduce experimentalmente con lesiones intercoliculares y se manifiesta en enfermos con graves lesiones mesencefálicas y protuberanciales; es excepcional en encefalopatías metabólicas graves, pero debe tenerse en cuenta. Existe una respuesta menos estereotipada que las anteriores en



A



B



C

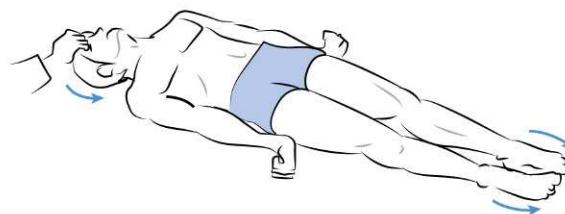
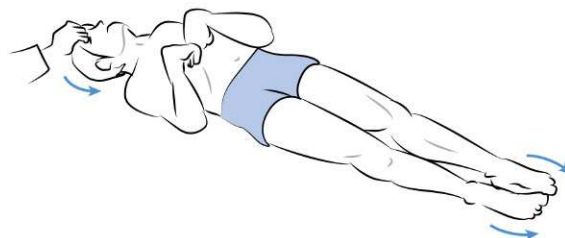
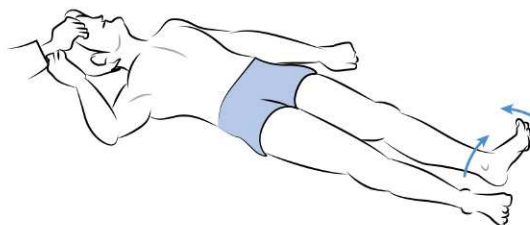


FIGURA 52-3

Posturas motoras patológicas. **A.** Encefalopatía metabólica: hemiparesia contralateral del hemisferio afectado, movimientos propositivos hemicorporales ipsolaterales al hemisferio afectado. **B.** Daño mesencefálico: posturas de decorticación (flexión de las extremidades superiores y extensión de las extremidades inferiores). **C.** Daño pontino: postura de descerebración en la que se evidencia la hiperextensión de las extremidades superiores e inferiores. (Modificado de Saper C. *Brain stem modulation of sensation, movement, and consciousness*. En: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. *Principles of Neural Science*. 4ª ed. New York: Mc Graw-Hill; 2000.)

la que, ante un estímulo, el enfermo adopta una posición de descerebración en los miembros superiores con flacidez o flexión de los inferiores. Este tipo de respuesta puede ubicar una afección protuberancial con daño caudal del tallo encefálico^{8,9} (fig. 52-3).

Flacidez

La actitud de flacidez generalizada, con o sin signos de liberación piramidal, se asocia con lesiones en el bulbo raquídeo bajo; es una respuesta que se traduce en un estado de máxima afectación corticoespinal⁹ (v. fig. 52-3).

Síndrome de deterioro rostrocaudal

El deterioro rostrocaudal es un proceso dinámico y evolutivo que induce signos y síntomas clínicos que revelan la afectación de las estructuras encefálicas supratentoriales. Este cuadro remite a la filogénesis del sistema nervioso central; así, de manera inversa, se van perdiendo funciones de adquisición reciente hasta llegar a las más antiguas y, finalmente, a la muerte del individuo. Para que se cumpla esta serie de fenómenos clínicos es necesario que los procesos que están afectando el sistema nervioso central se localicen por encima del tentorio (supratentoriales) y que sean evolutivos, pero para el

clínico lo más relevante es que el paciente deja ver, a través de signos clínicos, su gravedad y su posibilidad de morir.^{6,7,11-14}

FASE DIENCEFÁLICA TEMPRANA

Lo primero en ocurrir es la pérdida de la concentración y una somnolencia progresiva. La respiración es regular, con suspiros y bostezos frecuentes hasta llegar al estado de coma. Según la causa, podrá haber signos de focalización neurológica (hemiplejía, liberación piramidal, liberación frontal, etc.).^{1,7,9}

FASE DIENCEFÁLICA TARDÍA

El paciente está comatoso. El patrón respiratorio se modifica a uno periódico de Cheyne-Stokes. Las pupilas son mióticas, pero conservan el reflejo fotomotor. En las fases diencefálicas finales aparece la llamada «rigidez de decorticación», en la que es característica la disfunción piramidal y el reflejo plantar extensor (signo de Babinski).^{1,7,9}

FASE MESENFÁLICA

Derivada de la pérdida de la inervación simpática descendente (a las astas intermediolaterales toracolumbares) y la lesión de los núcleos de Edinger-Westphal (parasimpáticos), las pupilas se tornan irregulares, adoptan un diámetro intermedio y pierden el reflejo fotomotor. Con la lesión del fascículo longitudinal medio, se afecta la «mirada conjugada» asociada con los movimientos cefálicos, lo que produce el signo de «ojos de muñeca». El patrón respiratorio es de hiperventilación (hiperventilación neurogénica central). La respuesta motora a estímulos dolorosos se manifiesta por «rigidez extensora de descerebración» (lesión intercolicular).^{1,5-9}

FASE PROTUBERANCIAL

Con el avance del deterioro rostrocaudal, el patrón respiratorio cambia hacia un ritmo superficial con pausas de apnea. Las pupilas se mantienen en posición intermedia y sin reactividad a la luz. El paciente se vuelve flácido y muestra signo de Babinski bilateral. Ocasionalmente, responde a estímulos dolorosos con la flexión de los miembros inferiores.⁹

FASE BULBAR

Se distingue por una respiración irregular y lenta llamada «atáxica» o «de Biot», hipotensión arterial, pulso irregular y pupilas con midriasis parálitica. El paciente está cuadripléjico y carece de tono muscular. Pueden mantenerse los signos de liberación piramidal de manera bilateral, pero no es infrecuente que estén perdidos. Ya no es posible detectar signos de focalización neurológica.^{7,9}

ESTADO VEGETATIVO

El estado de coma no es una condición permanente, ya que, si después de unas semanas persiste daño en el

sistema nervioso central, la persona llega a un estado en el que las funciones del sistema activador reticular ascendente se reinstauran. Si bien el sujeto permanece desconectado del medio y «de sí mismo», se restablecen los ciclos sueño-vigilia, los pacientes son capaces de abrir los ojos, pero no siguen con la mirada, no cumplen órdenes ni realizan movimientos con un propósito determinado, y las funciones cardíacas y respiratorias están preservadas; esa condición se le denomina «estado vegetativo». Se considera estado vegetativo persistente cuando esta condición se mantiene más de 1 mes; es causado por un daño cortical difuso con preservación del sistema activador reticular ascendente, como ocurre en la encefalopatía hipóxica y en el traumatismo grave del cráneo.^{6,9,15}

RESUMEN

Los estados de vigilia y el sueño normal son eventos fisiológicos cuyos mecanismos neurofuncionales y bioquímicos son más o menos comprendidos. Su disfunción se traduce en alteraciones del estado de alerta y en los diversos trastornos del sueño.

Las alteraciones del estado de alerta son varias y son causadas por múltiples procesos que de manera común afectan la capacidad de vigilia y suelen poner en riesgo la vida.

La conciencia es el proceso fisiológico en el cual el individuo mantiene un estado de alerta, con pleno conocimiento de sí mismo y de su entorno.

Para mantener un nivel de conciencia normal, es necesaria la integridad de dos estructuras, la corteza cerebral y el sistema reticular activador, que atraviesa el tronco del encéfalo y que tiene una participación fundamental en el despertar.

El sistema de alerta del ser humano consiste en lo siguiente:

1. La función normal de la corteza cerebral requiere un adecuado funcionamiento de estructuras subcorticales, fundamentalmente por el sistema activador reticular ascendente.
2. El sistema activador reticular ascendente está formado por grupos celulares que se hallan distribuidos en el mesencéfalo, la protuberancia, el hipotálamo y el tálamo, desde ahí se proyecta de forma difusa a la corteza, que a partir de esto es activada.
3. Existen dos vías anatómicas del sistema activador reticular ascendente: 1) la vía directa, se origina en el diencefalo y se proyecta a la corteza (intervienen varios neurotransmisores), y 2) la vía indirecta, que se origina en el mesencéfalo, releva al tálamo y se proyecta a la corteza.

Por tanto, la integridad funcional y anatómica del sistema de alerta nos permite mantenernos alerta, despiertos y con un adecuado nivel de atención.

El patrón respiratorio nos orienta hacia la localización de la lesión, teniendo en cuenta siempre que las medidas de soporte suelen enmascarar las formas más características:

- **Respiración de Cheyne-Stokes:** ciclos de taquipnea con progresiva amplitud, hasta un pico máximo, y descenso gradual hasta llegar a un breve período de apnea. Reflejan afectación hemisférica bilateral.

- **Hiperventilación:** hiperapnea rápida y mantenida. Aparece en las lesiones de mesencéfalo, también como compensación de una acidosis metabólica o una intoxicación grave por salicilatos.
- **Respiración apnéustica:** fase inspiratoria muy larga seguida por apnea prolongada. Se observa en lesiones de la protuberancia.
- **Respiración atáxica:** completamente irregular, sin ritmo. Se observa en lesiones de bulbo raquídeo.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 24 años de edad ingresado en el servicio de urgencias tras un accidente de motocicleta sin llevar el casco de protección.

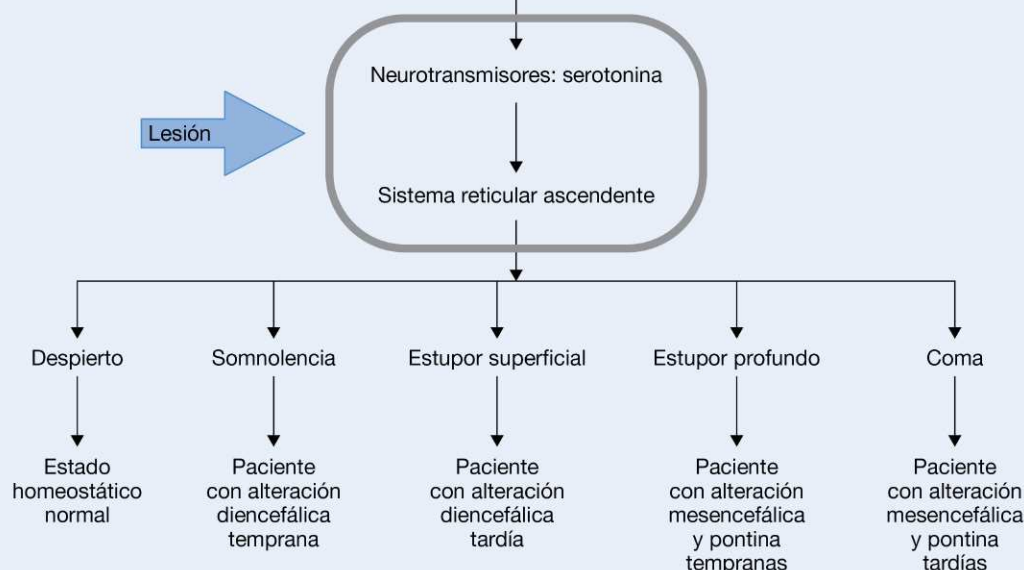
En la inspección, el paciente presenta una herida en el cuero cabelludo en la región frontotemporal derecha, así como equimosis periorcular (signo del mapache) y detrás del pabellón auricular derecho (signo de Battle); el resto de la inspección clínica, sin aparente alteración. En la exploración neurológica, se comprueba que ante el estímulo verbal no presenta apertura ocular ni da respuesta verbal; ante el estímulo álgico, presenta postura de decorticación; en la inspección de la respuesta pupilar presenta anisocoria a expensas de midriasis arrefléxica derecha, así como mirada desconjugada secundaria a exotropía derecha, no presenta movimientos oculocefálicos, preserva el reflejo corneal, el tusígeno, el nauseoso y el cilioespinal.

Se solicita un estudio de tomografía axial computarizada simple del cráneo en el que se observa una fractura de región frontotemporal derecha así como un trazo lineal en el peñasco temporal derecho, además de un hematoma epidural extenso frontotemporoparietal derecho.

Es valorado por neurocirugía, donde determinan que requiere un tratamiento quirúrgico. Es llevado al quirófano, donde se realiza una craneotomía frontotemporoparietal derecha drenando hematoma de 70 cm³ aproximadamente.

El paciente pasa a la unidad de cuidados intensivos, donde se revierte la anisocoria que presentaba antes de la cirugía; el paciente evoluciona de manera satisfactoria tras ser inducido el coma farmacológico, y es egresado del hospital 10 días tras su ingreso, con una ligera secuela motora del hemicuerpo izquierdo.

Las alteraciones del estado de alerta están entre los problemas clínicos más difíciles y dramáticos. Los antiguos griegos sabían que un estado de conciencia normal depende de tener un cerebro intacto; una alteración del estado de conciencia significaba un fallo en el cerebro. El cerebro tolera solo limitadas lesiones físicas y/o metabólicas, por tanto, la alteración del estado de conciencia es un signo de impedimento y de daño irreparable del cerebro.



MAPA CONCEPTUAL

Alteraciones del estado de alerta.

Bibliografía

1. Posner JB, Saper CB, Schiff ND, Plum F. Plum and Posner's. Diagnosis of stupor and coma. Contemporary Neurology Series 19. 4.ª ed. Nueva York: Oxford University Press; 2007.
2. Ropper AH, Samuels MA, Klein JP. Adams and Victor's Principles of Neurology. 10.ª ed Nueva York: McGraw-Hill; 2014.
3. Kiernan AJ. El Sistema Nervioso Humano. Una perspectiva anatómica. 10.ª ed. Barcelona: Lippincott, Williams and Wilkins; 2014.
4. VonWild K, Laureys ST, Gerstenbrand F, et al. The Vegetative State-A Syndrome in search of a name. J Med Life 2012;5(1):3-15.
5. García S, Sauri SS, Meza DE, Villagómez AJ. Estado de coma y trastornos de la conciencia: una revisión analítica desde un enfoque neurofuncional. Parte 1. Rev Esp Med Quir 2013;18:56-68.
6. Bender A, Jox RJ, Grill E, Straube A, Lulé D. Persistent Vegetative State and Minimally Conscious State. Dtsch Arztebl Int 2015;112(14):235-42.
7. McClenathan BM, Thakor NV, Hoesch RE. Pathophysiology of acute coma and disorders of consciousness: considerations for diagnosis and management. Semin Neurol 2013;33(2):91-109.
8. Hughes CG, Patel MB, Pandharipande PP. Pathophysiology of acute brain dysfunction: what's the causa of all this confusion? Curr Opin Crit Care 2012;18(5):518-26.
9. Traub SJ, Wijdicks EF. Initial Diagnosis and Management of Coma. Emerg Med Clin North Am 2016;34(4):777-93.
10. McCrea SM. A review and empirical study of the composite scales of the Das-Naaglieri cognitive assesment system. Psychol Res Behav Manag 2009;2:59-79.
11. Ziaja M. Septic Encephalopathy. Curr Neurol Neurosci Rep 2013; 13:383.
12. Chaudhray N, Kumar Duggal A. Sepsis Associated Encephalopathy. Adv Med 2014;2014:762320.
13. Renner CIE. Interrelation between Neuroendocrine Disturbances and Medical Complications Encountered during Rehabilitation after TBI. J Clin Med 2015;4(9):1815-40.
14. Yu J. Endocrine disorders and the neurologic manifestations. Ann Pediatr Endocrinol Metab 2014;19(4):184-90.
15. Landenson PW. Precision Medicine Comes to Thyroidology. J Clin Endocrinol Metabol 2016;101(3):799-803.

Página deliberadamente en blanco

Síndrome meníngeo

Raul A. Uribe Olivares

INTRODUCCIÓN

La inflamación de las leptomeninges se conoce con el nombre de «meningitis», la cual genera síntomas y signos que constituyen a su vez el síndrome meníngeo. Esta patología tiene repercusión directa en el líquido cefalorraquídeo (LCR) que pueden llevar a presentar hipertensión endocraneal por la alteración del flujo del mismo o cambios en su composición citoquímica.¹

CONCEPTO

Se denomina «síndrome meníngeo» al conjunto de síntomas y signos producidos como consecuencia de la invasión o la agresión aguda de las meninges cerebroespinales por algún proceso patológico, generalmente infeccioso.²

Es importante aclarar que, en el pasado, cuando se hablaba de «síndrome meníngeo de causa infecciosa», se hacía referencia a los términos «meningitis» y «encefalitis» como procesos independientes, pero hoy en día se prefiere utilizar el término «meningoencefalitis» de forma genérica porque se considera que es muy poco probable que se afecten solo las meninges sin que participe el encéfalo, y viceversa. Por otro lado, se habla de «meningoencefalitis primarias» cuando el agente infeccioso, procedente de un foco evidente o no, ataca directamente las meninges, mientras que se reserva el término «meningoencefalitis secundarias» para cuando el proceso causal es principalmente de tipo inmunoalérgico, como veremos más adelante.³

Desde el punto de vista terminológico, en ocasiones se utiliza el término «reacción meníngea» para definir el cuadro de un síndrome meníngeo aséptico, producido por irritación de las meninges por una punción lumbar o por la realización de una neumocentelografía, el cual muestra ligeras alteraciones del LCR, mientras que se reserva el término «meningismo» para nombrar al síndrome meníngeo leve, donde no existe infección y en el que no hay alteraciones del LCR. A pesar de lo anterior, en la práctica médica, ambos términos suelen emplearse indistintamente.

BASES ANATOMOFISIOLÓGICAS

El sistema nervioso central (SNC) está recubierto por tres membranas de tejido conjuntivo, las meninges (figs. 53-1 y 53-2):⁴

1. **Duramadre:** la membrana más externa.
2. **Aracnoides:** la membrana intermedia, bajo la duramadre.
3. **Piamadre:** la membrana más interna en íntimo contacto con la superficie del SNC.

Duramadre

Es una membrana gruesa formada de tejido conjuntivo denso. La duramadre raquídea se encuentra en el canal vertebral y encierra en su interior a la médula espinal. El espacio entre el periostio del canal vertebral y la duramadre se denomina «espacio epidural»; contiene tejido conjuntivo laxo, células adiposas y el plexo venoso vertebral interno. La superficie interna de la duramadre está revestida por células planas, y las fibras de colágeno se orientan longitudinalmente. Se observan menos fibras elásticas que en la duramadre cerebral.

La duramadre cerebral tiene dos capas (una externa o perióstica y una interna o meníngea), las cuales están fuertemente unidas en el adulto. Ambas están compuestas de fibras de colágeno y fibroblastos. La duramadre perióstica se une laxamente a la cara interna del cráneo. En la base del cráneo y en las suturas, la unión es más fuerte. Contiene abundantes células y vasos sanguíneos, y sus fibras de colágeno se agrupan en haces separados. Las fibras de colágeno de la duramadre meníngea forman una banda casi continua con dirección craneal y posterior desde la región frontal. Contiene pequeños vasos sanguíneos y fibroblastos de citoplasma oscuro y largas prolongaciones.

La capa meníngea de la duramadre craneal se repliega formando tabiques que dividen la cavidad craneal en compartimentos intercomunicados. La función de estos tabiques es limitar el desplazamiento del encéfalo en situaciones de aceleración y desaceleración asociadas a los movimientos de la cabeza. Estos tabiques son:^{1,2,4}

601

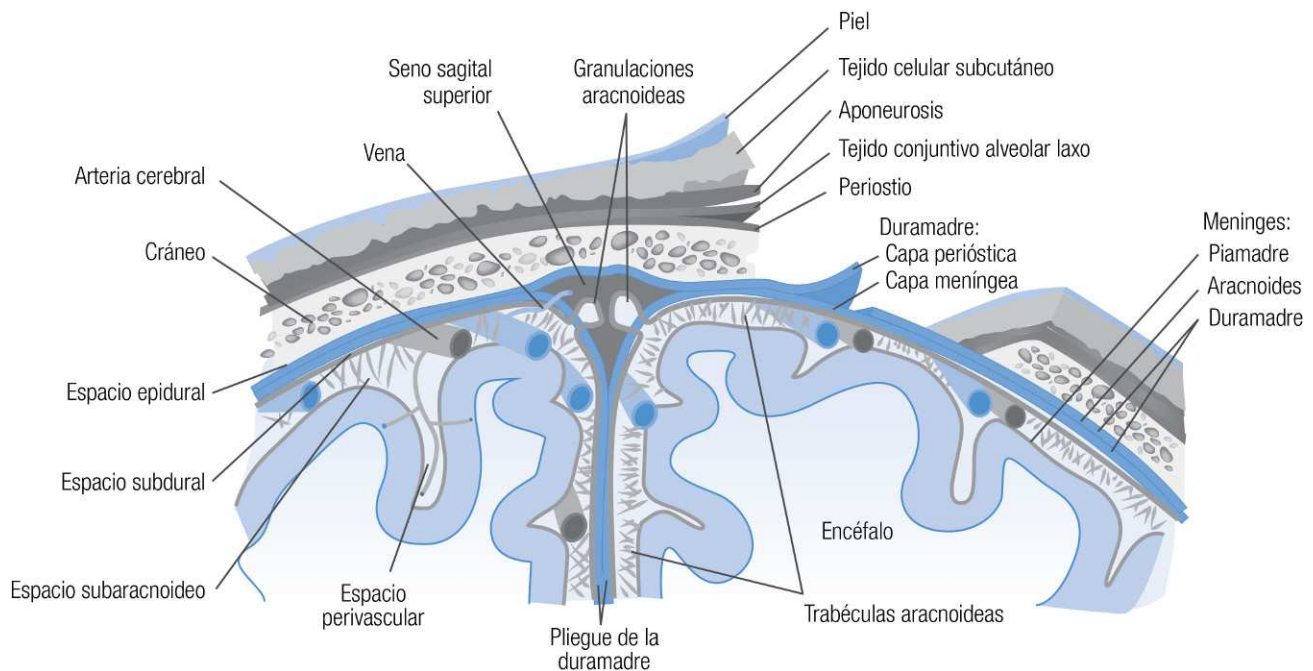


FIGURA 53-1

Representación de la anatomía del cráneo que muestra las meninges y sus relaciones.

602

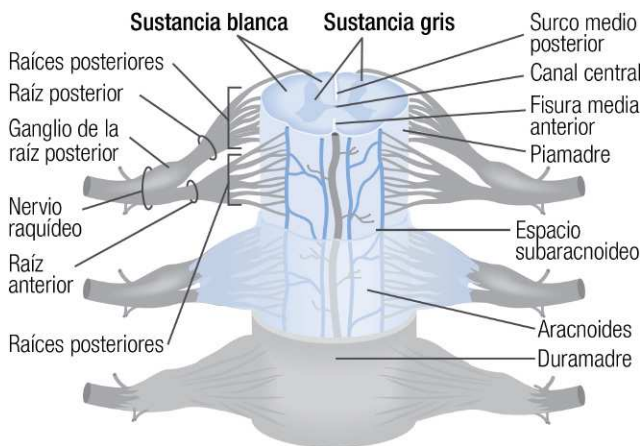


FIGURA 53-2

Relaciones de las meninges a nivel de la médula espinal y forma en que envuelven a las raíces nerviosas. Esta conformación anatómica explica por qué cuando existe inflamación meníngea se ven afectadas las raíces espinales, que son responsables de la sintomatología de la meningitis, como la rigidez de nuca, los signos de Kernig y Brudzinski, etc.

- **Hoz del cerebro:** lámina semilunar ubicada entre los hemisferios cerebrales. En su extremo anterior se inserta en la apófisis *crista galli* del etmoides. En su extremo posterior se fusiona en la línea media con la cara superior de la tienda del cerebelo. El seno sagital superior se sitúa a lo largo de su margen superior. El seno sagital inferior lo hace en su margen inferior, que es libre y cóncavo. El seno recto se sitúa a lo largo de la fusión de la hoz del cerebro con la tienda del cerebelo.

- **Tienda del cerebelo:** lámina en forma de tienda que cubre al cerebelo, separándolo de los lóbulos occipitales del cerebro. En su borde anterior existe una brecha llamada «incisura tentorial» por la cual pasa el mesencéfalo. La inserción ósea de la tienda es en las apófisis clinoides posteriores, el borde superior del peñasco y el margen del surco para el seno transversal del hueso occipital.
- **Tienda de la hipófisis:** es una pequeña lámina circular horizontal de duramadre que forma el techo de la silla turca. Un pequeño orificio en su centro permite el paso del tallo de la hipófisis, la cual está localizada en este pequeño compartimento.

INERVACIÓN DE LA DURAMADRE CRANEAL

La duramadre craneal está inervada por las tres ramas del trigémino, algunas ramas de los tres primeros nervios cervicales y ramas del simpático cervical. Algunos autores describen también ramas del vago y del glossofaríngeo. En la fosa craneal anterior existen ramas de los nervios etmoidales anterior y posterior; en la fosa craneal media, ramas de la división maxilar (meníngeo medio) y de la rama mandibular (espinoso); en la fosa craneal posterior, ramas meníngeas ascendentes de los primeros nervios cervicales y probablemente ramas del vago y el glossofaríngeo.³⁻⁵

Aracnoides

Esta membrana tiene dos componentes. La capa más externa o capa aracnoidea está formada por células muy agrupadas, cuyo espacio intercelular es casi nulo y muy abundante en uniones estrechas y desmosomas.

La porción más interna de la aracnoides está formada por células aracnoideas trabeculares. Estas son fibroblastos modificados con largas prolongaciones que se unen entre sí y con las células de la capa aracnoidea, formando un entramado laxo que conforma un ángulo recto con la capa aracnoidea y que atraviesa el espacio subaracnoideo.

Piamadre

Es una delicada lámina de tejido conjuntivo formada de fibroblastos planos modificados que se adosan a la superficie del encéfalo y la médula espinal. Estas células tienen un gran parecido con las células aracnoideas trabeculares. La piamadre contiene gran cantidad de vasos sanguíneos y se continúa con su capa perivascular. Entre las células de la piamadre y el tejido nervioso existen pequeñas fibras de colágeno y elastina. Entre las células piales y la membrana basal glial de los vasos piales se observan numerosos macrófagos que presentan abundante pigmento amarillo en su citoplasma (reacción química para la demostración de contenido citoplásmico de hierro). También se encuentran mastocitos y pequeñas agrupaciones de linfocitos en las cercanías de los vasos piales. Ambas superficies de la aracnoides, las trabéculas aracnoideas y la superficie interna de la piamadre, están cubiertas por un epitelio simple plano. Los vasos piales y del plexo coroideo poseen una profusa innervación simpática proveniente de los plexos vertebral y carotídeo.

Espacios meníngeos

En anatomía y en clínica, suele hablarse de un espacio subdural, sin embargo, no existe espacio real entre la duramadre y la aracnoides. El espacio subaracnoideo se ubica entre la aracnoides y la piamadre. Este es atravesado por las trabéculas aracnoideas y contiene el LCR. Es estrecho sobre los giros, pero es más profundo en los surcos cerebrales y a lo largo de toda la médula espinal. Las regiones en las cuales la aracnoides está bastante separada de la piamadre se denominan «cisternas», y, en ellas, se observan unas pocas trabéculas.

El sistema ventricular corresponde a una serie de cavidades que se desarrollan en el interior del SNC, en las cuales se está produciendo y circulando el LCR. Estas cavidades están recubiertas por un epitelio endimario, en el que se distinguen:^{1,4}

- **Ventrículos laterales:** están contenidos en cada hemisferio cerebral, tienen la forma de una letra C. Se describe en cada uno de ellos un cuerpo, en relación con el lóbulo parietal; un asta anterior en el lóbulo frontal; un asta posterior en el lóbulo occipital, y un asta inferior en el lóbulo temporal. Cada ventrículo lateral se comunica hacia medial con el tercer ventrículo a través del agujero interventricular o de Monroe. Desde este agujero hacia delante está el asta anterior, en la cual se describe un techo, un suelo y una pared

medial. El techo está formado por el cuerpo calloso (rodilla en el extremo anterior). El suelo está formado por la cabeza del núcleo caudado y parte del *rostrum* del cuerpo calloso. La pared medial está formada por el *septum pellucidum* y el pilar anterior del fórnix. Por detrás del agujero interventricular está el cuerpo del ventrículo lateral. En este se describe un techo formado por el cuerpo calloso, un suelo formado por cuerpo del núcleo caudado y parte del tálamo, también se encuentra aquí el plexo coroideo, que se proyecta luego hacia el asta inferior, y, por último, una pared medial formada por la parte más posterior del *septum pellucidum*. El asta posterior está limitada por el cuerpo calloso hacia dorsal y radiación óptica hacia lateral. El asta inferior tiene un techo formado por la cola del núcleo caudado, un suelo formado por la eminencia colateral y más medialmente por el hipocampo.

- **Tercer ventrículo:** es una cavidad única en forma de hendidura situada en la línea media entre ambos tálamos e hipotálamos. Está comunicada anteriormente con ambos ventrículos laterales y posteriormente con el cuarto ventrículo a través del acueducto cerebral. En el tercer ventrículo se describen: 1) una pared lateral formada por el tálamo hacia dorsal y posterior y por el hipotálamo hacia ventral y anterior; 2) una pared superior o techo formado por una capa endimaria que recubre a la tela coroidea del tercer ventrículo, de la cual se desprenden los plexos coroideos; sobre la tela coroidea están el fórnix y el cuerpo calloso; 3) una pared inferior o suelo formado desde adelante hacia atrás por quiasma óptico, *tuber cinereum* e infundíbulo y más posteriormente los cuerpos mamilares; 4) una pared anterior formada por la lámina *terminalis* y la comisura blanca anterior, y 5) una pared posterior donde se encuentra la entrada al acueducto cerebral y, sobre esta, la comisura blanca posterior y el receso suprapineal.
- **Acueducto cerebral:** es un conducto estrecho de aproximadamente 18 mm de longitud que comunica el tercer ventrículo con el cuarto.
- **Cuarto ventrículo:** es una cavidad situada entre el tronco encefálico y el cerebelo. En él se describen un techo y un suelo. En el techo se encuentra el cerebelo. En la zona más anterior o superior se encuentra el velo medular superior y, lateralmente a él, los pedúnculos cerebelosos superiores. La zona inferior o posterior del techo se encuentra formada por el velo medular inferior, una lámina delgada formada por un epitelio endimario revestido por piamadre. Este velo está perforado en la línea media formando el orificio medial o agujero de Magendie, que comunica el cuarto ventrículo con la cavidad subaracnoidea de la cisterna magna o el cerebelo medular. El piso del cuarto ventrículo está formado por la cara posterior del puente y del bulbo raquídeo. Es una zona en forma romboidea con un surco en la línea media. A cada lado de este se encuentra la eminencia medial, más lateralmente está el surco limitante homónimo del embrionario y,

TABLA 53-1 Componentes del líquido cefalorraquídeo

Componente	Cantidad
Proteínas totales	15-45 mg/100 ml
Albumina	10-30 mg/100 ml
Globulina	5-15 mg/100 ml
Glucosa	40-80 mg/100 ml
Cloruros	700-750 mg/100 ml
Sodio	138-150 mEq/l
Calcio	4,2-5,8 mg/100 ml
Urea	5-40 mg/100 ml
Transaminasa glutámico-oxaloacética	5 unidades
Lactato deshidrogenasa	15-60 unidades
pH	7,45

más lateralmente aún, el área vestibular. En esta zona y sobre los pedúnculos cerebelosos inferiores se encuentra el receso lateral del cuarto ventrículo, que se abre a través de los agujeros laterales o de Luschka hacia el espacio subaracnoideo en la región ventral del tronco encefálico, específicamente en el ángulo pontocerebeloso. En la región más caudal de la eminencia medial se encuentra el núcleo del nervio abducente, alrededor del cual los axones del nervio facial describen una vuelta. Esto se manifiesta como un sollevamiento redondeado hacia el suelo del ventrículo, el cual es denominado «eminencia redonda» o «colículo facial». En la zona más caudal del surco limitante es posible ver el triángulo hipogloso y el triángulo del vago, áreas triangulares que corresponden a los núcleos de los nervios craneales correspondientes. Lateral al triángulo

vagal y en el borde del piso del cuarto ventrículo se encuentra el área postrema.

- **Conducto central o endimario:** este conducto se origina en el extremo caudal del cuarto ventrículo y se extiende a lo largo del bulbo raquídeo y la médula espinal, termina en el cono medular en una zona ligeramente ensanchada denominada «ventrículo terminal».

El LCR es producido en los plexos coroides de las cavidades ventriculares. Una pequeña cantidad se produce en las células endimarias que recubren las cavidades ventriculares. La producción de LCR es un proceso activo que demanda un gasto de energía (tabla 53-1). La concentración de electrolitos, como K^+ , Ca^{2+} y Mg^{2+} , es diferente a la encontrada en el plasma sanguíneo. Al LCR se le atribuye una función de protección mecánica, dado que forma un verdadero colchón hidráulico alrededor y dentro del SNC. Además, permite que los materiales de desecho del metabolismo celular puedan ser eliminados, así como también puede distribuir a distancia las hormonas que se producen en el hipotálamo y la glándula pineal³ (fig. 53-3).

En condiciones normales, el LCR circula desde los ventrículos laterales hacia el tercer ventrículo, luego al acueducto cerebral, al cuarto ventrículo, desde allí se dirige, ya sea hacia el conducto endimario, o hacia el espacio subaracnoideo de las cisternas cerebelomedular y pontina, recorriendo luego el espacio que rodea a la médula espinal hacia caudal o hacia la convexidad de los hemisferios cerebrales. La reabsorción del LCR se realiza en las granulaciones aracnoideas que se encuentran

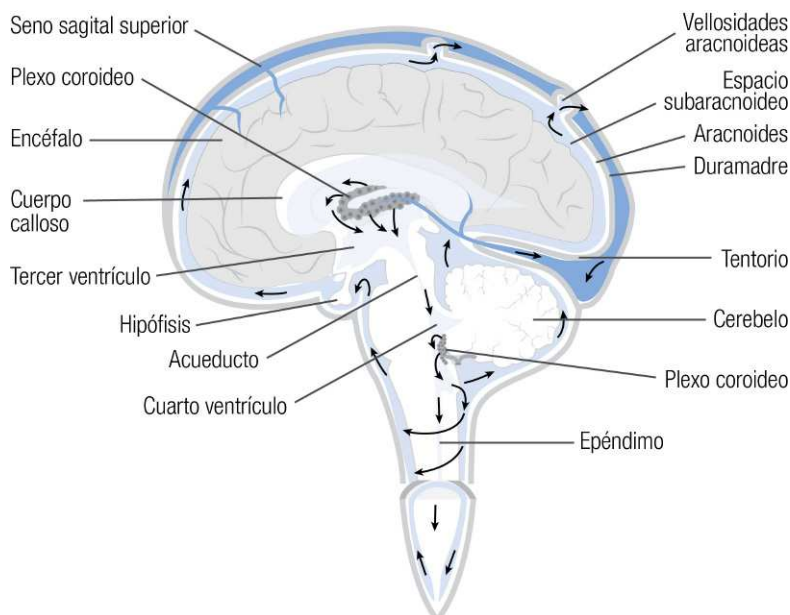


FIGURA 53-3

Circulación del líquido cefalorraquídeo (LCR). El LCR se forma en los diferentes plexos coroides y circula a través del espacio subaracnoideo por todo el encéfalo hasta la médula espinal.

en los senos venosos, especialmente en el seno sagital superior.^{1,3}

FISIOPATOLOGÍA

Se denomina «síndrome meníngeo» al cuadro clínico causado por la invasión o la agresión aguda de las meninges cerebroespinales como consecuencia de algún proceso patológico, generalmente infeccioso, pero también puede ser causado por químicos, sangre, tóxicos, etc.²

Muchos son los factores capaces de ocasionar un síndrome meníngeo, dentro de los cuales destacamos los infecciosos, los tóxicos y los vinculados a procesos vasculares, como las vasculitis o las hemorragias meníngeas por ruptura de aneurismas congénitos o adquiridos.^{1,3-5}

Muchas veces no se trata de un problema puramente meníngeo, sino que se asocia a un cuadro encefálico, constituyéndose así las **meningoencefalitis**. Recordemos que estamos hablando del síndrome meníngeo en general y no de meningitis, ya que para hacer este último diagnóstico es obligatoria la punción lumbar con el objeto de demostrar la existencia de alteraciones inflamatorias en el LCR. Sus síntomas se resumen en el [cuadro 53-1](#).

Dentro del síndrome meníngeo, debemos distinguir las siguientes circunstancias: 1) **meningitis**, cuando en el cuadro clínico se demuestran alteraciones de tipo infeccioso/inflamatorio en el LCR; 2) **reacción meníngea**, que puede presentarse después de la punción lumbar aséptica o tras una neuromeningeografía (inyección de aire en el espacio subaracnoideo), y en ella al cuadro clínico se le agregan muy ligeras alteraciones en el LCR; 3) **meningismo**, en el que solo encontramos un

ligerísimo cuadro clínico y la punción lumbar da salida a un líquido normal en las pruebas analíticas, y 4) **hemorragia meníngea**, en la que al cuadro clínico se le agrega un LCR con sangre, o bien xantocrómico.¹

La inflamación de las leptomeninges se conoce con el nombre de «meningitis», la cual genera síntomas y signos que constituyen a su vez el síndrome meníngeo. Esta patología tiene repercusión directa en el LCR, puede llevar a presentar hipertensión endocraneal por la alteración del flujo del LCR o cambios en su composición citoquímica.

Barrera hematoencefálica

Constituye un mecanismo constituido principalmente por las células endoteliales y de los plexos coroideos, las cuales tienen como característica principal las uniones intercelulares cerradas denominadas también «zónula occludens». Este hecho impide el paso de cualquier sustancia entre las uniones de las células. El mecanismo de intercambio entre la luz del endotelio vascular y el interior del SNC es mediado por pinocitosis y endocitosis mediada por receptores ([fig. 53-4](#)). Esta barrera es, de hecho, impermeable a estructuras moleculares de gran tamaño, sin embargo, deja pasar sustancias tales como el alcohol, los anestésicos, gases, el agua, la glucosa y electrolitos (Na^+ , K^+ y Cl^-).^{4,5}

La entrada al SNC a través de esta barrera está dada por tres mecanismos principales:

1. Difusión de sustancias liposolubles.
2. Transporte facilitado mediado por receptor y dependiente de energía de sustancias hidrosolubles.
3. Canales iónicos.

605

CUADRO 53-1 SIGNOS Y SÍNTOMAS DEL SÍNDROME MENÍNCEO

Cefalea

Vómito

Fotofobia

Hiperestesias cutánea y muscular

Contracturas:

- Rigidez de nuca
- Rigidez del raquis
- Contractura de los miembros:
 - Signo de Kernig
 - Signo de Brudzinski
 - Signo de Brudzinski de la mejilla
 - Signo de Bikele
 - Signo de Trousseau
- Contractura de músculos abdominales

Signos y síntomas motores:

- Plejías
- Piramidalismo:
 - Signo de Magnus

– Signo de De Kleijn

– Signo de Binda

- Crisis convulsivas

Signos y síntomas oculares:

- Oftalmoplejías
- Midriasis
- *Hippus* pupilar
- Nistagmo

Signos y síntomas psíquicos:

- Delirio
- Cambios de comportamiento

Signos y síntomas vegetativos:

- Hipertermia
- Somnolencia
- Estupor y coma
- Respiración irregular
- Bradicardia

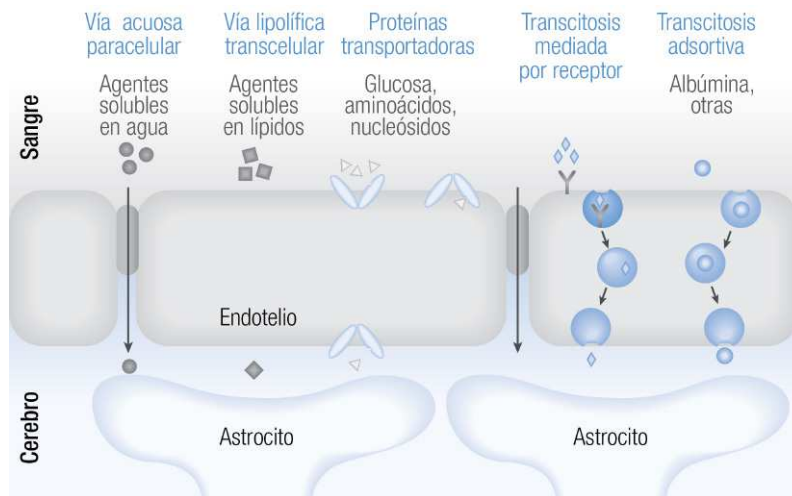


FIGURA 53-4

La barrera hematoencefálica es un aislante de los ambientes de la neurona y de la sangre mediante uniones muy cerradas entre las células endoteliales y la zónula *occludens*, de manera que las diferentes sustancias plasmáticas no pueden pasar libremente. El agua pasa a través de la vía paracelular, las sustancias liposolubles lo hacen a través de la vía lipofílica transcelular, y los aminoácidos, la glucosa y los nucleósidos pasan a través de proteínas transportadoras. El resto de sustancias pasan por pinocitosis, mediada por receptor o no.

En el primer caso, un ejemplo importante son el oxígeno y el dióxido de carbono, cuya difusión solo es limitada por el área de la superficie del vaso sanguíneo, así como por su coeficiente de solubilidad lipídica. En el caso de la glucosa, la difusión pasiva sería muy lenta, por lo que es facilitada por la presencia de transportadores, específicamente el transportador de glucosa de tipo 1 (GLUT-1) en dos de sus formas (GLUT-1 55k y GLUT-1 45k), ambos codificados con el mismo gen, pero diferentes en la magnitud de su glucosilación. Estos transportadores se encuentran bien caracterizados como proteínas de 492 aminoácidos con 12 en el dominio transmembrana, no dependientes de energía (por lo que no pueden transportar glucosa en contra del gradiente de concentración). Otro transportador de relevancia es la glucoproteína P, que transporta a través de la membrana proteínas y lípidos. En la pinocitosis mediada por receptor, un ligando se une primero a un receptor de membrana en un lado de la célula; posteriormente, el complejo es introducido en una vesícula y transportado a través de la célula; después, el ligando es liberado.^{1,3,5}

Todos los vasos dentro del SNC están rodeados por una delgada capa de procesos astrocitarios, ninguno de los cuales está fusionado ni con la membrana del endotelio ni con otros procesos astrocitarios, por lo que tienen un efecto mínimo limitando la entrada de solutos en el parénquima cerebral, así que se puede acceder al espacio extracelular una vez atravesado el endotelio. Esta barrera es efectiva en la filtración de elementos del medio externo al espacio extracelular del SNC, sin embargo, existen zonas en las cuales esta barrera no cumple con todas sus funciones. Se trata de los órganos circunventriculares: la pituitaria, la eminencia media, el *organum vasculosum*, el órgano subfornicial, el órgano subcomisural, la glándula pineal y el área postrema, así como los plexos coroides

y el *locus coeruleus* del cuarto ventrículo. La finalidad de dichas conexiones abiertas es permitir que los neuropeptidos del hipotálamo, el mesencéfalo y la pituitaria entren en el LCR para ser distribuidos en el cerebro y la médula espinal como una vía alternativa en el sistema neuroendocrino. Lesiones agudas del SNC, incluyendo infecciones, pueden incrementar la permeabilidad de la barrera y alterar la concentración de agua, electrolitos y proteínas. En el caso de infecciones virales, los linfocitos infectados pasan con mayor facilidad entre las uniones de las células endoteliales.⁶

El LCR forma parte del entorno en el que se desarrollan las funciones del encéfalo. Fue descubierto por Cortugno y estudiado ampliamente por Magendie en la primera mitad del siglo XIX. Sus funciones principales son la protección mecánica del encéfalo y la médula, y la transferencia de sustancias entre el tejido nervioso y el medio interno. Su circulación se da a través del espacio subaracnoideo desde el sistema ventricular hasta su reabsorción en las vellosidades aracnoideas. El aspecto normal es claro e incoloro, como agua de roca. No precipita ni coagula. En estado patológico, puede tener variaciones dependiendo de múltiples factores asociados con las características de la enfermedad (tabla 53-2). El examen citológico revelará de manera normal leucocitos con un promedio de 4 por mm³, con predominio de los linfocitos. Se observa pleocitosis (aumento del número de células en el LCR) moderada o intensa en las meningitis tuberculosas y virales, la encefalitis, la neurosífilis, la poliomiелitis anterior aguda, la meningitis linfocitaria benigna y ciertas micosis. Si además se agrega un predominio de polimorfonucleares (PMN) ($\geq 75\%$), se debe pensar en meningococos, *Haemophilus*, neumococos, etc. Las pleocitosis ligeras con predominio de PMN o linfocitario se producen en las meningitis

TABLA 53-2 Características del líquido cefalorraquídeo en algunas enfermedades

Enfermedad	Aspecto	Proteínas (mg/100 ml)
Normal	Claro, incoloro	15-45
Meningitis purulenta	Turbio, purulento	100-500
Meningitis tuberculosa	Incoloro, fibrinoso	50-300 (hasta 1.000)
Meningitis linfocitaria benigna	Claro, incoloro	30-100
Encefalitis	Claro, incoloro	15-100
Poliomielitis aguda	Claro, incoloro	10-300
Neurosífilis	Claro, incoloro	50-150
Esclerosis múltiple	Claro, incoloro	25-50
Tumor espinal	Claro, incoloro o xantocrómico	100-2.000
Tumor cerebral	Claro	15-200
Absceso cerebral	Claro o ligeramente turbio	30-300
Hemorragia cerebral	Incoloro, xantocrómico	30-150

serosas o las producidas por procesos infecciosos vecinos a las meninges, como mastoiditis, sinusitis paranasales, abscesos cerebrales, etc. Otros componentes de importancia en el examen citoquímico son las proteínas, con un valor normal de 15 a 45 mg por 100 ml a nivel ventricular. De estos, el 80% corresponde a albúmina, y el 20%, a globulinas. Las proteínas totales aumentan en las meningitis agudas bacterianas y virales, en la meningitis tuberculosa, la encefalitis, la poliomiéltis anterior aguda y la neurosífilis. Un situación especial corresponde a la presencia de una tumoración que bloquee el conducto raquídeo y al síndrome de Guillain-Barré, que suponen la presencia de disociación proteico-citológica (aumento de proteínas con celularidad normal), acompañada de xantocromía y coagulación masiva, tríada también conocida como «síndrome de Nonne-Froin».¹

Las globulinas pueden, por otro lado, encontrarse elevadas con respecto a una cantidad normal de proteínas sin que esto refleje un estado patológico.

Las alteraciones en los niveles de glucosa del LCR (tomando como valores normales entre 40 y 80 mg/dl) con tendencia a la baja son frecuentes en las meningitis purulentas y tuberculosa, en esta última pueden servir como indicadores indirectos de mejoría. No se encuentran alterados en las meningitis virales o asépticas. Cabe mencionar que si la meningitis lesiona el diencéfalo puede ocasionar hiperglucorraquia.

El principio básico del síndrome, principalmente infeccioso de origen bacteriano, corresponde a la presencia de sustancias proinflamatorias que generan una reacción intensa en el espacio subaracnoideo, con especial intensidad en la convexidad y las cisternas de la base. Pueden extenderse por los espacios perivascuales del cerebro y la médula espinal, pero casi nunca se presentan en el parénquima. La inflamación posteriormente lleva a un engrosamiento de las meninges y la formación de adherencias, lo que secundariamente puede causar alteraciones en el flujo del LCR, hipertensión endocraneal y, consecuentemente, hidrocefalia. Los principales

factores proinflamatorios asociados son IL-1 y TNF- α , predominantemente en procesos bacterianos. En caso de infección viral, se debe mencionar la participación del sistema inmunitario, en especial de los linfocitos, como parte de la respuesta del huésped, pero que a su vez altera la homeostasis del sistema nervioso.⁷

La primera línea de defensa del huésped en infecciones bacterianas del SNC está constituida por la migración de leucocitos y la producción de citocinas y quimiocinas. Además, los PMN producen óxido nítrico (NO), radicales superóxido y peróxido de hidrógeno. El NO y los radicales a su vez llevan a la producción de peroxinitrito, un fuerte oxidante. Estos mecanismos de defensa tienen, a su vez, efectos en las células endoteliales, incrementando la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (BHE) e induciendo la peroxidación de lípidos.^{2,6,7}

La meningitis neumocócica es la infección más seria y común del SNC en los adultos, seguida por la causada por *Neisseria meningitidis* (meningococo),⁸ caracterizada por la infección aguda de la piamadre, la aracnoides y el espacio subaracnoideo.

En los niños, la meningitis más frecuente es la causada por el estreptococo del grupo B.⁹ El hábitat del *Streptococcus pneumoniae* (neumococo) es la mucosa de la nasofaringe humana, con una prevalencia de alrededor del 40% en los niños y del 15% en los adultos, y se transmite en gotitas de saliva arrojadas por la tos y los estornudos. Coloniza la nasofaringe mediante la degradación del moco por enzimas como la neuraminidasa A, la α -galactosidasa, la β -N-acetilglucosaminidasa y la neuraminidasa B, disminuyendo la viscosidad del moco y haciendo que pierda su capacidad de atrapar microorganismos. La neumolisina es una importante exotoxina que disminuye la actividad ciliar y la adherencia bacteriana. Otras enzimas producidas por el neumococo, como la peptidoglucanasa y la N-acetilglucosamina desacetilasa A, le confieren resistencia ante la acción de la lisozima de los PMN; también produce una proteasa que degrada la IgA. El neumococo puede trasladarse

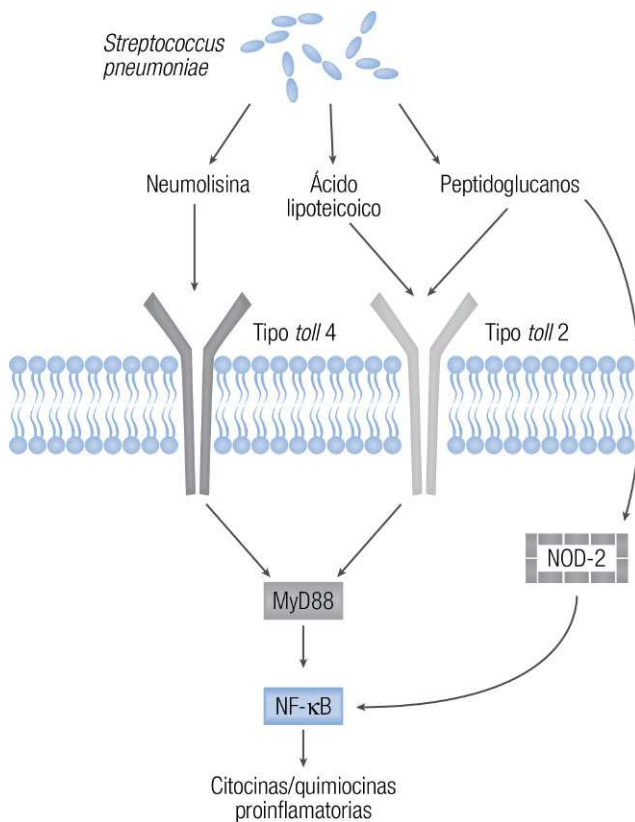


FIGURA 53-5

608 Mecanismos que utiliza el *Streptococcus pneumoniae* para cruzar la barrera hematoencefálica, mediante receptores de tipo toll 4 y 2 activados por la neumolisina neumocócica, y desencadenar la respuesta inmunitaria con producción de citocinas y quimiocinas mediante la activación del NF-κB. (Modificado de Barichello T, Generoso JS, Collodel A, Moreira AP, Monteiro de Almeida S. Pathophysiology of acute meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* and adjunctive therapy approaches. Arq Neuropsiquiatr 2012;70[5]:366-72.)

a través de las células epiteliales, mediante la unión de la fosforilcolina al receptor del factor activador de plaquetas (PAF) o con el receptor de inmunoglobulina polimérica epitelial; estos se unen y transportan la bacteria a la membrana basal de la célula epitelial del huésped, ocasionando una enfermedad invasiva al atravesar la BHE e interactuar con la fosforilcolina de la pared celular y con el receptor de PAF, sin evidencia de daño en la zónula *occludens*, interactuando con receptores de tipo toll de células fagocíticas, como astrocitos, endotelio, células endodimarias y macrófagos residentes, e induciendo en ellas la activación del factor nuclear κB (NF-κB), desencadenando la producción de las citocinas responsables de la respuesta inflamatoria como consecuencia de la replicación bacteriana^{2,10,11} (fig. 53-5).

Las citocinas involucradas en la respuesta inflamatoria son TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-10, TGF-β y quimiocinas.⁷ Las metaloproteinasas de la matriz (MMP) son una familia de endopeptidasas dependientes de Ca²⁺ y Zn²⁺ que son

secretadas por todos los tipos celulares del SNC y sirven como efectoras de la migración celular, la remodelación celular, los constituyentes degradativos de la BHE e interactúan con las citocinas.^{10,11}

Al desencadenarse la respuesta inflamatoria, se liberan y/o producen grandes cantidades de especies reactivas de oxígeno (ERO), como los radicales superóxido (O₂⁻), y especies reactivas de nitrógeno, como el NO, que conducen a la formación de peroxinitrito (ONOO⁻). Estas son las sustancias que contribuyen al desarrollo del daño neuronal.^{12,13}

La reacción inflamatoria puede ir acompañada de espasmos de los vasos cerebrales y afectar la perfusión cerebral, lo que debe ser identificado a tiempo para evitar una lesión cerebral irreversible.¹⁴

Estos mecanismos constituyen la tríada fisiopatológica de la meningitis bacteriana: invasión del patógeno, activación del NF-κB y traslado de leucocitos hacia la BHE.¹⁵

Una prueba de laboratorio que ha mostrado ser importante en el diagnóstico de la meningitis bacteriana frente a la meningitis viral es la determinación de la procalcitonina (PCT) sérica, cuyos niveles normales en los individuos saludables son < 0,1 ng/ml, y se incrementan dramáticamente en respuesta a la infección bacteriana. Se ha planteado la hipótesis de que este incremento puede deberse a la sobreexpresión del gen *CALC-1* y al incremento de la liberación de PCT a partir de diversos tejidos en respuesta a endotoxinas bacterianas y a citocinas inflamatorias como TNF-α, IL-6 e IL-1.^{16,17}

Otros agentes menos comunes causantes de meningitis bacteriana aguda son *Criptococcus neoformans*, *Treponema pallidum* (neurosífilis) y *Borrelia burgdorferi* (enfermedad de Lyme), entre otros.^{18,19}

Las formas crónicas de meningitis son causadas principalmente por la *Mycobacterium tuberculosis* o por hongos, sobre todo en áreas endémicas o en pacientes inmunodeprimidos (infección por el VIH).^{20,21}

La meningitis iatrogénica puede ser ocasionada por la inyección de agentes farmacológicos contaminados en el compartimento epidural, por complicaciones de la punción lumbar como procedimiento diagnóstico/terapéutico o por efectos colaterales indeseables de medicamentos sistémicos.²¹

En los niños pequeños que presentan convulsiones febriles, se han asociado a meningitis bacteriana, por lo que es importante descartar la meningitis en todo niño que aparentemente se convulsiona por fiebre.²² Se ha demostrado la efectividad de la inmunización en la prevención de la meningitis en los niños.²³

Otras formas de meningitis no infecciosa son las enfermedades autoinmunitarias que cursan con vasculitis y la presencia de sangre en el espacio subaracnoideo (hemorragia subaracnoidea).

RESUMEN

Se denomina «síndrome meníngeo» al cuadro clínico causado por la invasión o la agresión aguda de las meninges cerebroespinales como consecuencia de algún proceso patológico, generalmente infeccioso, pero que puede ser causado por químicos, sangre, tóxicos, etc.

Muchas veces no se trata de un problema puramente meníngeo, sino que se asocia a un cuadro encefálico, constituyéndose así las **meningoencefalitis**. Recordemos que estamos hablando de síndrome meníngeo en general y no de meningitis, ya que para hacer este último diagnóstico es obligatoria la punción lumbar con el objeto de demostrar la existencia de alteraciones inflamatorias en el LCR.

Dentro del síndrome meníngeo, debemos distinguir las siguientes circunstancias: 1) **meningitis**, cuando en el cuadro clínico se demuestran alteraciones de tipo infeccioso/inflamatorio en el LCR; 2) **reacción meníngea**, que puede presentarse después de una punción lumbar aséptica o tras una neuromenografía (inyección de aire en el espacio subaracnoideo), y en ella al cuadro clínico se le agregan muy ligeras alteraciones en el LCR; 3) **meningismo**, en el que solo encontramos un ligerísimo cuadro clínico y la punción lumbar da salida a un líquido normal en las pruebas analíticas, y 4) **hemorragia meníngea**, en la que al cuadro clínico se le agrega un LCR con sangre, o bien xantocrómico.

La inflamación de las leptomeninges se conoce con el nombre de «meningitis», la cual genera síntomas y signos que constituyen a su vez el síndrome meníngeo. Esta patología tiene repercusión directa en el LCR y puede llevar a presentar hipertensión endocraneal por alteración del flujo del mismo o cambios en su composición citoquímica.

El principio básico del síndrome, principalmente el infeccioso de origen bacteriano, corresponde a la presencia de sustancias proinflamatorias que generan una reacción intensa en el espacio subaracnoideo, con especial intensidad en la convexidad y las cisternas de la base. Pueden extenderse por los espacios perivascuales del cerebro y la médula espinal, pero casi nunca se presentan en el parénquima. La inflamación posteriormente lleva a un engrosamiento de las meninges y a la formación de adherencias, lo que secundariamente puede causar alteraciones en el flujo del LCR, hipertensión endocraneal y,

consecuentemente, hidrocefalia. Los principales factores proinflamatorios asociados son IL-1 y TNF- α , predominantemente en los procesos bacterianos. En caso de infección viral, se debe mencionar la participación del sistema inmunitario, en especial de los linfocitos, como parte de la respuesta del huésped, pero que a su vez altera la homeostasis del sistema nervioso.

El LCR forma parte del entorno en el que se desarrollan las funciones del encéfalo. Su circulación es a través del espacio subaracnoideo desde el sistema ventricular hasta su reabsorción en las vellosidades aracnoideas. El aspecto normal es claro e incoloro, como agua de roca. No precipita ni coagula. En estado patológico, puede tener variaciones dependiendo de múltiples factores asociados con las características de la enfermedad (v. [tabla 53-2](#)). El examen citológico revelará de manera normal leucocitos con un promedio de 4 por mm³, con predominio de los linfocitos. Se observan pleocitosis (aumento en el número de células en el LCR) moderadas o intensas en las meningitis tuberculosas, las virales, las encefalitis, la neurosífilis, la poliomiелitis anterior aguda, la meningitis linfocitaria benigna y ciertas micosis. Si además se agrega un predominio de PMN ($\geq 75\%$), se debe pensar en meningococos, *Haemophilus*, neumococos, etc. Se producen pleocitosis ligeras con predominio de PMN o linfocitario en las meningitis serosas o por procesos infecciosos vecinos a las meninges, como mastoiditis, sinusitis paranasales, abscesos cerebrales, etc. Otros componentes de importancia en el examen citoquímico son las proteínas, con un valor normal de 15 a 45 mg por 100 ml a nivel ventricular. De estos, el 80% corresponde a albúmina, y el 20%, a globulinas. Las proteínas totales aumentan en las meningitis agudas bacterianas y virales, en la meningitis tuberculosa, la encefalitis, la poliomiелitis anterior aguda y la neurosífilis.

La reacción inflamatoria puede ser acompañada de espasmos de los vasos cerebrales y afectar la perfusión cerebral, lo que debe ser identificado a tiempo para evitar una lesión cerebral irreversible. Estos mecanismos constituyen la tríada fisiopatológica de la meningitis bacteriana: invasión del patógeno, activación del NF- κ B y traslado de leucocitos hacia la BHE.

Una prueba de laboratorio que ha mostrado ser importante en el diagnóstico de la meningitis bacteriana frente a la meningitis viral es la determinación de la PCT sérica.

CASO CLÍNICO

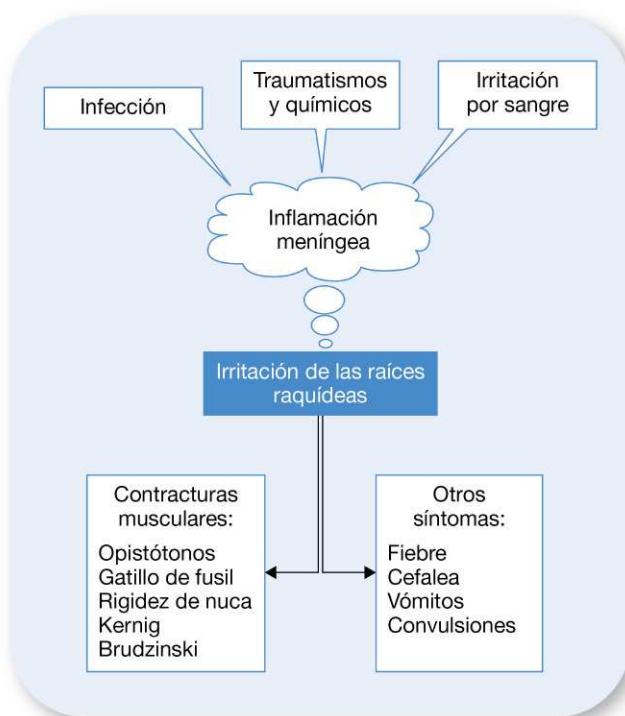
Paciente de 8 años de edad con antecedentes de traumatismo craneoencefálico a los 7 años, aparentemente sin complicaciones, y con el esquema de vacunación completo. Su padecimiento se inicia en las 12 h previas con cefalea, fiebre no cuantificada y otalgia derecha; ha presentado vómitos en cinco ocasiones. Se observa faringe hiperémica, y la otoscopia bilateral es normal. No presenta alteraciones motoras ni sensoriales. La temperatura es de 39 °C. En las siguientes horas, presenta alteración del estado neurológico, con irritabilidad y desorientación alternadas con períodos de somnolencia, con Glasgow de 12, rigidez de nuca, Kernig y Brudzinski positivos e hiperreflexia bilateral. Los exámenes ponen de manifiesto 22.300 leucocitos, con un 88% de neutrófilos y un 29% de bandas. La velocidad de sedimentación globular es de 35 mm, y la PCT, de 18,84 ng/ml. Se realiza una punción lumbar y se obtiene líquido turbio, con glucosa

de 65 mg/dl y pleocitosis (3.100 leucocitos con predominio de neutrófilos). El cultivo de LCR pone de manifiesto el crecimiento de *Streptococcus pneumoniae*.

Análisis del caso

Este caso refleja la presentación clínica típica de meningitis: cefalea, fiebre, vómito, rigidez de nuca y signos de Kernig y Brudzinski. La sospecha de respuesta inflamatoria sistémica se deduce por la presencia de fiebre, leucocitosis y elevación de la PCT. Se confirmó el diagnóstico por el estudio de LCR turbio, con pleocitosis, glucosa baja y cultivo positivo.

Hay que tener siempre en mente la posibilidad de infección del SNC ante la presencia de cefalea, fiebre y vómito en presencia de alteraciones del estado neurológico, pues ayuda a realizar diagnósticos más oportunos, lo que marca la diferencia en la evolución y el pronóstico.



MAPA CONCEPTUAL

Fisiopatología del síndrome meníngeo.

Bibliografía

1. Ropper AH, Samuels MA, Klein JP. Adams and Victor's Principles of Neurology. 10.ª ed. Nueva York: McGraw-Hill; 2014.
2. Barichello T, Generoso JS, Collodel A, Moreira AP, Monteiro de Almeida S. Pathophysiology of acute meningitis caused by *Streptococcus pneumoniae* and adjunctive therapy approaches. *Arq Neuropsiquiatr* 2012;70(5):366-72.
3. Haines DE. Principios de Neurociencia. Aplicaciones básicas y clínicas. 4.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2014.
4. Ashwell K. El Gran Libro del Cerebro. México, D. F.: Trillas; 2015.
5. Zarranz JJ. Neurología. 5.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2013.

6. Rubin S, Eckhaus M, Rennick LJ, Bamford CCG, Duprez WP. Molecular biology, pathogenesis and pathology of mumps virus. *J Pathol* 2015;235(2):242-52.
7. Ramesh G, MacLean AG, Philopp MT. Cytokines and Chemokines at the Crossroads of Neuroinflammation, Neurodegeneration, and Neuropathic Pain. *Mediators of Inflammation* 2013;2013:480739.
8. Schoen CH, Kischkies L, Elias J. Metabolism and virulence in *Neisseria meningitidis*. *Frontiers Cell Infection Microbiol* 2014;4:114.
9. Ku LC, Boggess KA, Cohen-Wolkowicz M. Bacterial Meningitis in the Infant. *Clin Perinatol* 2015;42(1):29-45.
10. Scheld WM, Koedel U, Nathan B, Pfister HW. Pathophysiology of Bacterial Meningitis: Mechanism(s) of Neuronal Injury. *J Infectious Dis* 2002;186(Suppl 2):S225-33.
11. Mook-Kanamori BB, Geldhoff M, van der Poll T, van de Beek D. Pathogenesis and Pathophysiology of Pneumococcal Meningitis. *Microbiol Rev* 2011;74(3):557-91.
12. Barichello T, Generoso JS, Simoes LR, Elias SG, Quevedo J. Role of Oxidative Stress in the Pathophysiology of Pneumococcal Meningitis. *Oxid Med Cell Longev* 2013;2013:371465.
13. Coureuil M, Join-Lambert O, Lecuyer H, Bourdoulous S, Marullo S, Nassif X. Pathogenesis of Meningococemia. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013;3:a012393.
14. Eisenhut M. Vasospasm in Cerebral Inflammation. *Int J Inflamm* 2014;2014:509707.
15. Wang S, Peng L, Gai Z, et al. Pathogenic Triad in Bacterial Meningitis: Pathogen Invasion, NF-κB Activation, and leukocyte Transmigration that occur at the Blood-Brain Barrier. *Frontiers in Microbiology* 2016;7:148.
16. Vikse J, Henry BM, Roy J, Ramakrishnan PK, Tomaszewski KA, Walocha JA. The role of serum procalcitonin in the diagnosis of bacterial meningitis in adults: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infectious Dis* 2015;38(2015):68-76.
17. Bahr NC, Boulware DR. Methods of rapid diagnosis for the etiology of meningitis in adults. *Biomark Med* 2014;8(9):1085-103.
18. Liu TB, Perlman DS, Xue C. Molecular mechanism of cryptococcal meningitis. *Virulence* 2012;3(2):173-81.
19. Tsai J, Nagel MA, Gilden D. Skin rash in meningitis and meningoencephalitis. *Neurology* 2013;80:1808-11.
20. Pchlivanoglu F, Yasar KK, Sengoz G. Tuberculous Meningitis in Adults: A review of 106 Cases. *Sci World J* 2012;2012:169028.
21. Mutarelli GE, Adoni T. Iatrogenic meningitis. *Arq Neuropsiquiatr* 2013;71(9-B):659-60.
22. Najaf-Zadeh A, Dubos F, Hue V, Pruvost I, Bennour A, Martinot A. Risk of Bacterial Meningitis in Young Children with a First Seizure in the Context of Fever: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2013;8(1):e55270.
23. Erlich KS, Congeni BL. Importance of circulating antibodies in protection against meningococcal disease. *Hum Vaccin Immunother* 2012;8(8):1029-35.

Cráneo hipertensivo

Sergio Enrique Cifuentes Gordillo

INTRODUCCIÓN

La hipertensión intracraneal aguda es un síndrome con múltiples etiologías cuyo diagnóstico y tratamiento deben realizarse de forma urgente para salvar la vida del paciente y evitar el desarrollo de importantes discapacidades. La instauración de este síndrome se debe al aumento de los volúmenes y, a su vez, de las presiones de los contenidos intracraneales, bien por un aumento de los componentes fisiológicos, que son la sangre, el líquido cefalorraquídeo (LCR) y el parénquima cerebral, o bien por la aparición de un volumen agregado en forma de masa. La hipertensión intracraneal (HIC) provoca la disminución de la presión de perfusión cerebral (PPC), lo que genera un círculo vicioso, debido a la isquemia cerebral resultante, que aumenta progresivamente el volumen sanguíneo cerebral, por disminución de las resistencias, y que acaba por seguir aumentando asimismo la presión intracraneal (PIC). En función de la etiología, se realizará el tratamiento, que requerirá generalmente de una mezcla de actuaciones médicas y quirúrgicas. El tratamiento del paciente suele llevarse a cabo en unidades de cuidados intensivos neurológicos, y precisa de una monitorización de la PIC para la supervisión del tratamiento. Será también determinante, para la viabilidad del paciente, la corrección de todas las alteraciones de la homeostasis¹ (fig. 54-1).

Generalmente, se manifiesta por cefalea, alteración del nivel de conciencia y déficits neurológicos focales. En el tratamiento de estos pacientes es necesaria la intervención en todas las alteraciones sistémicas concomitantes.²

CONCEPTO

El síndrome craneohipertensivo (SCH) se define como el conjunto de signos y síntomas producidos por el aumento de la presión que existe dentro de la bóveda craneal. Se ha establecido que el funcionamiento cerebral es adecuado con valores de PIC de 10-20 mmH₂O en los adultos, de 3-7 mmH₂O en los niños y de 1,5-6 mmH₂O en los recién nacidos.² La PIC es la consecuencia de la interacción entre el cerebro, el LCR y la sangre cerebral, varía con la posición (bipedestación/decúbito) y oscila

con la presión arterial sistémica y con la respiración. Los diferentes mecanismos que controlan la PIC están en equilibrio en situaciones normales, y su registro gráfico es regular y estable. En condiciones no patológicas, los factores que controlan la PIC son los siguientes:

- El volumen de producción de LCR.
- La resistencia del sistema a la reabsorción de LCR.
- La presión venosa del espacio intracraneal, representada por la presión en el seno longitudinal superior.

Se define como HIC a la elevación mantenida de la PIC, durante al menos 10 min, por encima de 20 mmH₂O, causante de lesión neuronal. Valores entre 20 y 30 mmH₂O son considerados de grado leve; entre 30 y 40 mmH₂O, de grado moderado, y por encima de 40 mmH₂O, de grado grave.^{1,3,4}

BASES ANATOMOFISIOLÓGICAS

Para conocer la patología, primero se debe conocer la fisiología normal del cuerpo humano; se debe entender que la bóveda craneal es una estructura rígida que contiene en su interior tres elementos: parénquima, sangre y LCR. Toda la cavidad que encierra el encéfalo y la médula espinal tiene una capacidad de unos 1.600-1.700 ml; de ellos, más o menos 150 ml (90 ml en los niños de entre 4 y 13 años) están ocupados por LCR, y el resto por el encéfalo y la médula. Este líquido está presente en los ventrículos cerebrales, en las cisternas que rodean por fuera el encéfalo y en el espacio subaracnoideo alrededor del encéfalo y la médula espinal. Todas estas cavidades se encuentran conectadas entre sí, y la presión del líquido se mantiene a un nivel sorprendentemente constante.^{3,5}

El LCR se produce a una velocidad de unos 0,35 ml/min, esto es, de 500 a 750 ml diarios; alrededor de dos tercios o más, se deben a la secreción desde los plexos coroideos en los cuatro ventrículos, sobre todo en los dos ventrículos laterales. Un poco más se produce en la superficie endimaria de todos los ventrículos y en la aracnoides. El recorrido para el LCR empieza desde su nacimiento en los plexos coroideos y después pasa al tercer ventrículo a través del agujero de Monroe y al cuarto ventrículo por el acueducto de Silvio, para después salir por dos agujeros

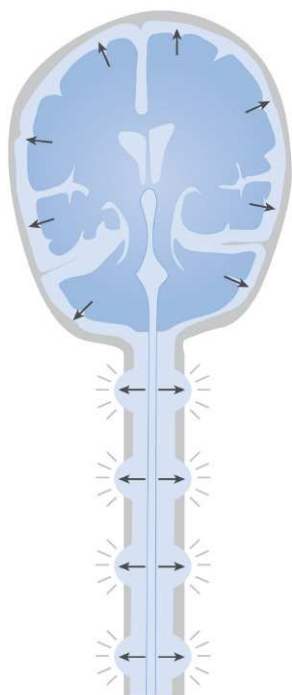


FIGURA 54-1

El cerebro, la médula espinal y la sangre están encerrados en el cráneo y el canal vertebral, constituyendo así un sistema casi incompresible. Se cree que la capacitancia de tal sistema se proporciona a través de los espacios intervertebrales. (Modificado de Kofke W. *Neurologic intensive care*. En: Albin M, ed. *Textbook of Neuroanesthesia*. Nueva York: McGraw-Hill; 1997. p. 1272.)

612

laterales de Luschka y el central Magendie hacia la cisterna magna, un espacio de líquido que queda detrás del bulbo raquídeo y debajo del cerebelo; la cisterna magna es continua con el espacio subaracnoideo que rodea el encéfalo y la médula espinal en su integridad. Casi todo el LCR asciende a continuación desde la cisterna magna a través de estos espacios subaracnoideos alrededor del cerebro. Desde aquí, penetra por las múltiples vellosidades subaracnoideas que sobresalen hacia el gran seno venoso sagital y otros senos venosos cerebrales y las atraviesa. Por tanto, todo el líquido sobrante se vierte hacia la sangre venosa a través de los poros de estas vellosidades (tabla 54-1).

Una función fundamental del LCR consiste en amortiguar el encéfalo dentro de su bóveda sólida. El encéfalo y el LCR poseen aproximadamente la misma densidad específica, de modo que el encéfalo se limita a flotar en el seno del líquido. Por tanto, un golpe en la cabeza, si no es demasiado fuerte, desplaza todo el encéfalo a la vez que el cráneo, evita que cualquier porción suya sufra una torsión transitoria por su acción.⁵

El flujo sanguíneo cerebral (FSC) normal a través del cerebro de una persona adulta es de 50-60 ml cada 100 g de tejido en 1 min; para todo el encéfalo, esta cantidad asciende a 750-900 ml/min o, lo que es lo mismo, el 15% del gasto cardíaco en reposo.^{3,5}

TABLA 54-1 Contenido intracraneal y sus volúmenes respectivos

Componente	Volumen (ml)	Porcentaje del volumen total
Cerebro (70%) y líquido intersticial (10%)	1.400	80
Sangre	150	10
Líquido cefalorraquídeo	150	10
Total	1.700	100

Los valores normales de PIC dependen de la edad, la postura corporal y las condiciones clínicas. La PIC normal en un adulto es de 7-15 mmH₂O, en posición horizontal, y de 10 mmH₂O (136 mmH₂O) en posición vertical. En los niños, los valores oscilan aún más, se han descrito como valores normales de PIC los menores de 10-15 mmH₂O para los niños mayores, los de 3-7 mmH₂O para los niños pequeños, y los de 1,5-6 mmH₂O para los recién nacidos a término.⁶

La PIC es la presión hidrostática del líquido lumbar o intraventricular. La PIC normal es de 10-15 mmH₂O (media de 12 mmH₂O).⁷

FISIOPATOLOGÍA

Como ya hemos revisado, el cráneo en el adulto es una cavidad rígida e inextensible, y, así, todo aumento cuantitativo de los contenidos tendrá por consecuencia un aumento de la PIC, por ejemplo, un aumento de la masa encefálica por edema debido a una infección, un tumor cerebral, la ruptura de vasos sanguíneos que provoque hemorragia intracerebral o subaracnoidea, la formación de hematomas o la trombosis venosa cerebral, o bien condiciones patológicas que provoquen aumento en la cantidad de LCR, ya sea por hipersecreción, defecto de absorción o por un obstáculo que impida su circulación normal, van a provocar HIC, ya sea por disminución de reabsorción del LCR en la sangre, o por bloqueo de la circulación normal del mismo.^{6,7}

El desarrollo de HIC se rige por la doctrina de Monro-Kellie, según la cual el aumento de cualquiera de los tres volúmenes intracraneales debe ser compensado por la disminución del resto. De no ser así, aparece la HIC. Debido a que la disposición del oxígeno y de los nutrientes del cerebro requiere flujo de sangre cerebral relativamente constante, los mecanismos adaptativos principales disponibles para aliviar la presión son la compresibilidad del cerebro y la rápida absorción de LCR a través de las vellosidades subaracnoideas. Los pacientes pediátricos, en quienes los huesos craneales aún no están fusionados, tienen el mecanismo adaptativo fisiológico adicional de separar los huesos craneales y de abombar la fontanela anterior para aumentar el volumen craneal,

motivo por el cual los niños resisten un poco más los aumentos de volumen intracraneal.^{3,6,8,9}

La aparición de hipertensión intracraneal se basa en un problema de continente/contenido. En el adulto, la PIC en un rango de normalidad se sitúa por debajo de 15 mmH₂O; de este modo, la PIC se define como la elevación mantenida, durante al menos 10 min, por encima de 20 mmH₂O, lo que se considera hipertensión intracraneal, causante de lesión neuronal. Valores entre 20 y 30 mmH₂O son considerados de grado leve; entre 30 y 40 mmH₂O, de grado moderado, y por encima de 40 mmH₂O, de grado grave. Por tanto, el síndrome de cráneo hipertensivo se refiere al conjunto de signos y síntomas de etiología aguda o crónica diversa que manifiestan el aumento de la presión en el interior de la cavidad craneal, la PIC, que es la resultante de la suma de las presiones ejercidas por cada uno de los líquidos y tejidos que habitan de forma dinámica la caja craneal, donde un aumento de cualquiera de los integrantes debe acompañarse de una reducción proporcional de otro para mantener el equilibrio (hipótesis de Monro-Kellie)⁹⁻¹¹ (fig. 54-2).

En una cavidad craneal no expandible, el desplazamiento de pequeñas cantidades de LCR a través del foramen

magno gana lugar en el espacio dural espinal distensible. Al superarse este espacio, se reduce la producción de LCR, y más allá de esta capacidad de adaptación comienza a aumentar la PIC.^{11,12}

La tolerancia al aumento de presiones depende de su magnitud y de la velocidad con que se genera. Las presiones mayores de 15 mmH₂O son mal toleradas si el ascenso es rápido, como en el caso de los traumatismos craneoencefálicos (TCE), pero hay una mayor adaptación cuando la presión crece lentamente, como ocurre en los tumores.

La PIC y la presión arterial media (PAM) son las que determinan la PPC, responsable del aporte de oxígeno y nutrientes a las células cerebrales, conformando la siguiente relación matemática:^{10,13}

$$PPC = PAM - PIC$$

donde $PAM = [PS + (2 \times PD)]/3$. Como alternativa, puede utilizarse la fórmula $PAM = 1/3 \times (PS/PD) + PD$, donde PS es la presión sistólica, y PD, la presión diastólica.

Como vemos por cualquiera de estas ecuaciones, al reducirse la PAM o aumentar la PIC, disminuye la irrigación cerebral, lo que generaría más isquemia, edema y daño cerebral. La primera respuesta para mantener

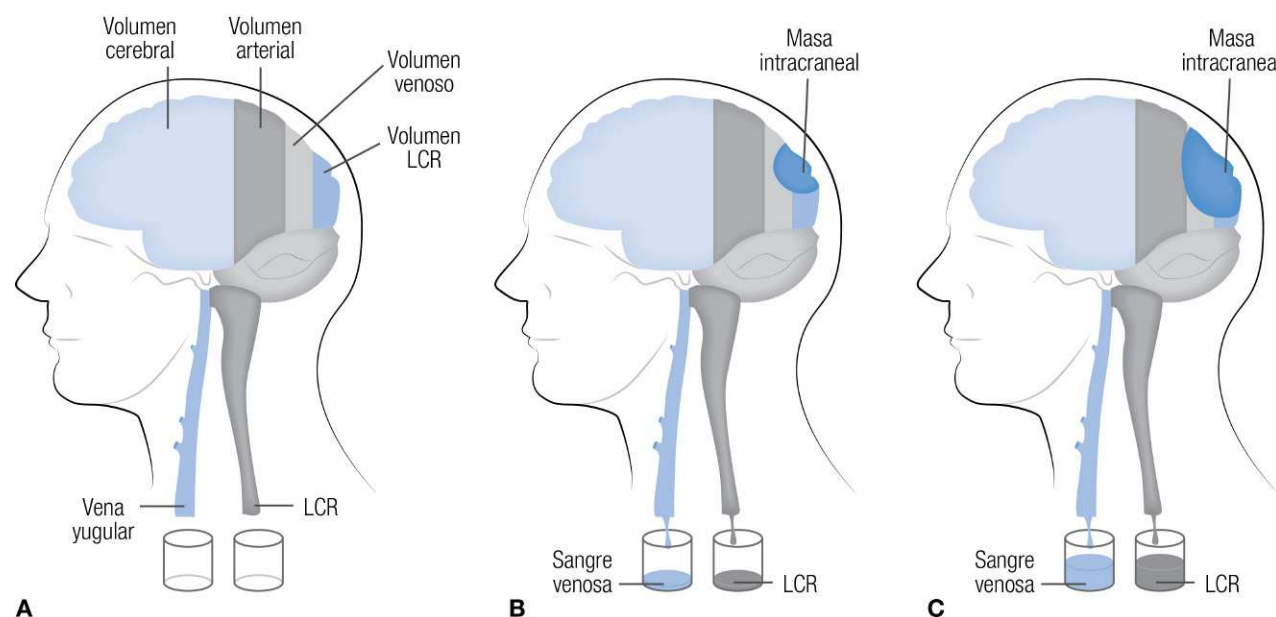


FIGURA 54-2

La doctrina de Monro-Kellie sostiene que el volumen intracraneal total permanece constante. **A.** Estado fisiológico con presión intracraneal normal. Los principales componentes intracraneales son el cerebro (80%), la sangre arterial y venosa (10%), y el líquido cefalorraquídeo (LCR, 10%). El cráneo es un contenedor rígido, el volumen intracraneal es constante, y el contenido intracraneal normal se muestra con PIC dentro del rango fisiológico (10-15 mmHg). **B.** Masa intracraneal con compensación (PIC normal). Este paciente tiene una masa intracraneal (lesión ocupante de espacio) de tamaño moderado. Debido a que el volumen intracraneal es constante, el volumen creciente causado por la masa es compensado por una disminución del contenido intracraneal. El volumen venoso disminuye debido a la salida de LCR a través del foramen magno hacia el canal espinal. El cerebro mismo es casi incompresible, y, por lo tanto, no ocurre ningún cambio significativo en su volumen; tampoco hay cambio en el volumen arterial. El volumen intracraneal es constante y no hay un aumento neto de la PIC (amortiguador [buffering] de presión). **C.** Masa intracraneal con descompensación y PIC elevada. La masa intracraneal es mucho más grande, más allá de la capacidad tamponadora de presión de la sangre venosa y el LCR; hay un aumento neto de la PIC.

constante el FSC consiste en la disminución de la resistencia de los vasos cerebrales al flujo sanguíneo, de tal forma que, al aumentar la presión arterial, evita el colapso y permite que el FSC se mantenga constante: se conoce como «proceso de autorregulación de la presión cerebral».^{9,13} Según aumentan los volúmenes intracraneales patológicos, disminuye la capacidad para mantener la PIC dentro de los límites normales, lo que conlleva la disminución de la PPC. Cualquier cambio en la PIC ocasiona un cambio en la PPC, y, consecuentemente, en el FSC, en el metabolismo cerebral y en la viabilidad cerebral.^{1,10} Otros factores que afectan a la PPC son la presión parcial de oxígeno (PaO_2), la presión parcial de CO_2 (PaCO_2), la temperatura corporal y la viscosidad sanguínea.

El proceso de «autorregulación de la presión cerebral» se refiere a la adaptación fisiológica mediante la cual este puede mantener un flujo sanguíneo adecuado de entre 50 y 150 mmHg. Dentro de estos límites, si la presión aumenta, los vasos cerebrales se contraen, y, si cae, se dilatan para mantener un flujo sanguíneo adecuado. Otros métodos consisten en la derivación del LCR hacia los senos venosos, el espacio subaracnoideo y las regiones espinales, o la propia dilatación de los senos venosos.^{6,9,10,11}

Dos términos generalmente empleados para hablar de hipertensión intracraneal son la «elasticidad de los tejidos» y su inversa, la «elastancia», que en la práctica clínica es la medible. Ambas están involucradas en la adaptabilidad del organismo a los cambios que se producen en la hipertensión intracraneal.^{1,10,14,15}

La elastancia hace referencia a los cambios de presión que se generan en función de los cambios de volumen. Es una medida de la «rigidez» intracraneal, y se representa con una curva de carácter exponencial, de tal modo que, en situaciones de baja elastancia, aumentos considerables de volumen apenas elevan la PIC, pero, en situaciones de alta elastancia, pequeños cambios de volumen disparan las cifras de PIC. Determinadas medidas terapéuticas, como agentes osmóticos o esteroides, pueden modificar el perfil de la curva de elastancia.^{1,10}

Por el contrario, la elasticidad hace referencia a los cambios de volumen que se generan por un cambio de presión dado. Es una medida de la «flexibilidad» cerebral.¹

En la hipertensión intracraneal aguda grave, una vez rebasados los mecanismos de autorregulación del organismo, van a ocurrir fenómenos de compensación patológicos que pueden manifestarse con edema o hernia del parénquima cerebral, dando lugar a manifestaciones clínicas específicas dependiendo del sitio de compresión y la localización.¹⁴

Hay varios tipos de edema cerebral, de distinto mecanismo patogénico en función del agente etiológico. El **edema citotóxico** está causado por un fallo en las bombas de energía, y es de carácter intracelular, lo vemos, por ejemplo, en las intoxicaciones. El **edema vasogénico** se produce por la trasudación o la exudación de líquido

desde la sangre al resto del encéfalo, debido a alteraciones en la vasculatura cerebral. Predomina en la sustancia blanca y puede asociarse a un daño de la barrera hematoencefálica, se observa en tumores, infecciones o en la encefalopatía hipertensiva. El **edema intersticial** se genera por una dificultad para la circulación y la reabsorción del LCR, y se asocia a hidrocefalia. Por último, el **edema hidrostático** se produce como consecuencia de la presencia en la sangre de sustancias osmóticamente activas, como la glucosa, el sodio o los productos de la diálisis.^{1,16}

Además, el aumento progresivo de los volúmenes intracraneales conduce a la aparición de hernias. Estas progresan a través de las estructuras rígidas de la cavidad craneal. A través de la hoz, en la cisura interhemisférica, penetran las **hernias subfalcinas**, que son generalmente las hernias mejor toleradas por el enfermo. El descenso global del encéfalo a través del tentorio ocasiona la **hernia central transtentorial**, la cual se manifiesta clínicamente por un deterioro rostrocaudal, con una disminución progresiva del nivel de conciencia, alteraciones visuales y reflejos oculares aferentes y, finalmente, compromiso respiratorio y hemodinámico que puede terminar en la muerte. A través del tentorio, se produce también la **hernia uncal** (porción medial del lóbulo temporal) convirtiéndose en un subtipo de hernia transtentorial, que va a ocasionar la compresión del tronco cerebral y se asocia a un pronóstico ominoso si se deja que evoluciones naturalmente. Las **amígdalas cerebelosas** pueden herniarse a través del agujero occipital, los signos típicos son aquellos que indican compromiso medular, incluyendo la inestabilidad cardiorrespiratoria y la muerte subsecuente.^{1,14}

Para entender mejor el mecanismo fisiopatológico del síndrome cráneo hipertensivo, vamos a seguir paso a paso los acontecimientos que ocurren cuando un proceso expansivo se desarrolla dentro del cráneo. Puede tratarse de un tumor, un quiste o de cualquier enfermedad en que una masa va creciendo progresivamente.

Todos estos cambios ocurren de modo más gradual y lento cuanto menos velocidad de crecimiento tenga el proceso expansivo, y mucho más precozmente cuanto más veloz sea su aumento de volumen, pues los fenómenos de adaptación se hacen insuficientes antes. Una vez que los fenómenos adaptativos son sobrepasados por el tamaño del tumor, se agregan el edema y los desplazamientos tisulares ya no en la vecindad inmediata a él, sino a mayor distancia, con lo que más venas se obstruyen y se reproducen los fenómenos descritos abarcando extensiones mayores del encéfalo y haciendo que la PIC aumente progresivamente, progresión que no es lineal, sino exponencial; cada nuevo aumento del tamaño del proceso expansivo tiene cada vez mayor efecto sobre la presión del interior del cráneo. Además, el aumento de la presión no es uniforme en toda la cavidad craneal, sino que hay una gradiente, es máximo en la lesión expansiva y el tejido inmediatamente vecino, y menor

a medida que nos alejamos. Este gradiente hace posible que se produzcan desplazamientos del tejido encefálico. Los desplazamientos son diferentes según la localización del proceso expansivo.

Tipos de hernia cerebral¹⁴⁻¹⁷

HERNIA SUBFALCIAL

En un proceso expansivo situado lateralmente en la cavidad craneal, el primer desplazamiento a distancia será que las estructuras de la línea media del cerebro (tercer ventrículo, hipotálamo y tálamo) se desvían hacia el lado ipsolateral. El aumento de la PIC puede no ser uniforme, sino que es mayor cerca de la masa, creando así un gradiente de presión. Al aumentar este desplazamiento, se deslizan por debajo de la hoz del cerebro al cuerpo calloso y la circunvolución del cíngulo. A este desplazamiento de tejidos por debajo de la hoz del cerebro se le llama «hernia subfalcial».¹⁴

Por lo general, el desplazamiento es hacia el sistema ventricular. La arteria cerebral anterior puede verse comprometida por el borde de la hoz del cerebro. No hay signos clínicos y síntomas específicos de una hernia subfalcial, sin embargo, un infarto de la arteria cerebral anterior se puede manifestar como una hemiplejía contralateral de extremidades inferiores.¹⁵

HERNIA TRANSTENTORIAL UNCAL

Se le llama «hernia transtentorial descendente» o «hernia del uncus» al desplazamiento de tejido de la parte medial y basal del lóbulo temporal (circunvolución del hipocampo y uncus) hacia abajo por el agujero de la tienda del cerebelo, al continuar el crecimiento del proceso expansivo. Es el síndrome de hernia más dramático y más comúnmente observado clínicamente.

Se observa a menudo con lesiones de la fosa craneal media, como un hematoma epidural agudo, un hematoma subdural, contusiones en los lóbulos temporales o neoplasias del lóbulo temporal. Una masa expansiva de la fosa media hace que el uncus, la estructura más inferomedial del lóbulo temporal, se deslice entre el tronco cerebral y el borde tentorial en la fosa posterior.

Este deslizamiento frecuentemente afecta al tercer nervio craneal del mismo lado de la hernia, pues es comprimido y estirado en su trayecto cercano al uncus, y, posteriormente, al aumentar la cantidad de tejido herniado, se comprime el mesencéfalo, que es empujado hacia el otro lado y comprimido contra el otro borde de la tienda del cerebelo. Cuando este fenómeno alcanza una magnitud suficiente, el mesencéfalo es, por así decirlo, estrangulado a nivel del agujero de la tienda, esto se denomina «enclavamiento».^{14,15} Al mismo tiempo, el tronco cerebral puede ser empujado hacia abajo, lo que se llama «desplazamiento rostrocaudal del tronco». En ocasiones, esto produce estiramiento del sexto par craneal y, por eso, la parálisis del recto externo puede ser expresión de un síndrome de hipertensión intracraneal.

En el caso de un proceso expansivo parasagital, los desplazamientos de la línea media van a ser de menor cuantía, pero, al empujar al cerebro desde arriba, aparece precozmente la hernia transtentorial descendente o uncal, y es también de mayor importancia el desplazamiento rostrocaudal del tronco.

El síndrome clínico de la hernia uncal consiste en la siguiente tríada: alteración del estado de conciencia progresivo, midriasis pupilar ipsolateral y hemiplejía contralateral. En algunos casos, el desplazamiento del tronco cerebral por el uncus puede causar la compresión del pedúnculo cerebral contralateral contra el borde tentorial opuesto, produciendo una identidad paradójica llamada «muesca de Kernohan».⁷

El empeoramiento del estado de conciencia resulta de la compresión del sistema de activación reticular en el bulbo raquídeo. La midriasis pupilar es el resultado de la compresión del tercer nervio craneal ipsolateral, que se encarga de la pupiloconstricción parasimpática a nivel periférico; al verse dañadas las fibras del pupiloconstrictor, se ve reflejada la dilatación pupilar, mientras que la hemiplejía contralateral es el resultado de la compresión directa del pedúnculo cerebral ipsolateral, que lleva fibras corticoespinales que inervan el lado contralateral. Cuando la muesca de Kernohan está presente, la hemiplejía será en el lado ipsolateral de la compresión del pedúnculo contralateral. En algunos pacientes con hernia uncal, la arteria cerebral posterior puede verse comprometida, causando un infarto secundario del lóbulo occipital de uno o ambos lados.¹⁵ Cuando un proceso expansivo se desarrolla y crece en la fosa posterior, empuja y deforma al cuarto ventrículo, lo cual dificulta la salida de LCR y causa un rápido ascenso de la PIC por hidrocefalia hipertensiva.

HERNIA TRANSTENTORIAL CENTRAL

En contraste con la hernia uncal, que por lo general se produce a partir de una lesión de masa situada cerca del hiato tentorial, la hernia central transtentorial se produce con lesiones de masa alejadas del hiato tentorial, como en las regiones frontal, parietal u occipitales; en las lesiones masivas bilaterales, tales como hematomas subdurales, también se puede causar una hernia central. En la hernia central, hay un desplazamiento hacia abajo del diencéfalo y el mesencéfalo centralmente a través de la incisura tentorial; el cuadro clínico no es tan fácilmente reconocible como el de la hernia uncal, estos pacientes se presentan con un nivel de conciencia alterado, tienden a hacer miosis bilateral, presentan respiración de Cheyne-Stokes y pueden mostrar pérdida de la mirada vertical, que se manifiesta como mirada tónica hacia abajo.^{14,15}

HERNIA TRANSTENTORIAL ASCENDENTE

Si el paciente no es tratado o se realiza un drenaje súbito de LCR mediante un drenaje ventricular externo, se desplaza la luz del cerebelo hacia arriba y causa una hernia transtentorial ascendente comprimiendo desde atrás el

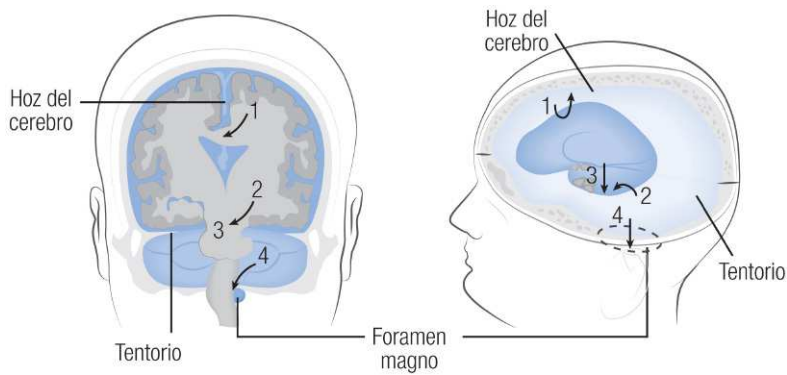


FIGURA 54-3

Tipos de hernia cerebral, capas de las meninges y sitios de hernia asociados. 1, cingulada; 2, tentorial; 3, central; y 4, amigdalina.

mesencéfalo. Al ser comprimidos los colículos inferiores, se pueden producir sordera y parálisis del cuarto nervio craneal.^{14,15}

HERNIA AMIGDALINA

Similarmente, las amígdalas cerebelosas pueden ser desplazadas por el agujero occipital; la hernia de las amígdalas causa una clínica desfavorable, pues, al comprimir el bulbo raquídeo, puede causar un paro cardiorespiratorio y la muerte.¹⁴

Las manifestaciones de la compresión medular aguda son insuficiencia cardiorrespiratoria, hipertensión sistémica, bradicardia, respiración de Cheyne-Stokes, hiperventilación neurogénica y alteración de la conciencia. El paciente puede tener una rigidez de cuello o estar en posición de opistótonos; la postura de decorticación o descerebración también puede estar presente¹⁵ (fig. 54-3).

Etiología

Las causas que pueden conducir a la aparición de hipertensión intracraneal aguda van a ser aquellas que aumenten desproporcionadamente cualquiera de los tres volúmenes intracraneales, o la aparición de un volumen agregado en forma de masa^{1,11} (cuadro 54-1).

- **Causas intracraneales (hipertensión intracraneal primaria):** tumor cerebral, traumatismo (hematoma subdural o epidural, contusiones cerebrales), hemorragia intracerebral no traumática, accidente cerebrovascular isquémico, hidrocefalia, hipertensión intracraneal benigna o idiopática.
 - Otras: *pseudotumor cerebri*, neumoencéfalo, abscesos, quistes.
- **Causas extracraneales (hipertensión intracraneal secundaria):** obstrucción aérea, hipoxia o hipercapnia; hipertensión (tos, dolor) o hipotensión (hipovolemia, sedación); postura (rotación de la cabeza); fiebre, convulsiones, drogas y metabolitos (tetraciclina, rofecoxib, divalproex sódico).
 - Otras: insuficiencia hepática; edema de las alturas.

- **Causas postoperatorias:** hematomas, edema, vasodilatación, alteraciones del LCR.⁶

Manifestaciones clínicas^{1,10,14}

Cuando ocurre un aumento de la PIC, los signos y síntomas son inespecíficos; estos, a grandes rasgos, incluyen cefalea, náuseas, vómitos, síntomas visuales, diplopía, papiledema, y, a medida que aumenta la PIC y la perfusión cerebral se vuelve más limitada, hay un descenso en los niveles de conciencia, déficits neurológicos focales y posiblemente estado de coma.¹⁴

En función de la etiología, encontraremos datos más particulares, como la fiebre y los signos meníngeos en las meningitis o la asterixis en la encefalopatía hepática. En la exploración, podemos ver alteraciones del patrón respiratorio, en forma de respiración de Cheyne-Stokes, un patrón de hiperventilación central o la respiración atáxica de Biot. De gran utilidad será el examen de las pupilas para evaluar la alteración del tronco cerebral, y la presencia de midriasis arreactiva contralateral a la hemiparesia será sugestiva de hernia uncal transtentorial. Aunque el enfermo esté con un bajo nivel de conciencia, se pueden evaluar otros pares craneales, observando, por ejemplo, si se producen asimetrías faciales indicativas de paresia facial con la estimulación dolorosa. El examen de los diferentes reflejos será una herramienta básica en el paciente con un bajo nivel de conciencia. Los reflejos oculomotores, nauseoso y cutáneo-plantar formarán parte del examen básico. El tono de las extremidades permitirá valorar la presencia de una paresia. La elevación de la presión arterial junto con bradicardia y taquipnea conforman la tríada de Cushing de la hipertensión intracraneal.^{1,2}

Pruebas complementarias

Un aumento en la PIC se diagnostica clínicamente sobre la base de los síntomas descritos anteriormente, mediante radiografías y por medición directa de la PIC. Por lo general, la tomografía computarizada o la resonancia magnética ayudarán a identificar la causa de un aumento de la PIC.¹⁴

CUADRO 54-1 CAUSAS DE HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL

Intracraneales (hipertensión intracraneal primaria)

Tumor cerebral
Traumatismo (hematoma epidural y subdural, contusión cerebral)
Hemorragia intracerebral no traumática
Ictus isquémico
Hidrocefalia
Hipertensión intracraneal benigna o idiopática
Otras (absceso, neumoencéfalo, *pseudotumor cerebri*, etc.)

Extracraneales (hipertensión intracraneal secundaria)

Obstrucción de la vía aérea
Hipoxia o hipercapnia (hipoventilación)

Hipertensión (tos/dolor) o hipotensión
Postural (rotación de la cabeza)
Hiperpirexia
Convulsiones
Drogas
Causas metabólicas
Otras (grandes altitudes, insuficiencia hepática, etc.)

Postoperatorias

Hematoma
Edema
Aumento del volumen sanguíneo cerebral (vasodilatación)
Alteraciones del líquido cefalorraquídeo

La punción lumbar podrá realizarse en aquellos pacientes sin lesiones con efecto masa. En aquellos con edema cerebral importante o con borramiento de cisternas, a pesar de la ausencia de masas, debe evitarse si se sospecha que puede ocasionar el desarrollo de hernias.¹

Sistemas de monitorización de la presión intracraneal

Existen varios métodos disponibles en la actualidad para medir y controlar la PIC. La elección de la técnica depende de la situación clínica. Los transductores de presión se deben colocar en condiciones de asepsia en el espacio subdural, el parénquima cerebral o el ventrículo. Esta última técnica, también conocida como «derivación ventricular» o «ventriculostomía», tiene la ventaja de que, además de monitorizar la PIC, permite el retiro de LCR. Esta es una ventaja importante, ya que el sistema de drenaje puede estar organizado de manera que el LCR solo se drene si la PIC está por encima de un valor determinado. Este enfoque permite un cierto control sobre la PIC. Una segunda ventaja de la ventriculostomía es que el LCR se puede obtener fácilmente para análisis de laboratorio. El catéter lumbar subaracnoideo es otra modalidad disponible. Ofrece ventajas similares a las de la ventriculostomía, el LCR puede ser retirado o se deja drenar pasivamente si la PIC aumenta por encima de un valor determinado. La desventaja de un catéter lumbar subaracnoideo en comparación con la ventriculostomía es que la presión del LCR lumbar puede no reflejar exactamente la PIC en todas las circunstancias. En ciertas situaciones clínicas, tales como un tumor cerebral, también hay un riesgo de hernia amigdalina cuando el LCR se drene mediante el enfoque lumbar subaracnoideo¹⁴ (fig. 54-4).

La PIC es generalmente monitorizada cuando la puntuación de la escala de coma de Glasgow es menor de 8,

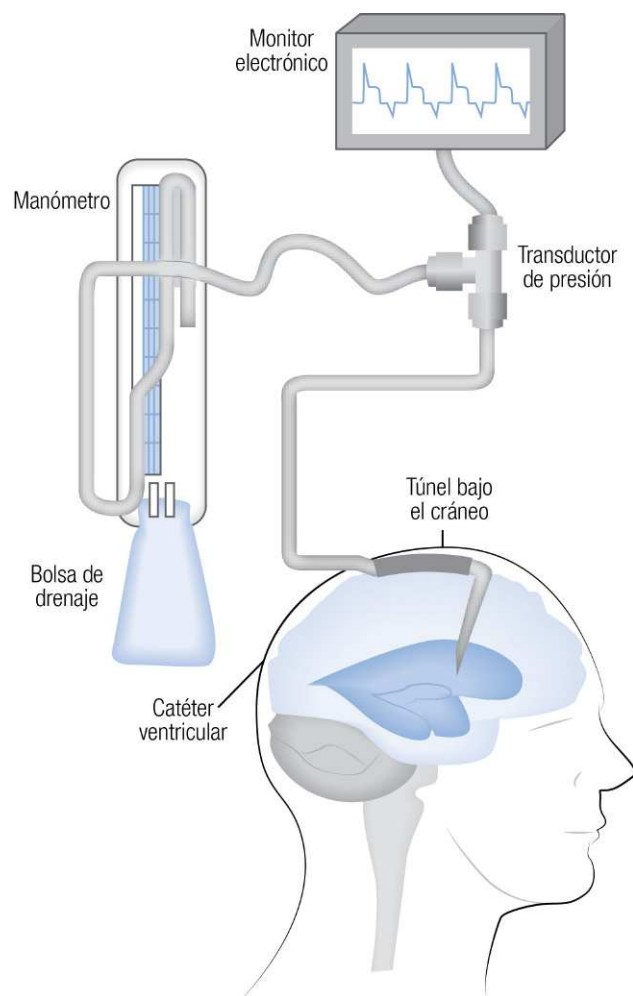


FIGURA 54-4

Sistema de monitorización de la presión intracraneal que utiliza un catéter ventricular, un transductor de presión, un manómetro y una bolsa de drenaje.

CUADRO 54-2 INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES DE LA MONITORIZACIÓN DE LA PRESIÓN INTRACRANEAL

Indicaciones

Puntuación en la escala de coma de Glasgow < 9
Pacientes con lesiones ocupantes de espacio intervenidas que requieren ventilación mecánica y en los que no se puede evaluar el estado de conciencia
Traumatismo craneoencefálico moderado con lesión intraaxial no evacuada que puede aumentar de tamaño
Traumatismo craneoencefálico moderado con lesión extraaxial que requiere analgesia profunda y no se puede realizar exploración adecuada

Ante sospecha de mala evolución que requiera tratamiento agresivo de la presión intracraneal

Contraindicaciones

Coagulopatía no revertida

además de presentar una tomografía computarizada anormal. A pesar de esto, aún no se encuentra una evidencia clase I que indique una monitorización para la PIC usado en todo el mundo. Un monitor de fibra óptica es una buena herramienta para medir y manejar una PIC en un paciente inconsciente, ya que tienen una baja incidencia de complicaciones e infecciones, a pesar de esto, como ya se ha mencionado anteriormente, no brinda una opción terapéutica para disminuir la PIC como la colocación de un catéter de ventriculostomía con drenaje ventricular¹⁵ (cuadro 54-2).

abombar la fontanela anterior para aumentar el volumen craneal, motivo por el cual los niños resisten un poco más los aumentos de volumen intracraneal.

La aparición de hipertensión intracraneal se basa en un problema continente/contenido. En el adulto, la PIC en un rango de normalidad se sitúa por debajo de 15 mmHg, de este modo la PIC se define como la elevación mantenida, durante al menos 10 min, por encima de 20 mmHg, lo que se considera hipertensión intracraneal, causante de lesión neuronal. Valores entre 20 y 30 mmHg son considerados de grado leve; entre 30 y 40 mmHg, de grado moderado, y por encima de 40 mmHg, de grado grave. Por tanto, el síndrome de cráneo hipertensivo se refiere al conjunto de signos y síntomas de etiología aguda o crónica diversa que manifiestan el aumento de la presión en el interior de la cavidad craneal, la PIC, que es la resultante de la suma de las presiones ejercidas por cada uno de los líquidos y tejidos que habitan de forma dinámica la caja craneal, donde un aumento de cualquiera de los integrantes debe acompañarse de una reducción proporcional de otro para mantener el equilibrio (hipótesis de Monro-Kellie).

RESUMEN

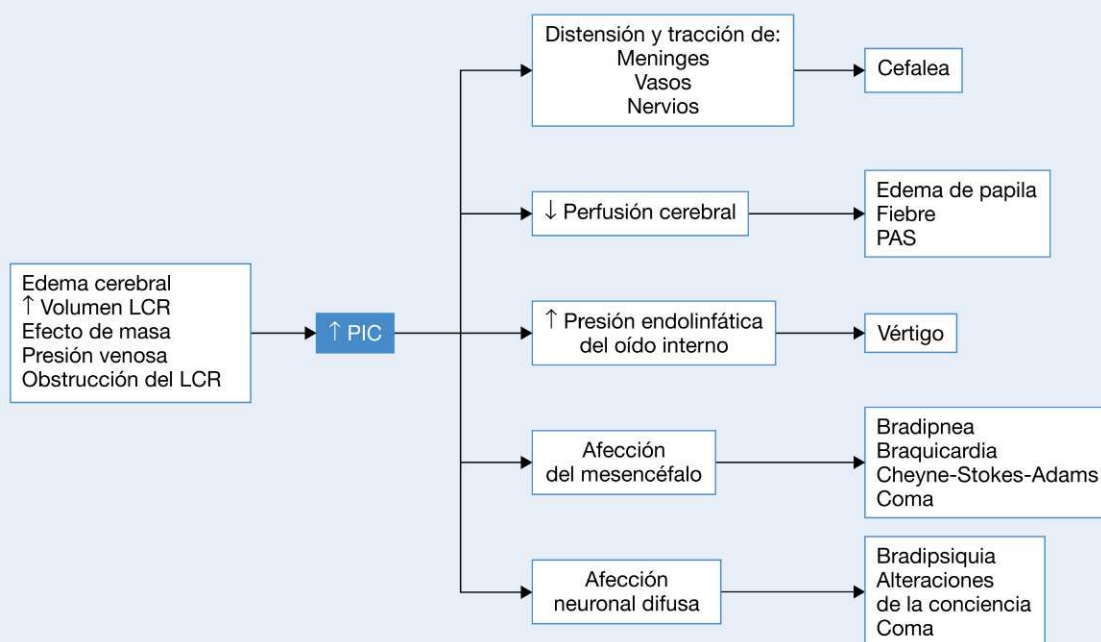
La hipertensión intracraneal aguda es un síndrome con múltiples etiologías cuyo diagnóstico y tratamiento deben realizarse de forma urgente para salvar la vida del paciente y evitar el desarrollo de importantes discapacidades. La PIC se define como la presión que existe dentro de la bóveda craneal. Se ha establecido que el funcionamiento cerebral es adecuado con valores de PIC de 10-20 mmHg en los adultos, de 3-7 mmHg en los niños y de 1,5-6 mmHg en los recién nacidos. La PIC es la consecuencia de la interacción entre el cerebro, el LCR y la sangre cerebral, varía con la posición (bipedestación/decúbito) y oscila con la presión arterial sistémica y con la respiración. Los diferentes mecanismos que controlan la PIC están en equilibrio en situaciones normales y su registro gráfico es regular y estable.

El desarrollo de hipertensión intracraneal se rige por la doctrina de Monro-Kellie, según la cual el aumento de cualquiera de los tres volúmenes intracraneales debe ser compensado por la disminución del resto. De no ser así, aparece la hipertensión intracraneal. Debido a que la disposición del oxígeno y de los nutrientes del cerebro requiere el flujo de sangre cerebral relativamente constante, los mecanismos adaptativos principales disponibles para aliviar la presión son la compresibilidad del cerebro y la rápida absorción de LCR a través de las vellosidades subaracnoideas. Los pacientes pediátricos, en quienes los huesos craneales aún no están fusionados, tienen el mecanismo adaptativo fisiológico adicional de separar los huesos craneales y de

CASO CLÍNICO

Mujer de 55 años, obesa e hipertensa sin tratamiento, que empezó con parálisis hemifacial izquierda, cefalea occipital de tipo pulsátil que luego se generalizó, hiperemia conjuntival y disminución de la agudeza visual, la cual luego evolucionó a ceguera legal bilateral.

Se documentó un aumento de la presión de apertura del LCR. Sin embargo, sus análisis químico y por tinciones, al igual que los estudios de neuroimagen, resultaron normales. Presentó alteración en las pruebas de función tiroidea; el resto de los estudios realizados resultaron normales o negativos. La paciente fue tratada con diuréticos del asa, corticoesteroides e inhibidores de anhidrasa carbónica. Vemos la importancia de este caso en el impacto en la calidad de vida de estos pacientes, así como los potenciales e irreversibles daños que se pueden producir si no se hace el diagnóstico y el tratamiento adecuados.



MAPA CONCEPTUAL

Fisiopatología del síndrome craneohipertensivo.

Bibliografía

- Gilo-Arrojo F, Herrera-Muñoz A, Anciones B. Hipertensión intracraneal aguda. *Neurología* 2010;25(Supl 1):3-10.
- Ruiz-Sandoval JL, Huerta Hernández G, León Jiménez C. Síndrome de cráneo hipertensivo para no neurólogos. *Rev Mex Neuroci* 2003;4(1):15-20.
- Manley GT, Hemphill C, Stiver S, editors. *Intracranial Pressure and Brain Monitoring*. Nueva York: Springer Wien; 2007.
- Rodríguez-Boto G, Rivero-Garvía M, Gutiérrez-González R, Máquez-Rivas J. Conceptos básicos sobre la fisiopatología cerebral y la monitorización de la presión intracraneal. *Neurología* 2015;30:16-22.
- Hall JE. Guyton y Hall Tratado de Fisiología Médica. 13.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2016.
- Rangel-Castillo L, Gopinath S, Robertson CS. Management of intracranial hypertension. *Neurol Clin* 2008;26(2):521-41.
- Schnakers C, Laureys S, editors. *Coma and Disorders of Consciousness*. Londres: Springer; 2012.
- Kofke WA. Critical Neuropathophysiology. En: Vincent JL, Abraham E, Kochanek P, Moore F, Fink M, editors. *Textbook of Critical Care*. 6.ª ed. Filadelfia: Elsevier-Saunders; 2011. p. 134.
- Jencean SM, Ciurea AV. Intracranial hypertension: classification and patterns of evolution. *J Med Life* 2008;1(2):101-7.
- Oddo M, Le Roux P. What are the etiology, pathogenesis, and pathophysiology of elevated intracranial pressure? En: Deutchman CS, Neligan PJ, eds. *The evidenced based practice of critical care*. Filadelfia: Elsevier- Saunders; 2010. p. 399-405.
- Hipertensión endocraneana. Libros Virtuales IntraMed. Disponible en: http://www.intramed.net/sitios/librovirtual1/pdf/librovirtual1_49.pdf [consultado el 18 de julio de 2017].
- Bruce BB, Bioussé V, Newman NJ. Update on idiopathic intracranial hypertension. *Am J Ophthalmol* 2011;152(2):163-9.
- Arjona Villanueva D, Borrego Domínguez R, Huidobro B, Fernández B, Verdú A. Hipertensión Intracraneal. *Protocolos Diagnóstico-terapéuticos de la AEP*. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2008.
- Pasternak JJ, Lanier WL Jr. Diseases affecting the brain. En: Hines R, Marschall K, editors. *Stoelting's Anesthesia and Co-existing Disease*. 6.ª ed Filadelfia: Elsevier-Saunders; 2008. p. 218-54.
- Acton QA, ed. *Intracranial Hypertension Research and Treatment*. 12.ª ed Atlanta: Scholarly Editions; 2012.
- Rosenberg GA, et al. Brain edema and disorders of cerebrospinal fluid circulation. En: Bradley WG, Daroff RB, Ferichel GM, Marsden CD, eds. *Bradley's Neurology*. 7.ª ed. Londres: Elsevier; 2016. p. 1261-78.
- Little RD. Increased intracranial pressure. *Clin Pediatr Emerg Med* 2008;9(2):83-7.

Página deliberadamente en blanco

Evento vascular cerebral

Raul A. Uribe Olivares y Juan Manuel Rodríguez Rojo

INTRODUCCIÓN

Desde mediados de los años sesenta, se había establecido una diferencia entre la isquemia cerebral transitoria (déficit neurológico de menos de 24 h), el déficit neurológico isquémico reversible (de entre 24 h y 7 días) y el infarto cerebral (más de 7 días). En los años setenta, la definición de infarto cerebral comprendió desde las primeras 24 h de evolución. Recientemente, se ha demostrado que algunos eventos isquémicos de menos de 24 h de evolución se asocian con infarto cerebral. En el año 2002 la American Heart Association (AHA) y la American Stroke Association (ASA) establecieron una definición de isquemia cerebral transitoria, basada en la histopatología establecida mediante estudios de imagen, más que en el tiempo de evolución, como un breve episodio de disfunción neurológica causado por una isquemia focal cerebral o retiniana, con síntomas clínicos que típicamente duran menos 1 h, y sin evidencia de infarto agudo.¹⁻⁵

El riesgo de padecer un ictus se incrementa exponencialmente con la edad, afecta generalmente a personas mayores de 65 años. Antes de los 40 años es poco frecuente sufrir un ictus. Cuando ocurre, suele ser consecuencia de un inadecuado control de la hipertensión arterial (HTA) y, en menor medida, de otros factores de riesgo vascular. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) el evento vascular cerebral (EVC), es la enfermedad aguda neurológica más frecuente en los países occidentales y la tercera causa de muerte después del infarto agudo de miocardio (IAM) y el cáncer.^{4,5}

CONCEPTO

Los EVC o ictus constituyen un conjunto heterogéneo de distintos trastornos que hacen referencia a la circulación cerebral. Se producen por la interrupción o la disminución del aporte sanguíneo al cerebro, lo que significa que disminuye el aporte de oxígeno (O_2) y glucosa al mismo, dando lugar a déficits neurológicos.

Las enfermedades que afectan a la circulación cerebral suelen manifestarse por episodios de carácter agudo. Según el mecanismo fisiopatológico que los ocasiona, pueden dividirse en dos grandes grupos: isquémicos

o hemorrágicos. Sin embargo, debido a la presencia de diferentes subtipos de EVC, al perfil evolutivo, a las características de la neuroimagen, a la naturaleza, al tamaño y la localización de la lesión, al mecanismo de producción y a la etiología, los términos para describir dichas enfermedades son múltiples.⁶

La enfermedad vascular cerebral se ha definido tradicionalmente como un síndrome clínico caracterizado por el rápido desarrollo de síntomas y/o signos correspondientes usualmente a una afección neurológica focal, y que persiste más de 24 h, sin otra causa aparente distinta del origen vascular.⁷

BASES ANATOMOFISIOLÓGICAS

El cerebro es extremadamente sensible a las alteraciones del riego sanguíneo. La vascularización cerebral presenta características anatómicas y fisiológicas que protegen al cerebro de la insuficiencia cardiovascular y, cuando estos mecanismos fallan, se produce el EVC.

El encéfalo se encuentra irrigado por tres vasos arteriales distintos: las dos arterias carótidas internas, originadas en la bifurcación de las arterias carótidas comunes o primitivas del cuello, y el tronco basilar, que se forma por la unión de las dos arterias vertebrales. En la base del encéfalo, estos vasos arteriales están unidos entre sí por conexiones anastomóticas (ramas comunicantes anterior y posterior) para formar el polígono de Willis (fig. 55-1).

La vascularización de la corteza cerebral es de tipo terminal, con ramificaciones que penetran de modo perpendicular en el tejido sin anastomosarse entre sí. Este tipo de organización puede propiciar, en la zona fronteriza entre territorios vascularizados por diferentes arterias, que ocurran infartos. La densidad capilar cerebral es muy elevada, de alrededor de 3.000 capilares por mm^3 (cuadro 55-1). La sangre arterial cerebral es recogida por un sistema venoso que carece de válvulas y que luego drena a los senos venosos de la duramadre. El SNC carece de vasos linfáticos. La inervación de los vasos cerebrales es en parte extrínseca (simpática y parasimpática) y en parte intrínseca⁸ (fig. 55-2).

621

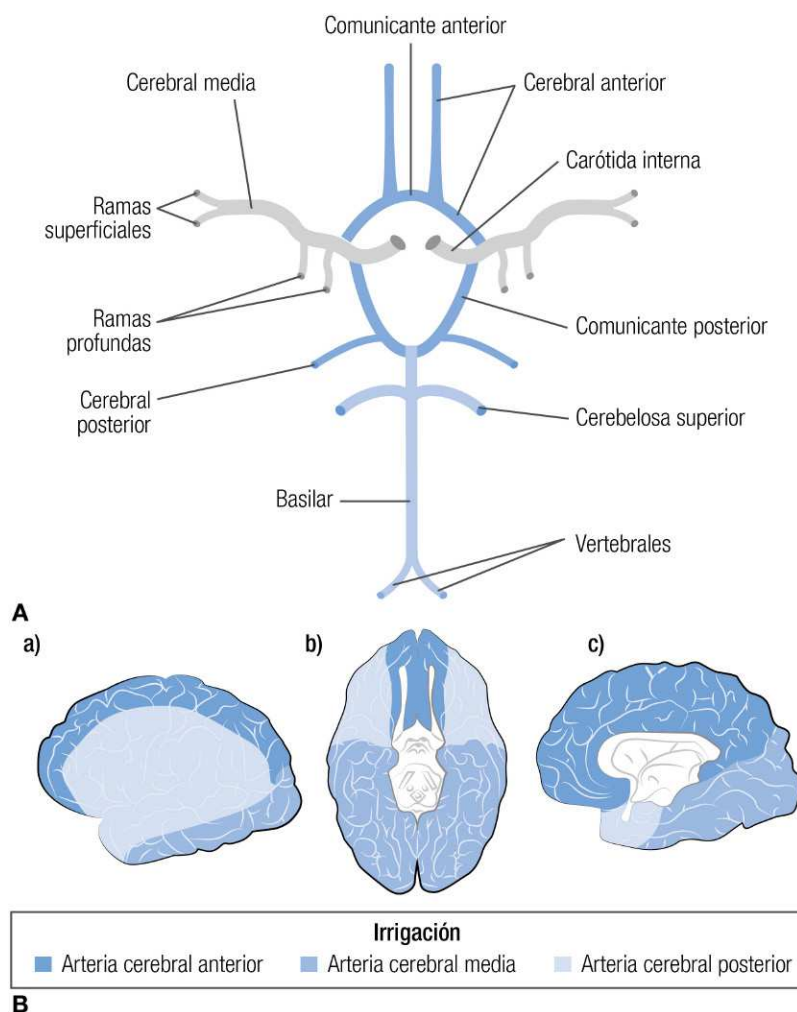


FIGURA 55-1

Irrigación cerebral. **A.** Polígono de Willis, formado por la arteria basilar y ambas carótidas internas, de ahí emergen las arterias cerebrales anterior, media y posterior. **B.** Zonas de irrigación de las arterias cerebrales: a) vista lateral; b) vista inferior, y c) vista interhemisférica.

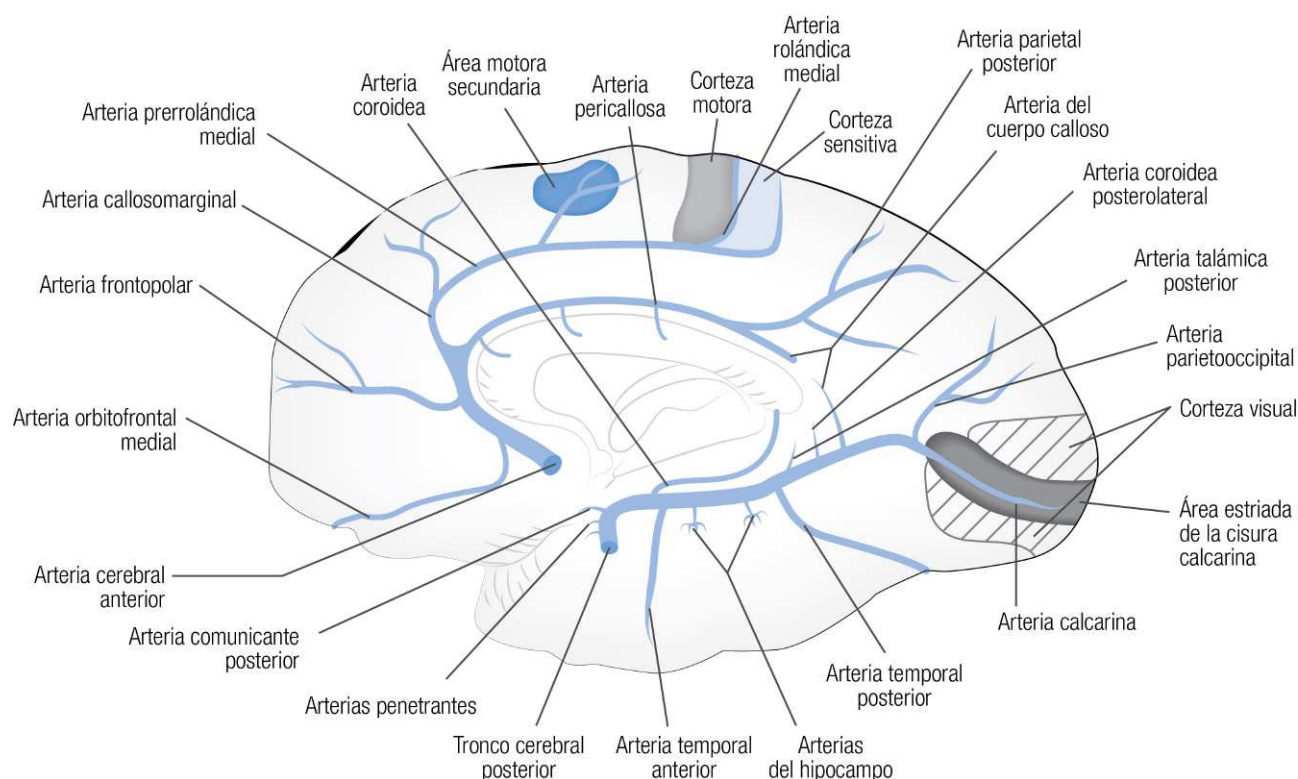
CUADRO 55-1 PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS ANATÓMICAS Y FUNCIONALES DEL CEREBRO

Peso del encéfalo: 1.500 g
Porcentaje del peso corporal: 2%
Flujo sanguíneo medio: 775 ml/min
Flujo sanguíneo: 50-65 ml/min/100 g de tejido
Porcentaje de la actividad cardíaca en reposo: 15%

Consumo de oxígeno: 48 ml/min
Consumo de oxígeno por 100 g: 3,2 ml/min
Porcentaje del consumo corporal: 20%
Densidad capilar en la sustancia gris: 3.000-4.000/mm³
Densidad capilar en la sustancia blanca: 1.200-2.000/mm³

La regulación de la circulación cerebral tiene el objetivo central de adaptar el flujo sanguíneo cerebral (FSC) a las necesidades metabólicas del tejido (acoplamiento flujo-metabolismo) y proteger al cerebro de desequilibrios sistémicos (fluctuaciones de la presión arterial [PA], variaciones en la presión parcial de O₂ [PaO₂] y dióxido de carbono [PaCO₂], en el pH, etc.). En el cerebro las variaciones funcionales se acompañan de fluctuaciones en el metabolismo; a su vez, estas posibilitan ajustes adecuados en el FSC.

El mayor gasto energético de la sustancia gris se consume en la restitución de los gradientes iónicos alterados por los sucesos postsinápticos y los potenciales de acción. En la base del acoplamiento flujo-metabolismo están la acumulación de sustancias producidas por la actividad neuronal en el líquido extracelular (potasio, hidrogeniones, lactato, etc.) y la actividad de los circuitos nerviosos que inervan los vasos intraparenquimatosos (inervación intrínseca). Asimismo, tal vez tienen un papel las variaciones en la concentración de Ca²⁺ en las terminaciones

**FIGURA 55-2**

Detalle de la irrigación cerebral.

astrocitarias que están en contacto con los vasos sanguíneos y el óxido nítrico (NO).

La autorregulación restituye el FSC de forma independiente de las variaciones de la PA sistémica; para valores de PA comprendidos entre 50 y 150 mmHg, el FSC se mantiene invariable. La respuesta autorreguladora es efecto de variaciones de la presión transmural, que determinan modificaciones en el estado de contracción de la musculatura lisa vascular (hipótesis miogénica). También el sistema nervioso autónomo desempeña una función importante en la modulación de la autorregulación cerebral (hipótesis neurogénica). El FSC es muy sensible a cambios en la concentración de CO_2 y el pH. La disminución del contenido de O_2 en la sangre propicia un mayor FSC, ya sea mediante la acumulación de sustancias en el líquido extracelular, o mediante la estimulación de quimiorreceptores centrales. En el tejido cerebral existe una estrecha relación entre el nivel metabólico y la densidad capilar.⁸

El intercambio de sustancias entre la sangre y el tejido nervioso se halla bajo el control de la barrera hematoencefálica (BHE). Esta tiene un sustrato anatómico (uniones cerradas entre las células endoteliales, carencia de fenestraciones, pedicelos astrocitarios alrededor de los capilares) y un sustrato metabólico (enzimas intracelulares y transportadores específicos localizados de manera asimétrica sobre las porciones luminal y

aluminal de la membrana endotelial). La función de la BHE es mantener constante el ambiente interno del sistema nervioso central, proteger al cerebro de toxinas endógenas y exógenas e impedir el paso de neurotransmisores hacia la circulación sistémica. Las sustancias transportadas por la sangre pueden alcanzar el líquido intersticial cerebral solo mediante difusión simple (sustancias liposolubles o de bajo peso molecular) o a través de la utilización de transportadores específicos. La glucosa se transporta a través de la BHE por acción del transportador GLUT-1 (difusión facilitada). Los aminoácidos, la colina y los precursores de los ácidos nucleicos atraviesan la BHE por mecanismos de transporte separados.^{1,8}

FISIOPATOLOGÍA

Para cumplir con sus funciones, el cerebro requiere que el FSC sea constante y permanente. El FSC es aproximadamente de 50-65 ml/min/100 g de tejido cerebral, pero puede modificarse dependiendo de la rapidez y el grado de obstrucción que sufra el vaso. Si el FSC cae por debajo de 25 ml/min/100 g de tejido cerebral y la circulación se establece a corto plazo, las funciones cerebrales se recuperan; si, por el contrario, el FSC cae por debajo de 10-12 ml/min/100 g de tejido cerebral, independientemente del tiempo de duración, se desencadenan los procesos irreversibles del infarto cerebral.

En el infarto se producen básicamente dos fenómenos fisiopatológicos, uno de ellos es la hipoxia tisular debido a la obstrucción vascular y el otro son las alteraciones metabólicas de las neuronas debido a la abolición de los procesos enzimáticos. Estas alteraciones metabólicas lesionan la membrana celular permitiendo la brusca entrada de Na^+ a la célula, seguida de la entrada de Ca^{2+} y la salida de forma rápida de K^+ al medio extracelular. El resultado final es el edema celular irreversible⁹ (fig. 55-3).

Los factores que interfieren en la producción del infarto cerebral y en su extensión, modificando el tiempo de aparición de la isquemia, son:¹⁰

- La rapidez con que se produce la obstrucción (si es gradual da tiempo para que se abran las colaterales). La ruptura de un vaso sanguíneo cerebral produce un EVC hemorrágico.
- La trombosis se produce cuando un coágulo bloquea una arteria cerebral.
- La hipotensión arterial, la cual actúa negativamente para que se abran las colaterales.

- La hipoxia e hipercapnia que tienen efectos dañinos.
- Las anomalías anatómicas en la circulación cerebral.
- Las obstrucciones vasculares previas y las alteraciones en la osmolaridad de la sangre.

Tipos de eventos vasculares cerebrales

Hay cuatro tipos de EVC: dos causados por oclusiones, y dos, por sangrado o hemorragias. La trombosis y la embolia cerebral son los eventos más comunes, ocurren en el 70-80% de todos los EVC, y son causadas por coágulos o partículas que ocluyen una arteria. La hemorragia cerebral subaracnoidea es causada por la ruptura de vasos sanguíneos. Estos eventos tienen un alto porcentaje de fatalidad, más que aquellos generados por oclusiones¹⁰ (cuadro 55-2).

TROMBOSIS CEREBRAL

La trombosis cerebral es el tipo más común de EVC, ocurre cuando el coágulo de sangre (trombo) bloquea el flujo sanguíneo en una arteria que irriga al cerebro.

624

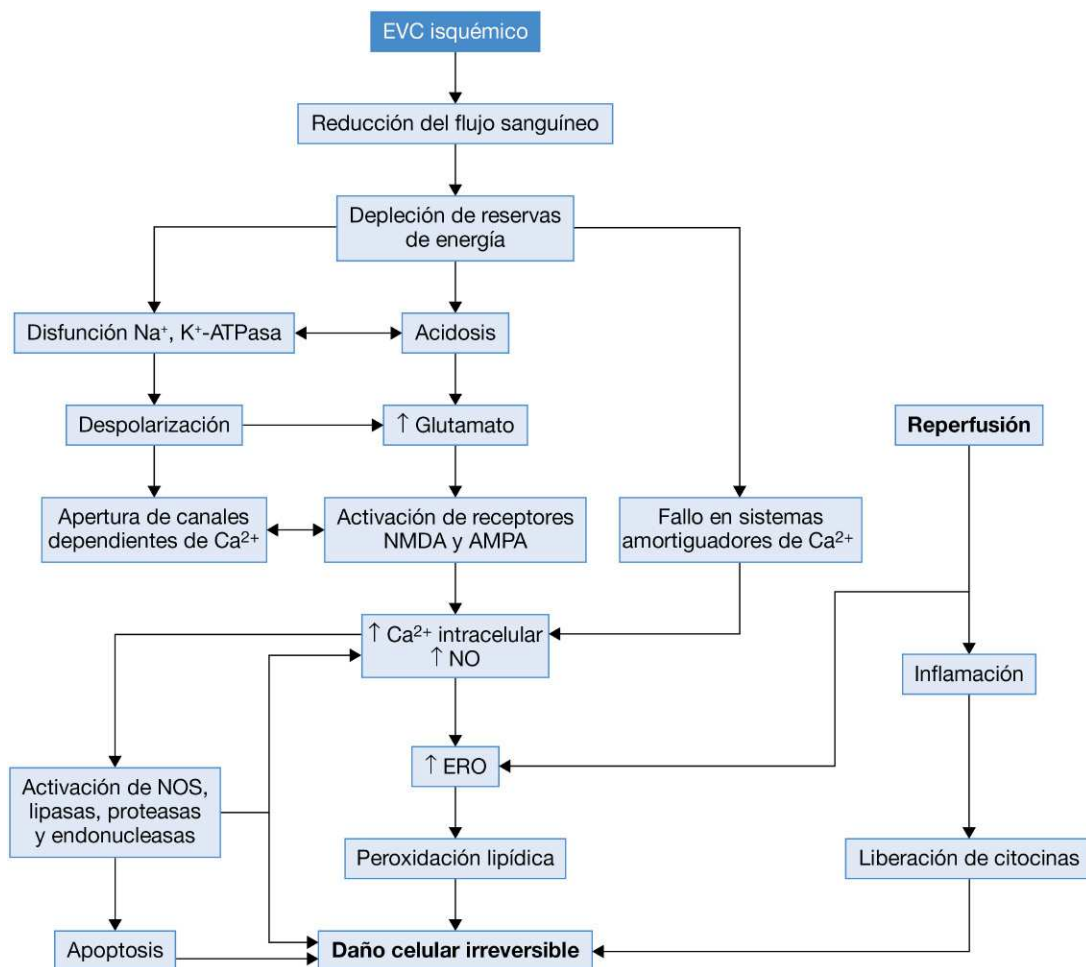


FIGURA 55-3

Fisiopatología del daño cerebral por isquemia.

CUADRO 55-2 CAUSAS INTRACRANEALES Y EXTRACRANEALES DEL EVENTO VASCULAR CEREBRAL

Intracraneales

Ateroesclerosis
Hipertensión arterial
Diabetes mellitus
Síndrome metabólico

Extracraneales

Disección arterial:

- Espontánea
- Traumática

Vasoespasmo en hemorragia subaracnoidea

Estados procoagulantes:

- Síndrome antifosfolipídico
- Coagulación intravascular diseminada
- Trombosis asociada a cáncer
- Deficiencia de proteínas C y S

Trombosis de origen indeterminado:

- Asociada a estrógenos
- Embarazo o puerperio
- Síndrome de moyamoya

- Trombosis mural carotídea idiopática
- Uso de cocaína
- Asociadas a migraña

Hipotensión:

- Síncope
- Choque hipovolémico
- Hipersensibilidad del seno carotídeo
- Por fármacos antihipertensivos

Arteritis

Lipohialinosis

Hematológicas:

- Púrpura trombocitopénica trombótica, policitemia, trombocitopenia, macroglobulinemia, crioglobulinemia, hemoglobinopatías

Otras:

- Displasia fibromuscular, linfoma intravascular, angiopatía por radiación, homocistinuria, trombos intraaneurismáticos

El coágulo se genera habitualmente en arterias que presentan arterioesclerosis. Una característica de los EVC trombóticos es que habitualmente ocurren por la noche o en las primeras horas de la mañana; otra es que a menudo son precedidos por accidentes isquémicos transitorios (AIT).

EMBOLIA CEREBRAL

La embolia cerebral se produce cuando un coágulo (émbolo) u otras partículas que circulan por las arterias, generalmente provenientes del corazón, impactan en una arteria del cerebro bloqueando su flujo sanguíneo. La causa más común de embolia es la presencia de coágulos que migran desde el corazón. Estos se forman durante la fibrilación auricular, una arritmia que se genera en las cámaras pequeñas del corazón, las aurículas, que «tiemblan» en vez de contraerse efectivamente, evitando que la sangre sea bombeada totalmente fuera de ellas, y provocando estasis o estancamiento de la circulación y turbulencia en esa zona del corazón. El EVC ocurre cuando los coágulos generados por este mecanismo entran en la circulación y migran hacia el cerebro, impactando y ocluyendo las pequeñas arterias de esa región.

Clasificación de los eventos vasculares cerebrales

La clasificación más sencilla y extendida del EVC es la que hace referencia a su naturaleza, que se divide en dos grandes grupos: hemorrágico e isquémico. Asimismo, y al considerar variables como la etiología, la localización o el mecanismo de producción, se aplican distintos

términos con el objetivo de mejorar su descripción. La isquemia se produce como consecuencia de la falta de aporte sanguíneo al encéfalo, mientras que la hemorragia se debe a la extravasación de sangre por la rotura de un vaso sanguíneo intracraneal.

EVENTOS VASCULARES CEREBRALES HEMORRÁGICOS

El EVC hemorrágico, llamado comúnmente «derrame» o «hemorragia cerebral», se produce cuando una arteria en el cerebro se rompe dejando salir la sangre hacia el intersticio (hemorragia subaracnoidea). Generalmente, se debe a la presencia de un vaso sanguíneo lesionado, debilitado o defectuoso o a un traumatismo craneal.

Son de tres tipos:

1. Ruptura de un seno venoso: la salida de sangre es profusa y se esparce sobre la duramadre y bajo el hueso craneal, produciendo un efecto de masa, y comprime el tejido cerebral subyacente provocando su disfunción; generalmente coagula, por lo que se le conoce como «hematoma subdural».
2. Lesión en los vasos que produce un sangrado que inunda el espacio subaracnoideo (hemorragia subaracnoidea).
3. Lesión en los vasos rectos y profundos: se produce una hemorragia en el intersticio neuronal (hemorragia parenquimatosa), en el cual se producen dos efectos deletéreos para el tejido cerebral: el efecto de masa, que puede comprimir estructuras cerebrales profundas, y la irritación generada por la liberación de hemoglobina, que genera múltiples reacciones, entre ellas la inflamatoria.

La hemorragia en el cerebro puede ser causada por un traumatismo en la cabeza, una ruptura de un aneurisma, que es una arteria con dilataciones similares a bolsas llenas de sangre con paredes débiles a menudo causadas o erosionadas por la HTA. Los aneurismas son siempre peligrosos, pues, si se rompen en el cerebro, se produce el EVC hemorrágico; otra causa de hemorragia son las malformaciones arteriovenosas.

Cuando ocurre una hemorragia subaracnoidea, la pérdida de sangre de forma constante perjudica la función de las células cerebrales. Además, la sangre acumulada perdida por la arteria puede comprimir y aumentar la presión del tejido cerebral interfiriendo así en sus funciones. Los síntomas leves o graves aparecen de acuerdo con la cantidad de presión generada (cuadro 55-3).

La cantidad de sangrado determina la gravedad de la hemorragia cerebral. En muchos casos, el paciente con una hemorragia cerebral muere por un aumento de la presión de las células cerebrales. Los que sobreviven a la hemorragia cerebral, sin embargo, tienden a recuperarse más que aquellos que tienen un EVC isquémico. La razón de esto es que, cuando se ocluye un vaso, parte del cerebro muere; pero, cuando se rompe un vaso, la

presión de la sangre comprime el cerebro, si el paciente sobrevive, la presión gradualmente se normaliza y el cerebro puede recuperar sus funciones.

EVENTOS VASCULARES CEREBRALES ISQUÉMICOS

Se producen por la reducción o la interrupción del FSC, generalmente debido a la oclusión de una arteria. La oclusión puede estar ocasionada por un coágulo de sangre (trombo), por una placa de ateroma o por una burbuja de aire (émbolo). El 80% de los accidentes vasculares que se producen son de origen isquémico (cuadro 55-4).

La isquemia por debajo de un valor crítico produce una alteración del metabolismo neuronal y, si esta se mantiene durante un tiempo, se produce necrosis, que se denomina «infarto cerebral» si se trata de una necrosis celular por isquemia. Las necesidades metabólicas del cerebro suponen un aporte sanguíneo de 50 ml/100 g/min. Por lo que se refiere a la isquemia cerebral, nos centraremos en la descripción del ataque isquémico transitorio (AIT) y del infarto cerebral establecido completo.

Ataque isquémico transitorio

Se trata de crisis isquémicas agudas, focales (localizadas), temporales, reversibles y que producen un déficit neurológico, cuya duración no excede las 24 h. Se manifiesta por una pérdida de las funciones motora, sensitiva o visual, durante unos minutos sin prolongarse más allá de las 24 h. Así, resumiendo, el AIT consiste en una alteración neurológica aguda, transitoria y reversible, cuya duración no supera las 24 h y que, generalmente, es de origen isquémico. La disminución temporal del FSC se produce como consecuencia de la estenosis producida por un trombo o una placa de ateroma en una zona específica del encéfalo. Las causas que pueden originar este déficit neurológico son la estenosis por ateromatosis y afecciones cardíacas capaces de producir émbolos,

CUADRO 55-3 FACTORES ETIOLÓGICOS DE LA HEMORRAGIA CEREBRAL

Hipertensión arterial
Aneurismas
Malformaciones vasculares
Angiopatia amiloide
Alteraciones de la coagulación
Drogas simpático-miméticas
Arteritis
Infartos hemorrágicos por oclusión venosa

CUADRO 55-4 CAUSAS DE LA EMBOLIA CEREBRAL

Cardiogénicas:

- Fibrilación auricular
- Síndrome del nodo enfermo
- Enfermedad valvular reumática
- Infarto agudo de miocardio
- Endocarditis bacteriana
- Prolapso de la válvula mitral
- Aneurismas ventriculares con trombos murales
- Válvulas cardíacas protésicas
- Endocarditis de Libman-Sacks
- Miocardiopatías
- Alteraciones septales
- Malformación arteriovenosa pulmonar
- Mixoma auricular
- Enfermedad de Chagas

Embolismo aterogénico:

- Trombosis de ateroma aórtico, subclavio
- Complicación de cirugía torácica o de cuello
- Trombosis carotídea mural idiopática

Misceláneas:

- Complicaciones de procedimientos de angiografía
- Micosis cardiopulmonar
- Trombosis de la vena pulmonar
- Transfusión sanguínea incompatible

Embolismo de causa no determinada

como por ejemplo arritmias cardíacas, valvulopatías o fibrilación auricular, entre otras.

Los AIT afectan, fundamentalmente, a personas de más de 65 años de edad. Las manifestaciones clínicas dependerán de la zona cerebral afectada. Un AIT localizado en el territorio carotídeo puede producir debilidad en una extremidad, generalmente el brazo; afasia; amaurosis fugaz, o ceguera monocular transitoria (pérdida brusca y transitoria de la visión). Un AIT localizado en el territorio vertebrobasilar puede afectar a los nervios craneales o provocar caídas: el enfermo cae al suelo sin motivo aparente. Además, los pacientes con AIT tienen un riesgo superior de infarto cerebral y de otros episodios vasculares, principalmente coronarios, por lo que, una vez que se ha llevado a cabo el diagnóstico clínico, la investigación debe dirigirse a la identificación del mecanismo responsable (cuadro 55-5).

Infarto cerebral

El infarto cerebral se define como la presencia de una zona cerebral necrótica debida a isquemia, de causa muy heterogénea, que aparece de forma aislada o combinada y que afecta a un vaso sanguíneo cerebral de forma focal, con duración de la sintomatología de más de 24 h.

Se han propuesto varias clasificaciones del ictus isquémico, entre las que destacan la ASCO (aterotrombótico, vasos pequeños [*small vessels*], cardioembólico, otras causas). Puede gradarse en: grado 1, causa probable; grado 2, causa posible, y grado 3, enfermedad presente, pero causa improbable. La del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología (GEECV/SEN) es otra clasificación

muy útil. La clasificación ASCO es fenotípica, y la del GEECV/SEN, etiológica.

Los infartos cerebrales pueden ser de tres tipos:

1. **Trombótico:** secundario a la estenosis u oclusión de una arteria cerebral, como consecuencia de un trombo que se asienta sobre una placa aterosclerótica.
2. **Embólico:** debido a la oclusión de una arteria por un émbolo (coágulo) originado en otro punto del sistema vascular, por ejemplo de la carótida.
3. **Hemodinámico,** o infarto frontera: ocurre en la zona limítrofe entre dos territorios arteriales principales.

Según su etiología, el infarto cerebral puede clasificarse en:

- **Infarto aterotrombótico:** debido a trombosis o embolia originada en arterias extracraneales.
- **Infarto cardioembólico:** debido a material embólico procedente del corazón, principalmente del ventrículo izquierdo.
- **Infarto lacunar:** infarto de pequeño tamaño causado por lipohialinosis y necrosis fibrinoide de las arterias perforantes cerebrales. Es frecuente en pacientes con hipertensión arterial.
- **Infarto de causa habitual:** originado por otros procesos patológicos de la pared vascular, como disección arterial, vasculitis infecciosas y granulomatosas, y ciertas enfermedades sistémicas (enfermedades difusas del tejido conectivo, neoplasias).

De acuerdo con su perfil evolutivo se distinguen dos tipos de infartos cerebrales:

1. **Infarto en progreso o evolución:** cuando progresa hacia el empeoramiento de la sintomatología.
2. **Infarto estable:** cuando el déficit neurológico inicial no se modifica, y presenta tendencia hacia la mejoría o secuelas mínimas.

627

CUADRO 55-5 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA ISQUEMIA CEREBRAL TRANSITORIA

Cardiogénico

Epilepsia

Lesiones cerebrales estructurales:

- Tumores
- Hematoma subdural crónico
- Malformaciones vasculares

Otras causas no vasculares:

- Hipoglucemia
- Enfermedad de Ménière
- Esclerosis múltiple
- Histeria

Pacientes con síntomas monoculares transitorios:

- Arteritis de células gigantes
- Hipertensión maligna
- Papiledema
- Alteraciones orbitarias

Factores de riesgo del evento vascular cerebral

En la actualidad, los factores de riesgo más importantes están bien identificados, aunque algunos de ellos, por su naturaleza, no pueden ser modificados, como la edad (el riesgo de padecer un ictus crece de forma importante a partir de los 60 años de edad) y el sexo (en general, hasta edades avanzadas, el ictus se da más entre varones que entre mujeres, aunque la mortalidad es mayor en estas últimas). También predisponen con mayor fuerza a padecer un ictus, sin que estas condiciones puedan, en sentido estricto, reconducirse, los antecedentes familiares de ictus, haber sufrido un ictus con anterioridad y pertenecer a determinadas razas, como por ejemplo la raza negra americana, que tiene una incidencia mayor de EVC hemorrágico.^{11,12}

Por el contrario, hoy día sabemos que, por suerte, podemos actuar sustancialmente sobre factores de riesgo muy importantes y con ello reducir de forma significativa el

número de personas que sufrirán un ictus cada año. Por este motivo, el mejor tratamiento con el que contamos en la actualidad para combatir la EVC es una adecuada prevención, que comienza por la modificación de los principales factores de riesgo «modificables». En los últimos 25 años, se ha conseguido reducir de forma paulatina el número de ictus y disminuir su mortalidad hasta un 50%. Gran parte de este éxito se debe al creciente control de la arterioesclerosis, la HTA, la diabetes mellitus, las cardiopatías (estenosis mitral, fibrilación auricular, valvulopatías), la hiperlipidemia, el tabaco, el alcohol, el sedentarismo y la obesidad, los anticonceptivos orales y otros, como alteraciones de los factores de la coagulación, migraña, insuficiencia venosa periférica, bajo nivel socioeconómico, hematocrito elevado en varones y bajo en mujeres, dieta rica en sodio y baja en potasio o factores genéticos.¹³

- **Ateroesclerosis:** es la causa más común del infarto cerebral de las grandes arterias que irrigan el encéfalo (carótidas y vertebrales del cuello y de todas sus ramas). La edad por sí misma es un factor de riesgo (v. más adelante). También es un factor de riesgo la respuesta de la pared vascular a una serie de agentes nocivos o de factores de riesgo vascular. La aterosclerosis puede producir oclusión o estenosis total de un vaso, o bien ser foco de embolias de material ateromatoso, de fibrina y plaquetas, que acaban por obstruir las arterias craneales más o menos grandes, dependiendo del tamaño del émbolo. Es importante distinguir entre dos términos muy semejantes pero que tienen significados muy diferentes: «ateroesclerosis», que es consecuencia de la formación de una placa rica en colesterol-LDL y que puede ocluir una arteria con o sin trombo, y «arterioesclerosis», que es el endurecimiento de la arteria no mediado por grasa, generalmente a causa de compuestos cálcicos, y que ocasionalmente puede obstruir el vaso, pero cuyo endurecimiento frecuentemente conduce a HTA de tipo sistólica, más común en el anciano.
- **HTA:** la prevalencia de la HTA es el factor de riesgo más importante del ictus (isquémico o hemorrágico). El riesgo de EVC agudo en personas con HTA es cuatro veces mayor en los varones y 4,5 veces mayor en las mujeres. El control de la HTA reduce significativamente la incidencia de EVC, y se estima que el 56% de los EVC agudos en los varones y el 66% en las mujeres podrían prevenirse con un control efectivo de la HTA. Los estados hipertensivos mantenidos conducen a un estrechamiento difuso de pequeñas arterias (los vasos incrementan y mantienen la resistencia vascular con la finalidad de que el FSC sea constante) y, finalmente, a la obliteración completa de la luz del vaso. Cuando se añaden episodios agudos y más importantes de HTA, ciertos segmentos arteriales no pueden mantener su mecanismo de regulación y se colapsan, provocando dilataciones focales o microaneurismas.

- **Hipotensión:** estados prolongados de hipotensión disminuyen el riego sanguíneo, con el consiguiente déficit de aportación de O₂ al tejido cerebral.
- **Diabetes mellitus:** el papel de la diabetes está claramente demostrado en el EVC isquémico, pero no en el hemorrágico, y existen discrepancias sobre si se trata de un factor de riesgo independiente o asociado con otros factores de riesgo, como la HTA, la hiperlipidemia, los trastornos de la coagulación, las vasculopatías, etc.
- **Enfermedades cardíacas:** representan un porcentaje elevado de todos los EVC. El riesgo de sufrir un EVC isquémico es mayor en las personas con enfermedad cardíaca (fibrilación auricular, valvulopatía reumática, enfermedad coronaria e IAM) o con hipertrofia ventricular izquierda. El territorio irrigado por la arteria cerebral media es el más afectado, y las oclusiones embólicas generalmente proceden del corazón o de las arterias del cuello. La estenosis mitral, especialmente asociada con la fibrilación auricular y el infarto, puede causar embolia cerebral, y el riesgo de presentar esta enfermedad en las primeras 6 semanas tras sufrir un IAM es del 5%.
- **Hiperlipidemia:** el papel de esta como factor de riesgo del EVC isquémico o hemorrágico no está suficientemente aclarado, a diferencia de lo que ocurre con la cardiopatía isquémica, cuyo papel es determinante. Existen evidencias importantes que indican que existe alguna relación entre el EVC isquémico y el incremento del colesterol total y de las proteínas de baja densidad (LDL) y una disminución de las de alta densidad (HDL).
- **Tabaco:** el consumo de tabaco es un factor de riesgo de EVC de carácter isquémico. Los fumadores tienen un riesgo de 1,5 a 5,6 veces más elevado de presentar un EVC isquémico, y aún se incrementa más en las personas de menos de 65 años.
- **Alcohol:** existen datos, aunque no concluyentes, en que los episodios de etilismo tanto agudo como crónico son factores de riesgo de EVC isquémico. También entre los bebedores importantes el riesgo relativo de sufrir una hemorragia cerebral es de dos a cuatro veces más grande que entre los no bebedores o los bebedores moderados. Así, el consumo moderado de alcohol parece ser un factor de protección para el EVC agudo isquémico.
- **Sedentarismo y obesidad:** el sedentarismo está poco estudiado como factor de riesgo, y los datos sobre la obesidad no son concluyentes. Aunque sí está claro que ambos son factores de riesgo de enfermedades cardíacas, que a su vez lo son del EVC agudo. La obesidad de distribución androide podría tener un papel más importante como factor de riesgo cerebrovascular.
- **Anticonceptivos orales:** el uso de estos fármacos con dosis elevadas de estrógenos es un factor de riesgo importante en las mujeres en edad fértil con HTA

y/o tabaquismo. Otros factores de riesgo que pueden tener implicación son la migraña, la hiperlipidemia y la insuficiencia venosa periférica.

- **Edad:** la incidencia aumenta con la edad. Los infartos que ocurren en los pacientes menores de 45 años suponen del 3 al 5% del total, y a partir de los 55 años la incidencia se incrementa de forma exponencial. Este hecho, junto con el incremento progresivo de la esperanza de vida de la población, multiplica la importancia social de esta enfermedad.
- **Sexo:** aunque es mayor el riesgo que corren los varones de sufrir un ictus, es mayor el porcentaje de mujeres que fallecen a causa de un primer ictus.
- **Raza:** parece que los asiáticos y las personas de raza negra americana tienen una mayor incidencia de EVC hemorrágico.

Signos y síntomas del evento vascular cerebral

El EVC se define como un síndrome clínico caracterizado por signos y síntomas neurológicos que, bien pueden ser focales (como ocurre en la mayoría de los casos), o difusos (como sucede, por ejemplo, en la hemorragia subaracnoidea, en la que lo único que hay es una afectación de la conciencia). Lo característico es la afectación de un área determinada, que puede conllevar desde afasias hasta un déficit motor o sensitivo. La afectación vascular puede ser causada por una obstrucción o una disminución del flujo sanguíneo y dar como resultado desde una isquemia hasta el infarto cerebral, o bien por una ruptura de la arteria y dar origen a una hemorragia. Todos los síntomas del EVC aparecen repentinamente y a menudo hay más de un síntoma al mismo tiempo. Por lo tanto, el EVC puede distinguirse de otras causas de mareos o cefalea. Los siguientes síntomas pueden indicar que ha ocurrido un EVC y que se necesita inmediata atención médica:¹⁴

- Alteración del estado de conciencia (estupor, coma, confusión, agitación, convulsiones).
- Falta de sensación o debilidad repentina en la cara, el brazo o la pierna, especialmente en un lado del cuerpo (hemiparesia), sensación de adormecimiento, incoordinación facial o asimetría, debilidad, parálisis o pérdida sensorial.
- Confusión repentina, o problema al hablar o comprender lo que se habla, afasia, disartria u otras alteraciones cognitivas.
- Problema repentino para ver por uno o por ambos ojos, pérdida parcial de la visión de campos visuales.
- Problema repentino al caminar, mareos, pérdida de equilibrio o de coordinación.
- Cefalea grave repentina sin causa conocida.
- En situaciones más graves, existe la pérdida de control de esfínteres.
- Vértigo, diplopía (visión doble), hipoacusia (disminución de la audición), náuseas, vómito, pérdida del equilibrio, foto- y fonofobia.

Evaluación diagnóstica de un evento vascular cerebral

El diagnóstico debe llevarse a cabo con la máxima urgencia dentro de las primeras 6 h (preferiblemente en 1-3 h), dada la poca tolerancia de las neuronas a la isquemia. La evaluación diagnóstica incluirá principalmente los signos y síntomas clínicos, así como pruebas complementarias que incluyen una tomografía axial computarizada cerebral, un estudio ultrasonográfico de las arterias del cuello, un electrocardiograma, una radiografía de tórax y pruebas analíticas, como un hemograma, una determinación de la velocidad de sedimentación globular y una glucemia, así como pruebas de coagulación y de lípidos. En enfermos seleccionados se podrán realizar una angiografía, ecocardiografía, una resonancia magnética, la determinación de hormonas tiroideas o la serología luética, entre otras^{15,16} (figs. 55-4 y 55-5).

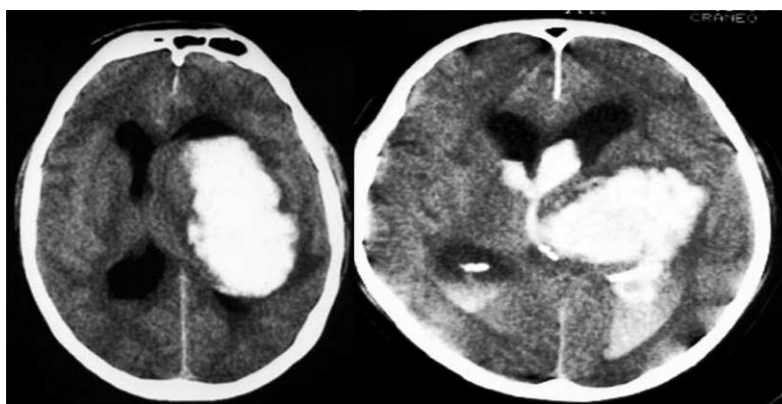


FIGURA 55-4

Tomografía de un paciente con evento vascular cerebral hemorrágico. Obsérvese la gran cantidad de sangre (radiodenso) en el hemisferio derecho que comprime las estructuras del hemisferio izquierdo.


FIGURA 55-5

Tomografía de un paciente con evento vascular cerebral isquémico (círculo). Obsérvese la zona radiotransparente en la zona temporal derecha.

RESUMEN

630

El EVC es una entidad grave que ocurre cuando el suministro de sangre de una zona del cerebro se interrumpe, causado por cualquier anomalía en el cerebro como resultado de un proceso patológico de los vasos sanguíneos, incluyendo la oclusión de la luz por embolia o trombosis, la ruptura de un vaso, una alteración de la permeabilidad de la pared del vaso, o un aumento de

la viscosidad u otro cambio en la calidad de la sangre que fluye a través de los vasos cerebrales. El cerebro necesita O_2 y nutrientes que la sangre proporciona correctamente; si el suministro se restringe o se detiene, las células del cerebro comienzan a morir. Un EVC es considerado una emergencia médica. Existen dos tipos de EVC:

1. **Isquémico:** es el más común, representa más del 80% de los casos, el suministro de sangre se detiene debido a un coágulo de sangre.
2. **Hemorrágico:** un vaso sanguíneo debilitado se rompe y produce daños cerebrales, provocando hemorragia.

Los EVC isquémicos se producen por acontecimientos que limitan o detienen el flujo sanguíneo: tromboembolia intracraneal o extracraneal, trombosis *in situ* o hipoperfusión relativa. A medida que disminuye el flujo sanguíneo, las neuronas dejan de funcionar y la isquemia neuronal se vuelve irreversible; las lesiones comienzan con tasas de flujo sanguíneo menores de 18 ml/min/100 g de tejido. Los factores de riesgo para el EVC isquémico incluyen causas modificables y no modificables. La identificación de los factores de riesgo en cada paciente nos puede dar pistas sobre la causa del EVC y así establecer el tratamiento adecuado y un plan de prevención secundaria. Considere la posibilidad de EVC en un paciente con un grave déficit neurológico o cualquier alteración en el nivel de conciencia. Los síntomas comunes de un EVC incluyen los siguientes:

- Hemiparesia o hemiplejía aguda.
- Pérdida aguda hemisensitiva.
- Hemianopsia total o parcial, pérdida visual monocular o binocular o diplopía.
- Disartria o afasia.
- Ataxia, vértigo o nistagmo.
- Disminución repentina de la conciencia.

CASO CLÍNICO

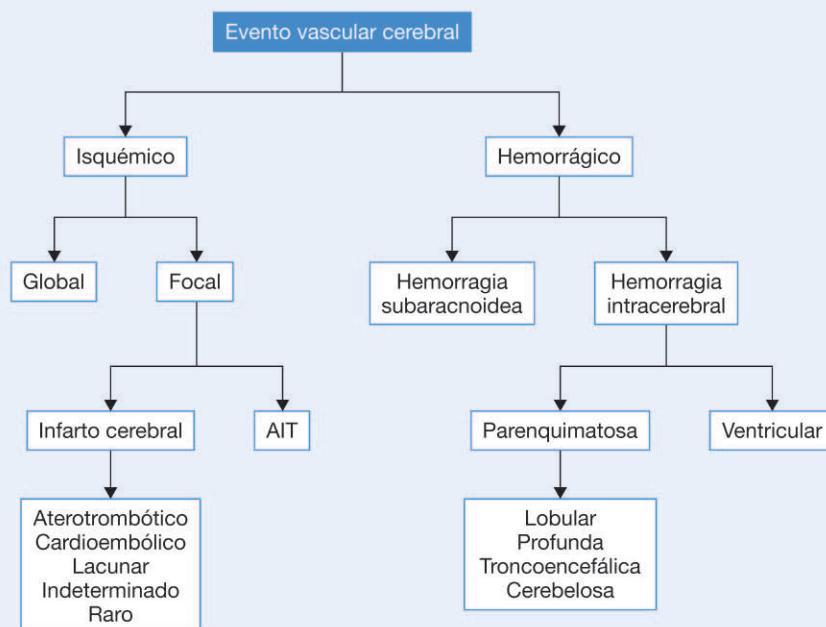
Mujer de 45 años de edad que ingresa en el servicio de urgencias con monoparesia del miembro pélvico izquierdo que, posteriormente, en el transcurso de 6 h, se generaliza al hemicuero ipsilateral. En sus antecedentes patológicos se menciona hipotiroidismo sintomático con mal cumplimiento del tratamiento en los 2 años previos al EVC. En sus antecedentes heredofamiliares refiere diabetes mellitus tipo 2 en dos hermanos y un padre fallecido por carcinoma gástrico. En la exploración neurológica se identifican estupor, hemiparesia izquierda con una puntuación de 3 sobre 5 y disestesias del hemicuero izquierdo; la evaluación por el servicio de cardiología con apoyo de electrocardiografía y ecocardiografía no encuentra alteraciones cardiovasculares. Las pruebas analíticas muestran colesterol total, 200 mg/dl; triglicéridos, 56 mg/dl; lactato deshidrogenasa, 420 U/l; proteína C, 97,2% (valores normales [VN], 70-140%); proteína S, 59,2% (VN, 65-140%); antitrombina III, 29,5 mg/dl (VN, 24,9-33,1 mg/dl); eritrocitos, 3.900/mm³; hemoglobina, 11,4 g/dl; hematocrito, 33,6%; leucocitos, 7.200/mm³; plaquetas, 225.000/mm³; glucosa, 85 mg/dl;

urea, 27 mg/dl; creatinina, 0,8 mg/dl; proteínas totales, 8 g/dl; albúmina, 4,4 g/dl; hormona estimulante de la tiroides, 150 mU/l (VN, 0,34-5,6 mU/l); tiroxina libre, 0,4 ng/dl (VN, 6,09-12,3 ng/dl); triyodotironina libre, 0,76 pg/ml (VN, 0,87-1,78 pg/ml).

Análisis del caso

La enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico en un paciente joven es propia del grupo etario menor de 45 años. El protocolo de estudio de los pacientes jóvenes con EVC debe incluir la búsqueda de etiologías diferentes a las características de la mayoría de la población, entre ellas la deficiencia de proteína S, causante del 5% de los episodios trombóticos en pacientes jóvenes; se menciona un caso de EVC en un paciente joven debido a la deficiencia de proteína S en asociación con hipotiroidismo primario y desarrollo secundario de síndrome de Déjerine-Roussy.

La lesión isquémica se transformó en hemorrágica probablemente porque el hipotiroidismo primario provocó la disminución del factor de von Willebrand y el factor VIII de la coagulación.



MAPA CONCEPTUAL

Principales características del evento vascular cerebral.

Bibliografía

1. Prevención secundaria, diagnóstico, tratamiento y vigilancia de la enfermedad vascular cerebral isquémica. México, D. F.: Secretaría de Salud; 2008. Disponible en: http://www.cenotec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/102_GPC_Enfermedad_Vascular_Isquemica/SS_102_08_EyR.pdf [consultado el 19 de septiembre de 2015].
2. Alonso de Leciana M, Egido JA, Casado I, et al. Guidelines for the treatment of acute ischaemic stroke. *Neurologia* 2014; 29(2):102-22.
3. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991;337:1521-6.
4. Boix R, del Barrio JL, Saz P, et al. Stroke prevalence among the spanish elderly: an analysis based on screening surveys. *BMC Neurology* 2006;6(36):1-15.
5. Brown RD, Whisnant JP, Sicks JD, et al. Stroke incidence, prevalence, and survival: secular trends in Rochester, Minnesota, through 1989. *Stroke* 1996;27(3):373-80.
6. Rundek T, Sacco RL. Risk factor management to prevent first stroke. *Neurol Clin* 2008;26(4):1007-45.
7. Ay H, Furie KL, Singhal A, Smith WS, Sorensen AG, Koroshetz WJ. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Ann Neurol* 2005;58(5):688-97.
8. Conti F. Fisiología Médica. México, D. F.: McGraw-Hill; 2010.
9. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, et al.; for the TIA working group. Transient ischemic attack-proposal for a new definition. *N Eng J Med* 2002;347(21):1713-6.
10. Sobrino García P, García Pastor A, García Arratibel G, et al. Aetiological classification of ischaemic strokes: Comparasion of the new A-S-C-O classification and the classification by the Spanish Society of Neurology's Cerebrovascular Disease Study Group. *Neurología* 2013;28(7):417-24.
11. Fuentes B, Gállego J, Gil-Nuñez A, et al. Guidelines for the preventive treatment of ischaemic stroke and TIA(II). Recommendations according to aetiological subtype. *Neurología* 2014;29(3):168-83.
12. Wang MM, Xi G, Keep RF. Should the STAIR criteria be modified for preconditioning studies? *Transl Stroke Res* 2013;4(1):3-14.
13. Giralte-Steinhauer E, Jiménez-Conde J, Soriano Tárraga C, et al. Exploring the genetic basis of stroke. Spanish stroke genetics consortium. *Neurología* 2014;29(9):560-6.
14. Sacco RL, Adams R, Albers G, et al. Guidelines for Prevention of Stroke in Patients with ischaemic stroke or transeint ischaemic attack: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke. *Stroke* 2006;37:577-617.
15. Mauri-Capdevila G, Jové M, Suárez-Luis I, Portero-Otín M, Purroy F. La Metabolómica en el ictus isquémico, nuevos biomarcadores diagnósticos y pronósticos. *Rev Neurol* 2013;57(1):29-36.
16. Aronowski J, Zhao X. Molecular pathophysiology of cerebral hemorrhage: Secondary brain injury. *Stroke* 2011;42(6):1781-6.

Página deliberadamente en blanco

Síndrome de *burnout*

Eduardo Vargas

INTRODUCCIÓN

La palabra inglesa *burnout* es un término de difícil traducción al castellano. Como término coloquial que es, va más allá del simple agotamiento o estar exhausto, pues implica también una actitud desanimada hacia el trabajo. De igual manera, en México, en nuestro idioma, podríamos libremente traducirlo como «estar quemado», «consumido», «tronado» o «reventado». Como ninguno de estos términos se ajusta con precisión a lo que en la literatura científica se entiende como síndrome de *burnout*, usaremos este anglicismo en el desarrollo del tema.¹

El síndrome de *burnout* aparece en la literatura científica mundial a mediados de los setenta para describir de forma coloquial la actitud de ciertos trabajadores de la salud hacia su labor cotidiana. Una vez descrito, se continuó usando el término y se fueron definiendo gradualmente sus distintos componentes emotivos, hasta llegar a desarrollar escalas de evaluación para su detección. Con ello, se extendió su aplicación a los diferentes ambientes laborales.²

Desde entonces y hasta la fecha, existen numerosos informes del síndrome y la investigación en el campo es cuantiosa. Curiosamente, y tal vez por la dificultad de una traducción literal, en muchos de ellos, en los diferentes idiomas, el término acuñado inicialmente como *burnout* ha permanecido inalterado.

CONCEPTO

El constructo psicológico del síndrome de *burnout* se caracteriza por agotamiento (*exhaustion*), despersonalización, cinismo (*cynicism*), desmotivación e insatisfacción en el trabajo, que llevan a un pobre desempeño laboral (*ineffectiveness*), como consecuencia de factores de estrés prolongado tanto en la esfera emocional como en las relaciones interpersonales en el trabajo.

El síndrome descrito como *burnout* se refiere exclusivamente a la actitud en el desempeño laboral y debe diferenciarse claramente de la depresión clínica que afecta otras esferas de la vida.

En general, se acepta que el factor central desencadenante es el excesivo agotamiento emocional (*exhaustion*)

que gradualmente lleva a quien lo experimenta a un estado de distanciamiento emocional y cognitivo de sus actividades diarias, con la consecuente incapacidad de responder adecuadamente a las demandas del servicio. En el proceso de este distanciamiento ocurre una despersonalización caracterizada por indiferencia y actitudes cínicas hacia las responsabilidades o hacia las personas que demandan la atención de quien lo padece (*cynicism*).³

Es muy probable que el agotamiento emocional y la indiferencia en el trabajo se traduzcan en ineficacia laboral como resultado de la insatisfacción y de las pobres expectativas personales, por lo que algunos autores consideran que la ineficiencia laboral (*ineffectiveness*) es más el resultado del agotamiento emocional y de la despersonalización que un componente propio del síndrome. Sin embargo, para otros autores, la insatisfacción laboral y el pobre desempeño en el trabajo se desarrollan de forma paralela, y consideran a ineficacia laboral como una parte integral del cuadro del síndrome.¹⁻³

El síndrome de *burnout* se conoce comúnmente como «síndrome del hombre quemado», pero lo podemos definir más exactamente como el estado multidimensional de agotamiento crónico, que genera despersonalización y disminución de la realización personal. Todo este proceso es consecuencia del estrés crónico en el ámbito laboral. Para su diagnóstico, uno de los métodos utilizados es el Maslach Burnout Inventory, el cual consta de 22 puntos, que evalúan tres parámetros: despersonalización, cansancio emocional e insatisfacción con el desempeño.¹

BASES ANATOMOFISIOLÓGICAS

El estrés es la respuesta inespecífica del organismo ante cualquier estímulo preparándose para enfrentarlo. Existen dos tipos de estrés:

1. **Eustrés:** se llama así al que se considera como la respuesta positiva ante el estrés, la cual es necesaria para la vida (motivante).
2. **Distrés:** el cual se refiere a la respuesta negativa ante el estrés; este proceso es un efecto acumulable que a largo plazo produce una gran variedad de patologías al organismo que lo padece (desmotivante).

El tipo de estrés expresado por cada individuo depende de sus experiencias previas. En cuanto a los elementos que componen la respuesta al estrés, son necesarios para su producción y continuación:³

- El sistema nervioso central.
- El eje hipotálamo-hipófisis-glándula (principalmente la suprarrenal).

El sistema nervioso se clasifica de dos maneras, la parte anatómica (sistema nervioso central y periférico) y la parte funcional (autónomo y somático). Por la parte anatómica, el sistema nervioso central está dividido en cuatro partes:⁴

1. Telencéfalo, constituido por la corteza cerebral, los núcleos grises centrales y las comisuras interhemisféricas.
2. Diencefalo, formado por el epitalamo, el tálamo, el hipotálamo y la hipófisis.
3. Mesencéfalo, que abarca los pedúnculos cerebrales, los tubérculos cuadrigéminos y el acueducto de Silvio.
4. Romboencéfalo, que comprende la médula oblonga, el tronco encefálico y el cerebelo.

Cada una de estas partes se encarga del procesamiento de los estímulos generadores de la respuesta al estrés; en la corteza cerebral se realizan el procesamiento y la decodificación de los estímulos recibidos; en el sistema límbico se realiza el procesamiento de las emociones, y se compone por distintos tejidos, que son el tálamo, el hipotálamo, la amígdala y la hipófisis, aquí se realiza la respuesta al estímulo estresante para poder mantener un equilibrio en el cuerpo, con la liberación de las hormonas necesarias para hacer frente a dicho estímulo. Otra estructura importante es el sistema ascendente reticular activador (SARA), que une a través de sus fibras al cerebro con la columna espinal; esta zona, según algunos estudios, es el punto de unión entre la mente y el cerebro.^{2,3}

También tenemos al sistema nervioso periférico, el cual está conformado por 12 pares craneales y 31 nervios espinales.⁴

Cada uno de estos nervios periféricos sirve para poder captar estímulos generadores de la respuesta al estrés, que son enviados al sistema nervioso central para su codificación y procesamiento.

En la parte funcional, se encuentra el sistema nervioso simpático, que se encarga de preparar al organismo para la acción. Las fibras nerviosas simpáticas salen de la médula espinal en los segmentos dorsal D1 y lumbar L2, de ahí pasan a la cadena simpática y, de ahí, a inervar los tejidos y órganos que poseen terminaciones nerviosas simpáticas. Las vías nerviosas simpáticas poseen neuronas preganglionares, las cuales salen de la médula espinal y llegan a la cadena ganglionar simpática, donde pueden llegar a tomar tres caminos distintos:

1. Hacer sinapsis en neuronas posganglionares (estas son las que llegan a los diversos tejidos y órganos inervados por el sistema simpático).
2. Ascender o descender en la misma cadena ganglionar y hacer sinapsis en cualquier ganglio de la cadena.
3. Recorrer la cadena ganglionar y después irradiarse a través de alguna de las vías nerviosas simpáticas para hacer sinapsis en un ganglio simpático periférico.

Existe una terminación nerviosa simpática bastante importante para la generación de la respuesta al estrés; esta terminación posee neuronas preganglionares, las cuales recorren sin hacer sinapsis la cadena ganglionar hasta la médula de la glándula adrenal, donde hacen sinapsis con un tipo de neurona modificada, la cual libera adrenalina y noradrenalina, que son liberadas al torrente. En ciertas ocasiones, el sistema simpático actúa en una respuesta masiva en la recepción de un estímulo, y el resultado de esta reacción masiva es la generación de la respuesta al estrés o de alarma.⁵

El sistema nervioso parasimpático es el que se encarga generalmente de la respuesta de la relajación y de la conservación de la energía; las fibras nerviosas parasimpáticas nacen de los pares craneales III, V, VII, IX y X, y también de los primeros cuatro nervios sacros. Las vías nerviosas parasimpáticas también poseen una neurona preganglionar, la cual llega sin interrupciones hasta el órgano o tejido diana y hace sinapsis con la neurona posganglionar, la cual está en la pared del órgano que inerva. En cuanto al sistema nervioso parasimpático, su acción se nota más en el momento de la relajación después de la acción de la respuesta de alarma o estrés.^{1-3,5}

En cuanto a la parte endocrina de la respuesta al estrés, como ya se ha mencionado antes, el sistema límbico posee múltiples estructuras, entre ellas destaca el hipotálamo, pequeña sección que tiene múltiples funciones, entre las cuales destaca el control de la respuesta endocrina, pues libera hormonas o factores liberadores directamente en el sistema porta que llega hasta la hipófisis. La hipófisis, anatómicamente, está dividida en la adenohipófisis, por delante, que libera hormona del crecimiento (GH), hormona estimulante de la tiroides (TSH), corticotropina (ACTH), prolactina, hormona foliculoestimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH); y en la neurohipófisis, por la parte posterior, que libera hormona antidiurética (ADH o vasopresina) y oxitocina. Cada una de estas hormonas es liberada al torrente sanguíneo y llega hasta los órganos diana respectivos, uniéndose a sus receptores específicos, y provocando la liberación de otras hormonas en el torrente sanguíneo, que poseen importancia en la respuesta al estrés y que son las siguientes:⁶⁻⁸

- La **tiroxina**, liberada en el torrente sanguíneo por la tiroides en respuesta a la TSH, posee la función de aumentar la transcripción de múltiples genes, por

ende, aumenta la síntesis de proteínas, aumenta la actividad metabólica celular, estimula el metabolismo de los lípidos y de los carbohidratos, y aumenta el transporte iónico a través de la membrana celular, entre otras múltiples funciones.

- La **vasopresina**, secretada en el torrente sanguíneo, estimula la reabsorción de agua aumentando la permeabilidad de los túbulos y los conductos colectores en el riñón, y provocando un aumento de la presión arterial, fomenta también la vasoconstricción.
- La **GH** en respuesta a la hormona liberadora de la GH (GHRH), posee una función mayormente metabólica en la respuesta al estrés, ya que promueve la lipólisis, aumenta la glucemia y promueve el anabolismo proteico fomentando así la gluconeogénesis.
- La **prolactina** también está presente debido al aumento de la ACTH, la cual contiene β -endorfina; causa una disminución de la hormona inhibidora de la prolactina, por lo cual aumenta su cantidad y causa la disminución de las hormonas FSH y LH, generando, en las mujeres sometidas al estímulo del estrés, amenorrea.
- El **cortisol**, que es una de las hormonas liberadas por la corteza suprarrenal en respuesta a la liberación de ACTH, es de las más importantes; produce un aumento en la gluconeogénesis, facilita la lipólisis, aumenta el catabolismo de las proteínas, bloquea la respuesta inflamatoria, inhibe el sistema inmunitario y estimula la secreción de ácido gástrico.
- La **aldosterona** es una hormona también liberada por la corteza suprarrenal en respuesta a la ACTH, pero en menor cantidad, y posee la función principal de aumentar la permeabilidad en el túbulo contorneado distal para la reabsorción de sodio (Na).⁹

Conocer la función de estas hormonas es necesario para integrar todas estas acciones que explican la respuesta al estrés. Todo empieza al recibirse un estímulo externo generador de las respuestas de miedo o ira; estos estímulos son procesados en la corteza cerebral, activando inmediatamente al sistema simpático, que envía señales a través de las neuronas preganglionares pasando por la cadena ganglionar y posganglionar, activando todos los tejidos inervados, y generando una descarga masiva de adrenalina y noradrenalina. Si el estímulo persiste, se activa el sistema límbico, más específicamente el hipotálamo, causando la liberación de hormona liberadora de tirotrofina (TRH), hormona estimulante de corticotropina (CRH), GHRH, hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) e inhibidor de la prolactina. Estos factores son liberados al sistema porta hipotálamo-hipófisis y, en la hipófisis, estimulan la liberación de las respectivas hormonas, que se liberan en el torrente sanguíneo y son recibidas en los órganos diana, provocando como consecuencia un aumento de la presión arterial, del gasto cardíaco, de la frecuencia respiratoria y de la glucemia, entre muchas otras acciones, para preparar al organismo para enfrentar el estrés.^{8,9}

Habiendo explicado como es el proceso fisiológico de la respuesta al estrés, es necesario entender que esta respuesta posee tres etapas fundamentales:

1. **Etapla de alarma:** se caracteriza por ser de corta duración, posee un punto máximo de estímulo, pero también posee un período de recuperación, debido a que el estímulo no es constante.
2. **Etapla de resistencia:** en esta existe un estímulo continuo o una gran cantidad de estímulos que no permiten llegar a la etapa de recuperación; en esta etapa el cuerpo trata de mantener un estado de homeostasis, pero las hormonas antes mencionadas comienzan a hacer estragos en el organismo, disminuyendo la actividad del sistema inmunitario y manteniendo un estado de alerta constante en el organismo.
3. **Etapla de agotamiento:** los estímulos antes mencionados, con sus respectivos resultados, hacen efecto en el organismo agotando las reservas energéticas y generando la presencia activa de una patología como tal.

FISIOPATOLOGÍA

Existen múltiples causas relacionadas con el síndrome de *burnout*, que presenta características físicas, psicológicas y sociales ocasionadas primordialmente por el ambiente de trabajo, más comunes en aquellos trabajadores que prestan servicios al público, como trabajadores de la salud, profesores, funcionarios, etc.¹⁰⁻¹³

A continuación, se enumeran algunas de las causas que participan en la generación de este síndrome:

- Ambiente de trabajo con exigencias laborales altas.
- Interacciones sociales tensas en el ambiente de trabajo.
- Personalidad de tipo A, la cual se caracteriza por ser una persona competitiva, muy exigente, perfeccionista e impaciente.
- Falta de percepción o de preparación para realizar el puesto laboral.
- Falta de equidad o justicia en el ambiente laboral.
- Conflicto de rol e incompatibilidad entre las tareas que se realizan y las esperadas.
- Jornadas laborales con horarios extensos.
- Expectativas no realizadas en el ámbito laboral.
- Falta de retribución por el trabajo.
- Alto grado de competitividad en el área de trabajo.
- Incertidumbre en el ambiente laboral y temor a la pérdida de este.

Algunos aspectos relacionados con este síndrome son la edad y el sexo. Se ha demostrado que las mujeres poseen una mayor capacidad para soportar las cargas de trabajo y los ambientes de trabajo generadores de estrés.

Favorecen el desarrollo de este síndrome los problemas en el ámbito familiar y los problemas sociales, ya que

hacen al individuo más sensible a los estímulos percibidos que generan estrés.^{13,14}

El proceso fisiopatológico es más sencillo de explicar en relación con los síntomas que presenta el síndrome, así que los enumeramos a continuación:^{1-3,10-16}

- Mialgias.
- Cansancio.
- Cefalea tensional.
- Insomnio.
- Úlcera gastrointestinal.
- Resfriados frecuentes.
- Diarrea.
- Taquicardia.
- Amenorrea.
- Problemas de concentración.

A largo plazo, podrían generarse otros síntomas tales como síndrome metabólico; se puede llegar a tener una mayor predisposición a desarrollar cáncer, entre otras muchas patologías.¹⁵

En la explicación de cada uno de estos síntomas, hay que entender que el estímulo desencadenante de la respuesta al estrés es continuo y no permite que el organismo llegue a la fase de recuperación; al tratarse de un estímulo continuo y de larga duración, entra en acción el eje neuroendocrino, y las hormonas liberadas realizan su función. El problema es que no se detiene la función de este eje y se siguen secretando hormonas, generando resultados patológicos que son reflejados en el individuo.^{16,17}

Iniciaremos la explicación con el cortisol, que posee múltiples funciones fisiológicas y, durante el desarrollo del *burnout*, aumenta, lo que a su vez aumenta el catabolismo proteico en los tejidos extrahepáticos, aumenta el metabolismo proteico hepático, fomenta la gluconeogénesis, y, junto con la GH, estimula al hígado a producir factor de crecimiento similar a la insulina de tipo 1 (IGF-1), que también incrementa la gluconeogénesis y la glucemia, lo que, a largo plazo, podría conducir al desarrollo del síndrome metabólico.^{9,15,16}

El cortisol también posee un efecto que inhibe el sistema inmunitario. Algunos estudios indican que el cortisol aumenta la cantidad de IL-10, que causa inhibición de la proliferación de linfocitos T y de la producción de interleucinas proinflamatorias, junto con la inhibición de la citocina IFN- γ , que posee una función antiviral, causando así una mayor proclividad a padecer cualquier enfermedad viral. A largo plazo, esta misma disminución de la proliferación linfocitaria disminuye la capacidad del organismo para destruir células tumorales, predisponiendo así al desarrollo de distintos tipos de cáncer. Otro de los efectos nocivos del cortisol aumentado de forma persistente es que produce un aumento en la producción de pepsina (necesaria para el metabolismo proteico) y de ácido clorhídrico (para potenciar la acción de la pepsina), este aumento en la acidez conduce a úlceras gástricas a largo plazo. El cortisol también

está involucrado en la disminución de la capacidad de retención de información, ya que causa, a la larga, degeneración de neuronas en el hipocampo y la corteza prefrontal (encargadas de la atención), produciendo dificultad para la concentración. Además, la acción del cortisol, junto con la acción de la tiroxina, produce catabolismo proteico en los tejidos extrahepáticos, a nivel muscular de manera primordial. El músculo comienza a perder sus reservas de glucosa, con disminución de ATP, por lo que pasa al metabolismo anaeróbico para mantener sus requerimientos energéticos; así comienza la formación de ácido araquidónico, que es metabolizado por la ciclooxigenasa y la lipooxigenasa, formando tromboxanos, prostaglandinas y leucotrienos, que son los responsables del dolor muscular (mialgias), junto con la formación de ácido láctico.^{6,18,19}

Los episodios de insomnio, según varios estudios, se cree que están relacionados con la actividad del cortisol y de la ACTH, aunque también presenta cierta relación la tiroxina, que aumenta el metabolismo neuronal y tiene grandes efectos excitatorios a nivel de sinapsis en las neuronas del SARA ocasionando insomnio y/o un sueño no reparador. Mientras tanto, este aumento del metabolismo celular provoca agotamiento energético y genera cansancio físico.²⁰

Con la liberación de la ACTH, también se liberan β -endorfinas, las cuales producen una inhibición de la hormona inhibidora de la prolactina y permiten la liberación de prolactina, que causa una inhibición de la FSH y la LH, lo que provoca amenorrea en las mujeres.^{5,6}

También existe liberación de aldosterona, que aumenta la permeabilidad del túbulo contorneado distal para la reabsorción de Na y, por lo tanto, también de agua, que junto con la vasopresina, produce retención de agua y Na, aumentando la volemia, y, por lo tanto, también la presión arterial, que incluso puede llegar a ocasionar un aumento de la presión sanguínea intracraneal, este hecho es posiblemente el causante o partícipe en la génesis de la cefalea. En cuanto a la tiroxina, aumenta el metabolismo basal de todas las células del organismo, incrementando la necesidad energética y el consumo de glucosa, suministrada por la acción del IGF-1 y el cortisol, con un aumento en la funcionalidad de cada célula del cuerpo, incluidas las neuronas que se encuentran en el sistema de conducción cardíaco, aumentando su función y, así, la frecuencia cardíaca. Además, la tiroxina produce un aumento del peristaltismo intestinal, por el incremento de excitación del plexo de Meissner, provocando diarrea.^{6,10,12,20-22}

Las alteraciones psicológicas más notorias son:

- Ira.
- Irritabilidad.
- Ansiedad.
- Depresión.
- Frustración.
- Baja autoestima.

Algunos estudios mencionan que estas alteraciones emocionales se deben a la estimulación de la amígdala por el cortisol, relacionada con las respuestas de evitación hacia ciertos estímulos, la agresividad y la ansiedad.¹⁰

Las alteraciones sociales más comunes son:

- Cinismo.
- Despersonalización, se empieza a ver a las personas a las que se atiende como simples objetos.
- Disminución en las interacciones sociales en el ámbito de trabajo.
- Aumento del absentismo laboral.
- Negligencia.
- Resistencia a la convivencia social.

Conforme van avanzando el síndrome y los síntomas, el individuo empieza a presentar conductas de riesgo, tales como alcoholismo, tabaquismo, consumo de drogas, farmacodependencia, ludopatía (gusto por los juegos de azar) e inclusive estos individuos pueden llegar hasta el suicidio.¹²

En el diagnóstico del síndrome de *burnout*, se requiere de ciertas pruebas diagnósticas que monitorizan las cantidades de las hormonas implicadas en estos procesos productores de los síntomas. De las pruebas de laboratorio recomendadas, es la biomonitorización del funcionamiento del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal la que evalúa los niveles de hormonas séricas, que en el síndrome de *burnout* son el cortisol, la deshidroepiandrosterona (la cual aumenta junto con los niveles de cortisol) y la aldosterona. También se debe realizar la búsqueda a nivel sérico de prolactina, tiroxina, GH y vasopresina.¹⁷

También se puede recurrir a los niveles de noradrenalina y adrenalina, liberados por la glándula suprarrenal y por el sistema simpático durante la respuesta del estrés, y puede ser útil un electrocardiograma (ECG). Por otra parte, algunos estudios indican que es posible el diagnóstico del síndrome mediante la utilización de la electroencefalografía, que muestra una falta de simetría frontal explicable por la estimulación neuronal que sufre una persona con síndrome de *burnout*.

RESUMEN

El estrés es la respuesta inespecífica del organismo ante cualquier estímulo, preparándose para afrontarlo. El estrés se puede dividir en el estrés bueno o positivo (eustrés), necesario para la vida, y el estrés malo o negativo (distrés), que ocasiona un sinnúmero de patologías en la sociedad.

En la respuesta al estrés participan dos sistemas primordiales, que son el sistema nervioso y el eje hipotálamo-hipófisis-glándula; ambos sistemas permiten la formación y la continuación de esta respuesta.

El sistema nervioso, a grandes rasgos, se encarga de la codificación de los estímulos; en una primera etapa, se encarga de la estimulación masiva con adrenalina y noradrenalina para responder al estímulo; si el estímulo persiste, se recurre a la participación del eje, el cual genera una

activación del hipotálamo (mediante las emociones de miedo o ira), causando la liberación de hormonas en el sistema porta hipotálamo-hipófisis, de esta manera llegan a estimular a las células correspondientes de la hipófisis. En esta se produce la liberación de más hormonas en el torrente sanguíneo que estimulan a las glándulas diana. Las principales hormonas que participan en la respuesta al estrés son cortisol, aldosterona, vasopresina, tiroxina y GH. Como consecuencia de la liberación de estas hormonas, también hay un incremento de la cantidad de prolactina en el organismo y una disminución de la LH y la FSH.

La respuesta al estrés pasa por tres fases distintivas: la fase alarma (estrés agudo), la fase de resistencia (etapa caracterizada por que el organismo intenta mantener un estado de homeostasis) y la fase de agotamiento (todos los recursos utilizados anteriormente comienzan a hacer estragos en el individuo).

Sobre la base de lo anterior, podemos entender que el síndrome de *burnout* es un síndrome multidimensional de agotamiento crónico, ocasionado por el estrés laboral.^{23,24}

Este síndrome presenta múltiples agentes causales, tales como la falta de preparación o materiales para realizar el trabajo, horarios de trabajo extensos, trabajos muy demandantes, un ambiente laboral tenso e incertidumbre sobre la conservación del trabajo, entre otras muchas cosas.

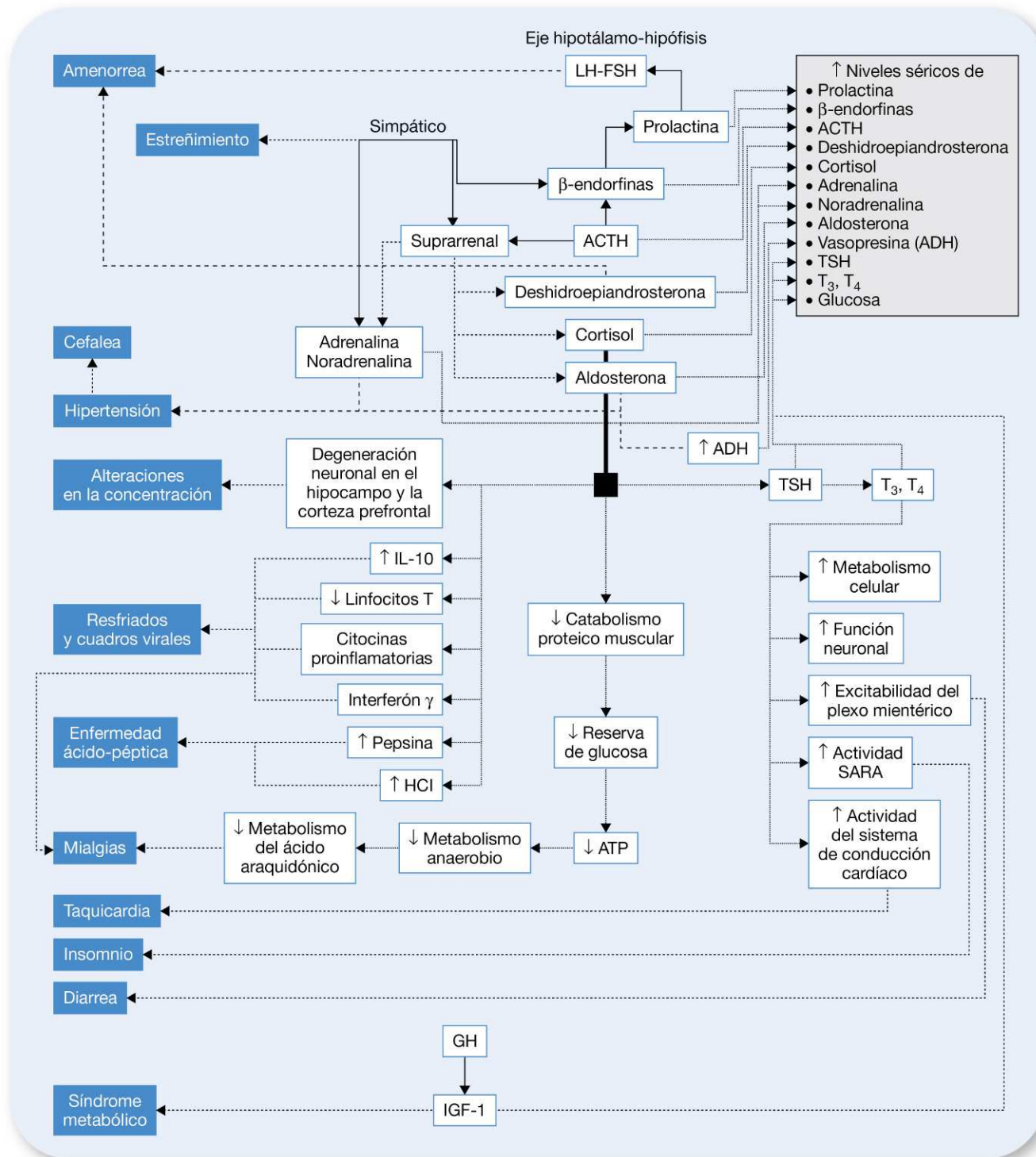
Los síntomas que se presentan en este síndrome son físicos (insomnio, cansancio, taquicardia, resfriados comunes, diarrea, úlceras gástricas, etc.), psicológicos (irritabilidad, depresión, baja autoestima, frustración, etc.) y sociales (despersonalización, absentismo, negligencia, cinismo, etc.).

Los síntomas físicos están ocasionados por la acción de las distintas hormonas antes mencionadas, primordialmente el cortisol, que causan estragos en la salud.

Los síntomas psicológicos presentan una mayor relación con los niveles altos de cortisol, y se manifiestan a través de las emociones antes mencionadas.

Los medios que se pueden usar para su detección son múltiples, primordialmente la historia clínica en cuanto al seguimiento de enfermedades previas y conductas de riesgo (consumo de alcohol, drogas o fármacos); también la historia social y ocupacional para evaluar posibles factores desencadenantes y posibles ocupaciones. Otro método cuyo uso es recomendable es el Maslach Burnout Inventory,²⁵ un test que evalúa tres parámetros: la despersonalización, la insatisfacción con el desempeño y el cansancio emocional. En las pruebas de laboratorio, se recomienda el uso de pruebas que revisen el funcionamiento del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, con las hormonas cortisol, deshidroepiandrosterona y aldosterona.²⁶

También se busca el incremento en los niveles de adrenalina y noradrenalina, y, según algunos estudios, también se podría utilizar el ECG para su determinación.²⁰



MAPA CONCEPTUAL

Fisiopatología del síndrome de *burnout*.

CASO CLÍNICO

Hombre de 48 años. Trabaja en el departamento de medicina familiar en el Instituto Mexicano del Seguro Social con un horario de 8:00 a 14:00 h. Los síntomas que padece el paciente se iniciaron hace 2 años: cansancio, insomnio, hipertensión, olvidos frecuentes, problemas para concentrarse e irritabilidad que conduce a discusiones frecuentes con su asistente, sus colegas y sus pacientes. Continuamente ha sido llevado ante el jefe de consulta debido a que los pacientes mencionan que es «prepotente» y «grosero». Ha iniciado conductas de riesgo como el consumo de alcohol y de benzodiacepinas.

Los síntomas que el paciente presenta se deben a la acción de las hormonas implicadas en el síndrome de *burnout*.

La hipertensión es por la acción continua de la aldosterona y la vasopresina, que ocasionan retención de Na y agua, y, por tanto, la presión arterial.

El insomnio se debe a la acción conjunta de la tiroxina y el cortisol, que provocan el aumento de la acción a nivel neuronal y, por tanto de las sinapsis, incluido el SARA, el cual se encarga de regular el ciclo circadiano de sueño-vigilia, esto impide conciliar un sueño reparador.

En cuanto a los olvidos frecuentes, los problemas para poder concentrarse, la irritabilidad y el temperamento agresivo que presenta el paciente se deben al hipercortisolismo; el aumento de esta hormona produce degeneración neuronal en las áreas relacionadas con la atención selectiva y causa hipertrofia de la amígdala, lo que se relaciona con los cambios en el temperamento.

El cansancio que padece es por múltiples factores: por la incapacidad del organismo para conciliar o mantener el sueño (insomnio), por el aumento del catabolismo muscular y por el aumento del metabolismo celular.

Bibliografía

- Forbes Álvarez R. El síndrome de burnout: síntomas, causas y medidas de atención en la empresa. *Éxito Empresarial* 2011;160:1-4.
- Nogareda Cuixart S. NTP355: Fisiología del estrés. En: *Notas técnicas de prevención*. 10.ª serie. Madrid: Ministerio de Empleo y Seguridad Social; 1994. p. 1-6.
- Zapata C. Psicofisiología del Stress. San Luis Potosí: Grafismos Ediciones e Impresiones; 200.
- Latarjet M, Ruiz Liard A. Anatomía humana. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1997.
- Weber A, Jaekel-Reinhard A. Burnout syndrome: a disease of modern societies? *Occup Med (Lond)* 2000;50(7):512-7.
- Mommersteeng PMC, Heinjen CJ, Kavelaars A, van Doornen LJ. Immune and Endocrine Function in Burnout Syndrome. *Psychosom Med* 2006;68(6):879-86.
- Hall JE, ed. Guyton y Hall. Tratado de Fisiología Médica. 13.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2016.
- Konduru L. Biomarkers of chronic stress. Tesis doctoral; 2011. Disponible en: [http://d-scholarship.pitt.edu/10858/1/Laaliithya_Thesis_Revised_\(2\).pdf](http://d-scholarship.pitt.edu/10858/1/Laaliithya_Thesis_Revised_(2).pdf) [consultado el 19 de julio de 2017].
- Cortes Romero CE. Estrés y cortisol: implicaciones en la memoria y en el sueño. *Elementos* 2011;82:33-8.
- Deitinger P. Estrés y burnout en profesionales de la salud. Italia; 2008. Disponible en: http://www.ispesl.it/urp/schedeTecniche/dml/7.DML_Burnout.pdf [consultado el 19 de julio de 2017].
- Vanessa Thomae MN, Ayala EA, Sphan MS, Storti MA. Etiología y prevención del síndrome de burnout en los trabajadores de salud. *Revista de Posgrado de la VIª Cátedra de Medicina* 2006;153:18-21.
- Ortiz Viveros GR, Ortega Herrera ME. El síndrome de burnout en psicólogos y en relación con la sintomatología asociada al estrés. *Psicología y Salud* 2009;2:207-14.
- Maslach C, Jackson SE, Leiter MP. Maslach Burnout Inventory. 3.ª ed. Palo Alto: Consulting Psychologists Press; 1986.
- de Camargo BS. Estrés. síndrome general de adaptación o reacción general de alarma. *Revista Médico-Científica* 2004;17(2):78-86.
- Polikandrioti M. Burnout Syndrome. *Health Sci J* 2009;3(4):195-6.
- de Rivera L. Los síndromes de estrés. Madrid: Síntesis; 2010.
- Potau Vilalta N, Carreño de Puig A. Gonadotropinas (LH y FSH) y corticotropina (ACTH). *Endocrinol Nutr* 2007;54(2):109-17.
- Salinas Carmona MC. La inmunología en la salud y al enfermedad. México, D. F.: Editorial Médica Panamericana; 2010.
- Castaneda C. Muscle wasting and protein metabolism. *J Anim Sci* 2002;80(Suppl. 2):E98-E105.
- van Luijtelaaar G, Verbraak M, van den Bunt M, Keijsers G, Arns M. EEG findings in Burnout Patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2010;22(2):208-17.
- García OP, Méndez Díaz M, Ruiz Contreras ME, Alvarado Capuleño I, Rosenthal L. Insomnio, estrés y cannabinoides. *Salud Mental* 2011;34:211-8.
- Volcy Gómez M. Cefalea tipo tensional: diagnóstico, fisiopatología y tratamiento. *Acta Neuronal Colomb* 2008;24:S14-27.
- Everly GS Jr, Lating JM. A clinical guide to the treatment of the human stress response. Filadelfia: Springer; 2013.
- Zapata C. Excelencia en el manejo del Stress. México, D. F.: Edamex; 2000.
- Montero-Marin J, Garcia-Campayo J. A newer and broader definition of burnout: Validation of the Burnout Clinical Subtype Questionnaire (BCSQ-36). *BMC Public Health* 2010;10(302):1-9.
- Luke Seaward B. Managing Stress: Principles and Strategies for Health and Well-Being. Ontario: Jones and Bartlett Publishers; 2006.

Página deliberadamente en blanco

SECCIÓN

VII

Trastornos del sistema hemático

Página deliberadamente en blanco

Síndrome anémico

Raul A. Uribe Olivares

INTRODUCCIÓN

La sangre es el fluido que circula por todo el organismo a través del sistema circulatorio, formado por el corazón y un sistema de tubos o vasos, los vasos sanguíneos. La sangre describe dos circuitos complementarios llamados «circulación mayor» o «general» y «menor» o «pulmonar». Es un tejido líquido, compuesto por agua y sustancias orgánicas e inorgánicas (sales minerales) disueltas, que forman el plasma sanguíneo y tres tipos de elementos formes o células sanguíneas: glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas. Una gota de sangre contiene aproximadamente unos cinco millones de glóbulos rojos, de 5.000 a 10.000 glóbulos blancos y alrededor de 250.000 plaquetas.¹

CONCEPTO

La anemia se define como la reducción de la concentración de la hemoglobina (Hb) dos desviaciones estándar por debajo de los niveles considerados normales para una determinada edad, sexo y altura sobre el nivel del mar. Habitualmente, los niños y las mujeres tienen 1 g de Hb menos que los varones. Las personas que radican cerca del nivel del mar presentan valores de Hb inferiores que los individuos que viven en lugares de gran altitud. Es el resultado de la disminución de la producción (depresión de la médula ósea), o bien de la destrucción acelerada de hematíes (hemólisis) o la pérdida de hematíes (hemorragia), que caracteriza o acompaña a un buen número de entidades patológicas, ya que tiene como consecuencia la disminución de la capacidad de aportar el oxígeno (O₂) necesario a las células sin mecanismos adaptativos.¹

BASES ANATOMOFISIOLÓGICAS

Sangre

Es un tejido líquido, compuesto por agua y sustancias orgánicas e inorgánicas (sales minerales) disueltas, que forman el plasma sanguíneo y tres tipos de elementos formes o células sanguíneas: glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas. Una gota de sangre contiene

aproximadamente unos 5 millones de glóbulos rojos, de 5.000 a 10.000 glóbulos blancos y alrededor de 250.000 plaquetas^{1,2} (figs. 57-1 y 57-2).

El **plasma sanguíneo** es la parte líquida de la sangre. Es salado, de color amarillento y en él flotan los demás componentes de la sangre, transporta los nutrientes que son absorbidos por el tracto gastrointestinal y lleva las sustancias de desecho del metabolismo celular al riñón para su eliminación; transporta hormonas y permite el intercambio de mensajeros químicos; facilita el intercambio de calor en el organismo, participa en el equilibrio electrolítico y acidobásico y en la regulación osmótica de los líquidos corporales.¹⁻³

Las **proteínas plasmáticas** son los solutos más abundantes del plasma. La mayoría de las proteínas se forman en el hígado y cumplen una variedad de funciones. Las proteínas principales son la albúmina, las globulinas y el fibrinógeno. La albúmina es la más abundante, constituye alrededor del 54%; contribuye a la presión osmótica del plasma, al mantenimiento del volumen sanguíneo y actúa como transportador de ciertas sustancias y como amortiguador (*buffer*) de la sangre.¹⁻³

Las globulinas comprenden alrededor del 38% de las proteínas plasmáticas.

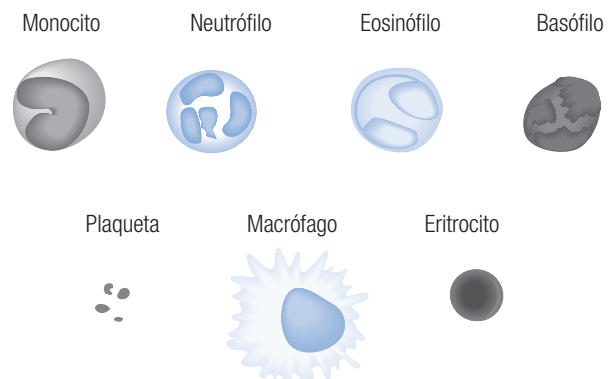


FIGURA 57-1
Componente celular de la sangre.

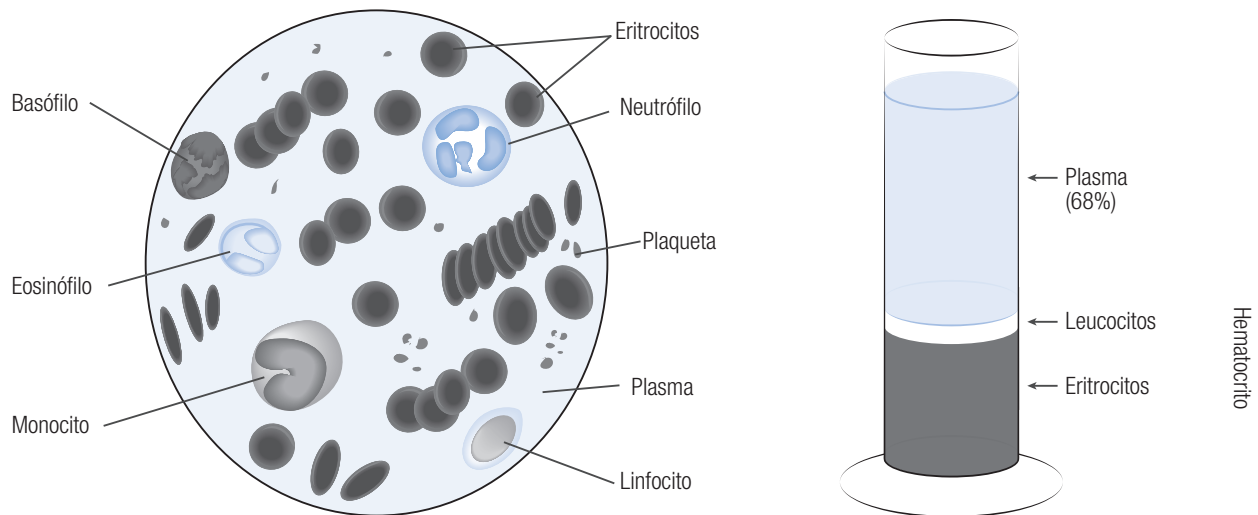


FIGURA 57-2

Composición de la sangre. El plasma representa el 68%, y el restante 32% lo constituyen las células sanguíneas, que representan el hematocrito.

Hay tres tipos de globulinas:

1. **Globulinas α :** transportan bilirrubinas y esteroides.
2. **Globulinas β :** transportan hierro y cobre.
3. **Globulinas γ :** constituyen los anticuerpos del sistema inmunitario.

644

El fibrinógeno constituye alrededor del 7%. Se convierte en fibrina en el proceso de la coagulación. El 1% restante de las proteínas circulantes incluye hormonas, enzimas, proteínas del sistema del complemento y transportadores de lípidos.

Los glóbulos rojos, también denominados «eritrocitos» o «hematíes», se encargan de la distribución del O_2 molecular. Tienen forma de disco bicóncavo y son tan pequeños que en cada milímetro cúbico hay de cuatro a cinco millones, miden unos 7 μm de diámetro. No tienen núcleo, por lo que se consideran células muertas. Los hematíes tienen un pigmento rojizo llamado «Hb» que les sirve

para transportar el O_2 desde los pulmones a las células. Una insuficiente fabricación de Hb o de glóbulos rojos por parte del organismo da lugar a anemia, de etiología variable, pues puede deberse a un déficit nutricional, a un defecto genético o a diversas otras causas¹⁻³ (fig. 57-3).

Órganos hematopoyéticos

En los órganos hematopoyéticos se localizan las células formadoras de las células sanguíneas. La médula ósea, una sustancia blanda localizada en la cavidad interna de los huesos, está formada por células hematopoyéticas, capilares y adipocitos. El bazo, un órgano situado en la parte superior izquierda del abdomen, produce linfocitos y controla la calidad de los glóbulos rojos de la sangre. Las células de la sangre se producen fundamentalmente en la médula ósea, un tejido especializado presente en el interior de los huesos. En el recién nacido, hay médula ósea activa en todos los huesos del esqueleto, pero con la edad, sobre todo a partir de la adolescencia, buena parte es reemplazada por tejido graso² (fig. 57-4).

El bazo es un órgano situado en la parte superior izquierda del abdomen que durante la vida uterina produce todo tipo de células sanguíneas, pero luego solo fabrica algunos glóbulos blancos. Su principal función consiste en destruir los glóbulos rojos envejecidos, aunque también participa en el sistema inmunitario, puesto que actúa como filtro de gérmenes e impurezas de la sangre que circula por su interior.²⁻³

Las células sanguíneas de la circulación son formadas en la médula ósea, a través de un proceso llamado «hematopoyesis». Se estima que en un estado no estimulado se producen 10^{10} eritrocitos y 10^8 - 10^9 leucocitos por hora. Sin embargo, en un estado demandante y en los sujetos normales, estas cifras pueden ser grandemente amplificadas. Estas células son descendientes de

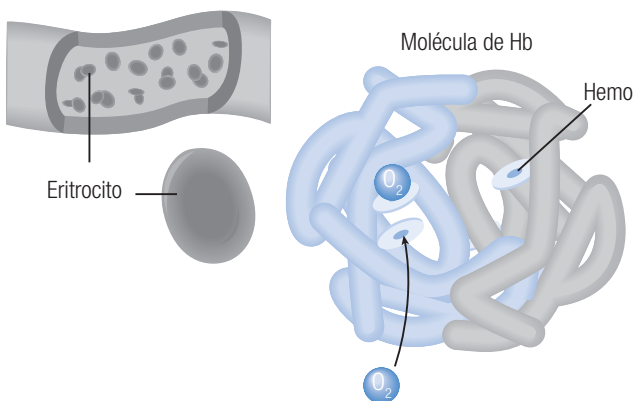


FIGURA 57-3

La hemoglobina es el principal constituyente de los eritrocitos, cuya función es transportar el oxígeno unido al grupo hemo.

**FIGURA 57-4**

La sangre se produce en la médula ósea del esternón, el cráneo, las costillas, el hueso ilíaco y las cabezas de los huesos largos de las extremidades.

precursores menos maduros que nacen a la vez de un pequeño cúmulo de progenitores. Los progenitores a su vez se originan de un grupo más pequeño de células hematopoyéticas progenitoras (HSC, *haematopoietic stem cells*), y se piensa que se encuentran en un estado quiescente (inactivas, estáticas) pero con capacidad de autorregenerarse, manteniendo así su número.¹⁻³

Las HSC son multipotenciales y tienen la capacidad para diferenciarse en 10 tipos de células sanguíneas: eritrocitos, plaquetas, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos, linfocitos T y B, células NK (*natural killer*) y células dendríticas²⁻³ (fig. 57-5).

El desarrollo y la diferenciación de las HSC requieren un soporte de factores de crecimiento celular y un soporte soluble. El soporte celular es proveído por el hueso que las rodea, el estroma de la médula ósea y su microambiente.¹⁻⁴

El microambiente de la cavidad de la médula es una red de canales vasculares o sinusoides entre los cuales se encuentran las células hematopoyéticas y los adipocitos. Las células reticulares fibroblastoides forman la superficie de las adventicias de los sinusoides vasculares, las prolongaciones citoplásmicas crean espacios virtuales que son ocupados por células sanguíneas. La red en sí misma puede ser demostrada por la tinción de reticulina en los cortes de la médula, mientras que la conformación del entramado de reticulina y la localización de las HSC en la red de sinusoides vasculares se observa por microscopia electrónica.⁴

Las HSC y las células primitivas son sostenidas por una red de células del estroma y proveen un soporte de contacto célula-célula. La red otorga dos funciones

importantes: un entramado adhesivo dentro del cual se desarrollan las células y la producción de factores de crecimiento hematopoyético esencial.⁵ Junto con los linfocitos T, esas células producen una variedad de factores de crecimiento hematopoyético o citocinas que se piensa que sostienen la vida, la proliferación y la diferenciación de las primitivas y las HSC.⁶

Las HSC son encontradas en dos nichos distintos: un nicho endóstico donde las HSC descansan en estrecha proximidad a un subtipo de N-cadherina + osteoblasto de forma espiculada y un nicho vascular limitado por células endoteliales sinusoidales. El nicho endóstico se piensa que es importante para la regulación y la autorrenovación de las HSC, mientras que el nicho vascular es importante para la proliferación, la diferenciación y la movilización, aunque esos distintos roles están en controversia. Juntos, los nichos proveen un microambiente para el contacto de las células y sus funciones secretoras de las células de osteolinaje, osteoclastos, células endoteliales, macrófagos, células madre mesenquimatosas (MSC, *mesenchymal stem cells*), incluyendo neuronas simpáticas y de la matriz extracelular. Además, existen células del estroma nestina-positivas, aunque pueden ser derivadas de la cresta neural, que sostienen la hematopoyesis.⁴⁻⁶

La identificación de HSC con la microscopia resulta indistinguible, y sus capacidades de diferenciación pluripotenciales han sido demostradas con el aislamiento y el cultivo en metilcelulosa, los que después de semanas aparecen colonias visibles que contienen granulocitos, eritrocitos, monocitos y otras células de la sangre. Las características de la superficie celular han sido utilizadas para purificar y definir poblaciones de células que incluyen HSC y progenitores. Para los humanos, el marcador más frecuentemente usado es el antígeno CD34, expresado en las HSC y progenitores, y el CD38, expresado en un subtipo de progenitores más maduro, pero no en las HSC.⁶

Las células hematopoyéticas humanas más primitivas son CD34⁺/CD38⁻. Sin embargo, las CD34⁺ comprenden aproximadamente del 2 al 5% de las células nucleadas de la médula ósea, mientras que las HSC son mucho más raras (cerca de 1 por cada 20.000 células de la médula ósea). Así pues, mientras que los marcadores tales como los CD34 son usados para las células progenitoras, su presencia es solamente una indicación indirecta de la presencia de las HSC.⁷

El número de células de cada tipo se mantiene dentro de un estrecho rango en los individuos fisiológicamente normales —aproximadamente 5.000 granulocitos, 5×10^6 eritrocitos, y de 150.000 a 300.000 plaquetas por microlitro de sangre total—. Los mecanismos reguladores que mantienen una producción equilibrada de las células sanguíneas nuevas están lejos de entenderse completamente.^{6,7}

En condiciones normales, los números y la masa total para cada tipo de célula sanguínea circulante permanecen

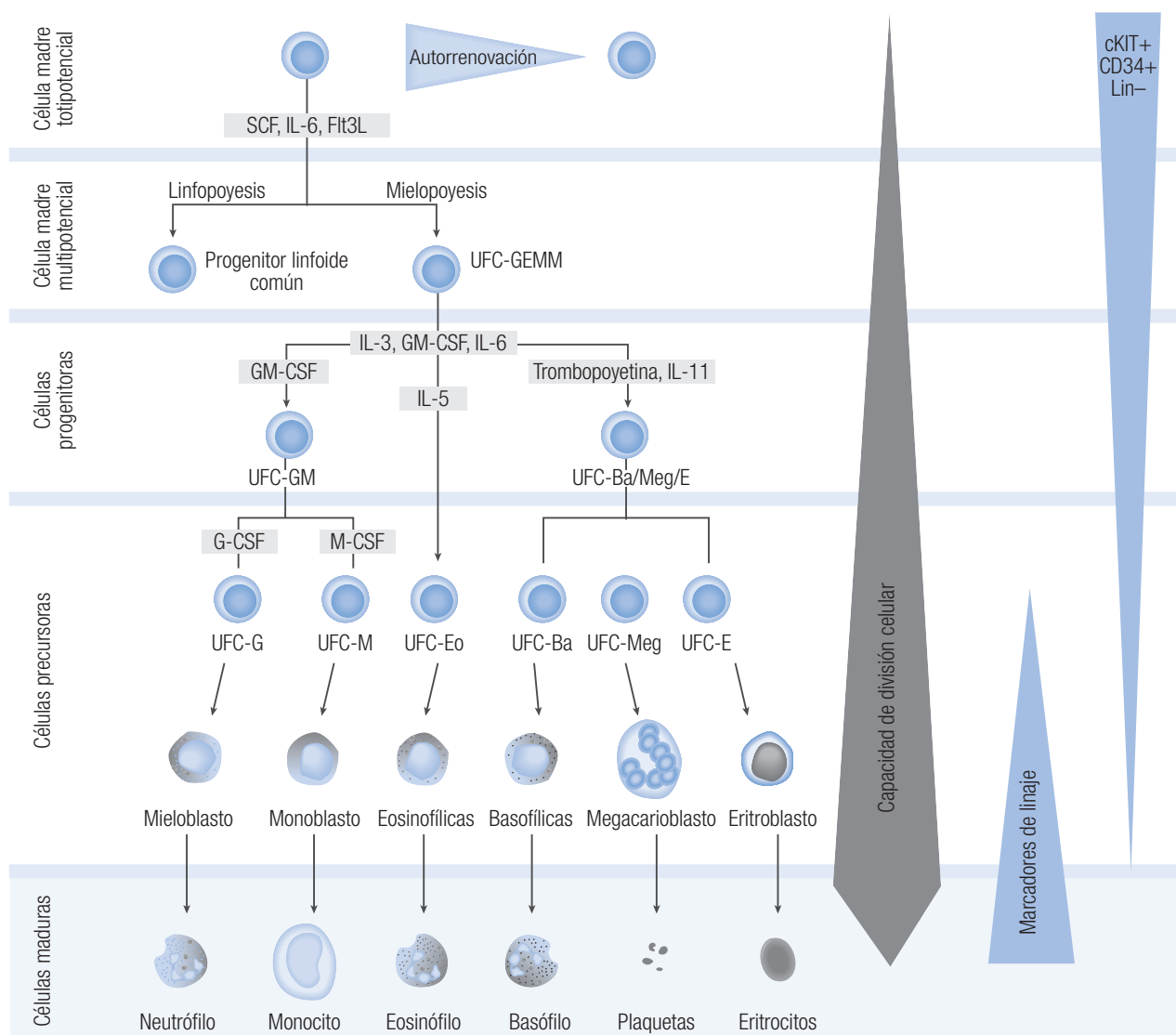


FIGURA 57-5

Mielopoyesis a partir de las células madre totipotenciales de la médula ósea que dan origen a los leucocitos polimorfonucleares, los monocitos, las plaquetas y los eritrocitos.

relativamente constantes. Las células sanguíneas se producen en cantidades diferentes según las necesidades y los factores reguladores. Esta regulación está dada en parte por los factores de crecimiento similares a hormonas denominados «citocinas». Estas constituyen una familia de glucoproteínas que estimulan la proliferación, la diferenciación y la activación funcional de los diversos precursores de células sanguíneas en la médula ósea. Muchas citocinas son producidas por las células del estroma de la médula ósea, entre ellas los macrófagos, las células endoteliales, los fibroblastos y los linfocitos, y actúan de forma local en la médula ósea mediante la unión a los receptores de la superficie celular. Otras citocinas se producen en el hígado y en el riñón.⁸

Los principales factores de crecimiento que actúan en las células progenitoras programadas incluyen:⁹

- **Eritropoyetina (EPO):** producida por el riñón (90%) y el hígado (10%), estimula la producción de glóbulos rojos en la médula ósea.
- **Factor estimulador de colonias de granulocitos y monocitos:** estimula los progenitores de granulocitos, monocitos, eritrocitos y megacariocitos.
- **Factor estimulador de colonias de granulocitos:** estimula la proliferación de neutrófilos.
- **Factor estimulador de colonias de macrófagos:** induce la formación de colonias de macrófagos.
- **Trombopoyetina:** estimula la diferenciación de plaquetas.

También las interleucinas (IL), el factor de necrosis tumoral (TNF) y los interferones apoyan la diferenciación de células madre y el desarrollo de linfocitos y actúan de forma sinérgica para ayudar a las funciones múltiples de los factores estimuladores de colonias.^{8,9}

La oxigenación tisular es el regulador más importante de la producción de eritrocitos. La EPO estimula la producción de eritrocitos y su formación aumenta en respuesta a la hipoxia. Normalmente, alrededor del 90% de la EPO se secreta en los riñones, el resto se forma sobre todo en el hígado. La hipoxia del tejido renal conduce a niveles tisulares altos del factor 1 inducible por la hipoxia (HIF-1), que actúa como cofactor de transcripción para un gran número de genes, entre ellos, el gen de la EPO. El efecto de la EPO en la médula ósea tiene lugar en minutos a horas, y su efecto máximo, en menos de 24 h, aunque la aparición de nuevos eritrocitos en la sangre circulante ocurre unos 5 días después.⁹

Debido a la necesidad continua de reponer eritrocitos, las células eritropoyéticas crecen y se reproducen rápidamente, y su maduración está influida por el estado nutricional de la persona. Especialmente importante para la maduración eritrocitaria son dos vitaminas, la vitamina B₁₂ y el ácido fólico. Ambas son esenciales para la síntesis de ADN, porque cada una de ellas es necesaria de forma diferente para la formación de trifosfato de timidina.¹⁰

La síntesis de Hb se inicia en los proeritroblastos y continúa incluso en los reticulocitos. Luego, cuando los reticulocitos han pasado a la circulación sanguínea, continúan formando cantidades mínimas de Hb durante 1 día más hasta que alcanzan la forma madura del eritrocito. La síntesis de Hb comienza con dos moléculas de succinil-CoA que se unen a la glicina para formar un pirrol; cuatro pirroles se combinan para formar la protoporfirina IX, que a su vez se une al hierro para formar la molécula de hemo, la cual se combina con una globina y forma una cadena de Hb. Las diferentes cadenas de Hb se denominan «cadenas α», «β», «γ» y «δ». La forma más común de Hb es la HbA formada por dos cadenas α y dos β.¹⁻⁴

El hierro se absorbe en todo el intestino delgado y se combina de inmediato con una β-globulina para formar la transferrina que lo transporta en la sangre. El hierro se une débilmente a la transferrina y, gracias a esta débil unión, el hierro puede liberarse de la transferrina en cualquier parte en la que se encuentre. El exceso de hierro se deposita en las células principalmente del hígado y un poco en los macrófagos en forma de ferritina. Cuando hay saturación de los depósitos de hierro en forma de ferritina, se reduce mucho la absorción de hierro en el intestino. Por el contrario, cuando los almacenes de hierro se han agotado, la absorción suele incrementarse hasta cinco veces, de modo que el hierro corporal total se regula modificando su absorción. La vida media de los hematíes es de 80 a 120 días, que es lo que duran circulando en el torrente sanguíneo antes de ser secuestrados y destruidos en el bazo. Las alteraciones del tamaño y la forma de los hematíes pueden comprometer su vida media¹ (cuadro 57-1).

CUADRO 57-1 CONSTANTES HEMATOLÓGICAS

Volumen corpuscular medio (VCM): 80-100 fl
Hemoglobina corpuscular media (HCM): 27-34 pg
Concentración media de hemoglobina corpuscular (HCMC): 31-36 g/dl
Reticulocitos: 0,5-1% (50.000-100.000/ml)
Índice reticulocitario: $10 \times (\text{hematocrito observado} / \text{hematocrito real}) / \text{índice de maduración}$
Hematocrito (Hto): mujeres, 36-48%; varones, 40-52%
Hemoglobina (Hb): mujeres, 12-16 g/dl; varones, 13,5-17,7 g/dl
Cinética del hierro (Fe):

- Fe sérico (sideremia): 50-150 g/dl
- Ferritina: 10-250 ng/dl
- Porcentaje de saturación: 20-50%
- Capacidad total de unión al Fe: 300-370 g/dl
- Porcentaje de sideroblastos: 20-50%

Una vez que el eritrocito ha cumplido su vida media de 120 días, es destruido en el bazo y el hígado por macrófagos. Durante las horas siguientes, los macrófagos liberan el hierro de la Hb y vuelve de nuevo a la sangre para la producción de nuevos eritrocitos. La porción de porfirina de la Hb es convertida a biliverdina y luego a bilirrubina, que se elimina por vía biliar.¹⁻³

FISIOPATOLOGÍA

Se define como anemia la disminución de la Hb dos desviaciones estándar de la media, dependiendo de la edad, el sexo y el lugar de residencia del paciente. Habitualmente los niños y las mujeres tienen 1 g de Hb menos que los varones adultos en condiciones normales. Las personas que radican cerca del nivel del mar presentan normalmente valores de Hb inferiores a los individuos que viven en lugares altos sobre el nivel del mar. Para las personas que viven entre 800 y 1.200 m sobre el nivel del mar, se consideran niveles normales de 13 a 16 g para las mujeres adultas, y de 14 a 18 g de Hb para los hombres adultos.⁶

La anemia que se presenta en la infancia con frecuencia se debe a aportes bajos de hierro en la dieta o defectos en la utilización del mismo, y a causas congénitas en la síntesis de la Hb y de la estructura membranosa del eritrocito (síndromes talasémicos, hemoglobinopatías, esferocitosis hereditaria, entre otros), además, aunque menos frecuentemente, a insuficiencias medulares constitucionales (anemia de Fanconi, disqueratosis congénita) y malignidades hematológicas primarias.¹¹⁻¹⁴

En los adultos varones, con frecuencia la anemia es de origen ferropénico por pérdidas de sangre a través de una enfermedad del tubo digestivo (p. ej., gastritis por medicamentos, alcohol) y, en las mujeres en edad reproductiva, los trastornos menstruales son las causas principales del origen de la anemia. Las enfermedades

que provocan un proceso inflamatorio crónico y las malignidades hematológicas primarias se presentan también como causas importantes después de las pérdidas de sangre por alguna vía.^{1,15,16}

En la población de pacientes viejos por encima de los 65 años, las causas de la anemia se deben a procesos defectuosos en la cinética del hierro (ferropenia, anemia inflamatoria, leucemias, linfomas, mielomas y mielodisplasias).^{15,16}

La presencia de otros datos orienta sobre la causa de la anemia; si el paciente, además, presenta linfadenomegalia, esplenomegalia y fiebre, se vincula a una enfermedad infecciosa o maligna. Si se presenta ictericia con o sin esplenomegalia, la causa de la anemia es altamente sospechosa de un proceso hemolítico, hepatopatía crónica (hiperesplenismo), leucemia linfocitaria crónica o linfoma subyacente con anemia hemolítica asociada.¹⁵⁻¹⁷

La anemia asociada con púrpura o diátesis hemorrágicas puede indicar un proceso acompañado de leucemia,

hemólisis con plaquetopenia (síndrome de Evans), coagulación intravascular diseminada, púrpura trombocitopénica autoinmunitaria con pérdidas de sangre por el mismo defecto de coagulación por la trombocitopenia. Menos frecuentemente los pacientes pueden presentarse con hemólisis microangiopática.^{1-3,6}

Cuando la anemia se asocia a trombofilia, debe sospecharse una malignidad oculta, un síndrome antifosfolipídico o una hemoglobinuria paroxística nocturna.⁶

La biometría hemática y el recuento de reticulocitos son básicos para iniciar la investigación del origen de la anemia¹⁸ (tablas 57-1 y 57-2).

Existen muchas clasificaciones de la anemia, las más útiles son la morfológica y la fisiopatológica. Fisiopatológicamente, las anemias se pueden clasificar en regenerativas o agudas e hiporregenerativas o crónicas. El eje de la clasificación fisiopatológica es el recuento de reticulocitos, que son el reflejo de la tasa de producción eritrocitaria por la médula ósea; se relaciona también

TABLA 57-1 Volumen corpuscular medio (VCM) utilizado para indagar la causa de la anemia

VCM	Tipo de anemia
↓ VCM (< 76 fl)	Deficiencia de hierro Talasemias, hemoglobinopatías (HbE, HbC) Anemia inflamatoria (enfermedades inflamatorias crónicas)
VCM normal (78-98 fl)	Anemias sideroblásticas Estadio inicial de todas las anemias Sangrado reciente Anemia inflamatoria Alteraciones de células hematopoyéticas progenitoras Anemias mieloptísicas Disproteinemias Deficiencias hormonales (incluyendo eritropoyetina)
↑ VCM (> 100 fl)	Deficiencia combinada de hierro, folatos y B ₁₂ Deficiencia de folatos y vitamina B ₁₂ Anemia hemolítica Enfermedades hepáticas Mielodisplasia y síndromes de insuficiencia medular Tratamiento con antimetabolitos (metotrexato, hidroxiurea) Anemias no megaloblásticas (enfermedades hepáticas, hipotiroidismo, reticulocitosis, aglutininas eritrocitarias)

TABLA 57-2 Clasificación fisiopatológica de las anemias

Tipo de anemia	Sitio de la lesión	Reticulocitosis*	Características
Hiporregenerativa	En la médula ósea	Ausente (< 1%)	Alteraciones de las células Aplasia, leucemias, hiperesplenismo y mielodisplasia; deficiencias de hierro, vitamina B12, folatos y EPO Anemia de las enfermedades crónicas
Regenerativa	Fuera de la médula ósea	Presente (> 1%)	Pérdida de sangre; hemólisis

*Se considera que existe reticulocitosis cuando el porcentaje de reticulocitos × la cuenta de eritrocitos, dada en millones de células/mm³, es > 100.000/mm³. EPO, eritropoyetina.

con el tiempo de evolución, las regenerativas con altos índices reticulocitarios son de naturaleza aguda (p. ej., hemorragia) y las hiporregenerativas se deben a procesos crónicos (p. ej., nutricionales).^{1-3,6,9}

El eje de clasificación morfológica de la anemia es el tamaño eritrocitario, es decir, su volumen corpuscular medio (VCM), que puede ser > 100 fl (macrocítica), 80-100 fl (normocítica) o < 80 fl (microcítica)⁶ (tabla 57-3).

La anemia no es una enfermedad, sino un síndrome que puede tener múltiples y variadas causas, y que se caracteriza por la disminución de la eficiencia del aporte de O₂ a los tejidos, ya sea por disminución en el número de eritrocitos y/o de la cantidad de Hb, por lo tanto, las manifestaciones serán consecuencia de la hipoxemia (reducción del O₂ sanguíneo) y/o de la hipoxia tisular (reducción en el aporte tisular de O₂). La hipoxemia activa quimiorreceptores centrales provocando disnea y desencadenando una respuesta simpática adrenérgica que aumenta la frecuencia cardíaca, lo que incrementa el gasto cardíaco y puede producir palpitaciones, y las resistencias periféricas por vasoconstricción, que elevan la presión arterial; la activación de los quimiorreceptores renales induce mayor producción y liberación de EPO, con el consecuente incremento de la eritropoyesis en la médula ósea, lo que puede causar dolor óseo difuso en las extremidades e hipersensibilidad esternal.^{1,6}

La disminución en el número de eritrocitos y/o de Hb es la responsable de la palidez de la piel, las mucosas, las conjuntivas y los lechos ungueales. La presencia de un soplo sistólico es indicativa de cambios en la viscosidad sanguínea, hipoviscosidad o dilución, debido a la reducción de la masa eritrocitaria y a la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona con mayor reabsorción de sodio y agua, contribuyendo a la palidez

generalizada. La menor disponibilidad tisular de O₂ reduce la producción de ATP con la consecuente disminución de la disponibilidad de energía, que se manifiesta, a nivel neuronal, por cefalea, y, a nivel de los tejidos periféricos, con debilidad y fatiga, incluso con síncope. Si la anemia es grave y/o de larga evolución, el persistente tono adrenérgico adaptativo puede conducir a hipertrofia cardíaca e incluso a insuficiencia cardíaca de alto gasto (hipertensión y taquicardia).^{1-3,6}

Anemias hiporregenerativas

ANEMIA FERROPÉNICA

La deficiencia de hierro interfiere en la síntesis normal de hemo y reduce la eritropoyesis. Es la causa más común de anemia en todo el mundo. La dieta normal contiene alrededor de 20 mg de hierro, de los cuales solo se absorben 1 o 2 mg en el duodeno y el yeyuno proximal. En los lactantes y los niños, el hierro dietético puede ser insuficiente para su crecimiento y desarrollo. La necesidad de hierro se incrementa con el embarazo y la lactancia. En los adultos, la deficiencia de hierro se debe, en la mayoría de los casos, a la pérdida crónica de sangre, y, menos comúnmente, a hemólisis intravascular leve y crónica. En la mujer en edad reproductiva, la pérdida por la menstruación, el parto y sangrados vaginales anormales es la causa más común. En la mujer posmenopáusica y los varones, la deficiencia de hierro inexplicada debe ser motivo de un estudio más exhaustivo para descartar problemas tumorales o vasculares del tubo digestivo. Se caracteriza por eritrocitos pequeños (microcítica) y pálidos (hipocrómica), así como variaciones en la forma (poiquilocitosis) y tamaño (anisocitosis) de los eritrocitos. Debido a la falta de hierro, la médula ósea no produce eritrocitos y, por lo tanto, no hay reticulocitosis

TABLA 57-3 Clasificación morfológica de las anemias

Tipo	VCM	Causas frecuentes
Macrocítica	Aumentado (> 100 fl)	Deficiencia de ácido fólico Deficiencia de vitamina B ₁₂ Enfermedad hepática Alcoholismo Hipotiroidismo Fármacos Síndromes mielodisplásicos
Normocítica	Normal (80-100 fl)	Enfermedad primaria de la médula ósea Anemia de la enfermedad crónica Anemia de la enfermedad renal Anemia aplásica Anemia hemolítica Esferocitosis
Microcítica	Disminuido (< 80 fl)	Pérdida sanguínea aguda Deficiencia de hierro Pérdida sanguínea crónica Talasemias Sideroblástica

VCM, volumen corpuscular medio.

asociada. El hierro sérico y los niveles de ferritina están disminuidos, la capacidad de fijación del hierro total está incrementada (debido al incremento de los niveles de transferrina).^{19,20}

ANEMIA MEGALOBLÁSTICA

Es causada por la síntesis alterada de ADN debido a la deficiencia de vitamina B₁₂ y/o ácido fólico.

La alteración en la síntesis de ADN conduce al desarrollo anormal del núcleo, que a su vez produce maduración eritrocitaria ineficiente. El folato y la vitamina B₁₂ son críticos en la síntesis de ADN. La transferasa de metilo convierte el metiltetrahidrofolato en metilcobalamina con la participación de la vitamina B₁₂ como cofactor, la cual también se requiere para la conversión de homocisteína en metionina. Al usar el tetrahidrofolato como cofactor, la sintetasa de timidilato convierte el uridilato en timidilato, y la reductasa de dihidrofolato restaura el tetrahidrofolato. La síntesis defectuosa de ADN compromete el desarrollo nuclear, mientras que el citoplasma madura normalmente (asincronía nuclear-citoplásmica) y genera la formación de precursores de eritrocitos nucleados grandes (megaloblastos). La vitamina B₁₂ se encuentra en diversidad de alimentos y la sintetiza la microbiota intestinal. Para su absorción se requiere de la unión con el factor intrínseco, el cual la protege de la digestión enzimática intestinal. El factor intrínseco es producido por las células parietales del estómago. Receptores específicos se encargan de absorber la vitamina B₁₂ en el íleon distal, y la transcobalamina II la transporta a la sangre. Las necesidades diarias de vitamina B₁₂ son de 1 µg, por lo tanto, el almacenamiento corporal, que es de 1.000-5.000 µg, proporciona muchos años de reserva.^{6,10}

La causa más común de deficiencia de vitamina B₁₂ es la deficiencia de factor intrínseco (anemia perniciosa), que es un trastorno autoinmunitario en el que se desarrollan anticuerpos contra las células parietales y el factor intrínseco; también puede desarrollarse gastritis atrófica con aclorhidria. El ácido fólico está presente en las hortalizas de hojas verdes, la carne y los huevos. El requerimiento diario de ácido fólico es de alrededor de 50 µg y el almacenamiento corporal es de unos 2.000-5.000 µg, lo que proporciona una reserva de varios meses antes de que se agote. La causa más común de deficiencia de folato es el consumo deficiente en la dieta, sobre todo en los alcohólicos. La demanda de folato se incrementa durante el embarazo, la lactancia, los períodos de crecimiento rápido y en los procesos hemolíticos crónicos. Algunas enfermedades intestinales, como la enfermedad inflamatoria crónica y el esprúe, pueden interferir en la absorción de folato. Diversos medicamentos afectan a la absorción de folato, como la fenitoína o el metotrexato.^{6,10,17}

La médula ósea tiende a mostrar mayor actividad hematopoyética, pero la liberación de células maduras y funcionales es inadecuada debido a un incremento en la

muerte celular intramedular (hematopoyesis ineficaz). El grado de anemia es variable, pero puede ser grave.^{21,22}

ANEMIA DE LAS ENFERMEDADES CRÓNICAS

También llamada «anemia inflamatoria» (crónica) o «hipoferremia inflamatoria», inicialmente asociada a las enfermedades inflamatorias o los tumores. Sin embargo, posteriores observaciones han mostrado que la anemia de las enfermedades crónicas (AEC) se asocia a otros trastornos como el trauma grave, la diabetes mellitus y la senectud. Típicamente, es de tipo normocítico, normocrómico e hiporregenerativa en grado leve. Se cree que hay una reducción en la producción de eritrocitos por la médula ósea y una reducción en la supervivencia. Entre los factores que contribuyen al estado hipoproliferativo están.^{1,6,23}

- **Alteraciones inducidas por la hepcidina en el metabolismo del hierro:** entre ellas se incluyen una reducción en la absorción de hierro y un atrapamiento de hierro en los macrófagos. Esto conduce a una reducción en los niveles plasmáticos de hierro (hipoferremia).
- **Incapacidad para incrementar la eritropoyesis en respuesta a la anemia:** los niveles de EPO se encuentran elevados, pero virtualmente no hay eritropoyesis, quizá debido al aumento de la apoptosis de los precursores de eritrocitos dentro de la médula ósea.
- **Relativa disminución de la producción de EPO:** la relación inversa entre el hematocrito (Hto) y los niveles de EPO que se observan en la mayoría de las anemias no sucede en la AEC. Los pacientes con AEC tienen menores niveles de EPO que los pacientes con deficiencia de hierro y anemia de grado similar.
- Reducción de la vida media de los eritrocitos en la inflamación aguda caracterizada por un aumento en la actividad macrofágica.

Aun cuando no están totalmente entendidos los cambios que ocurren en la AEC, se sugiere que la inflamación subyacente causa la liberación de citocinas como IL-1, IL-6, TNF-α por monocitos activados. La menor respuesta de la médula ósea a la EPO es mediada por tales citocinas, especialmente la IL-1β y el TNF-α, que inducen apoptosis de los precursores de eritrocitos así como irregularidad en la expresión de receptores de EPO en las células progenitoras.²³

La hepcidina, una proteína de fase aguda, parece estar directamente involucrada en el metabolismo del hierro, actuando como prominente reguladora negativa en la absorción de hierro por el intestino y en la liberación de hierro por el macrófago.¹⁹

La AEC se presenta en el cáncer, la infección por HIV, enfermedades reumatológicas inflamatorias, la enfermedad inflamatoria intestinal, la insuficiencia cardíaca, la senectud, la insuficiencia renal crónica y la neumopatía obstructiva crónica, entre otras²⁴ (fig. 57-6).

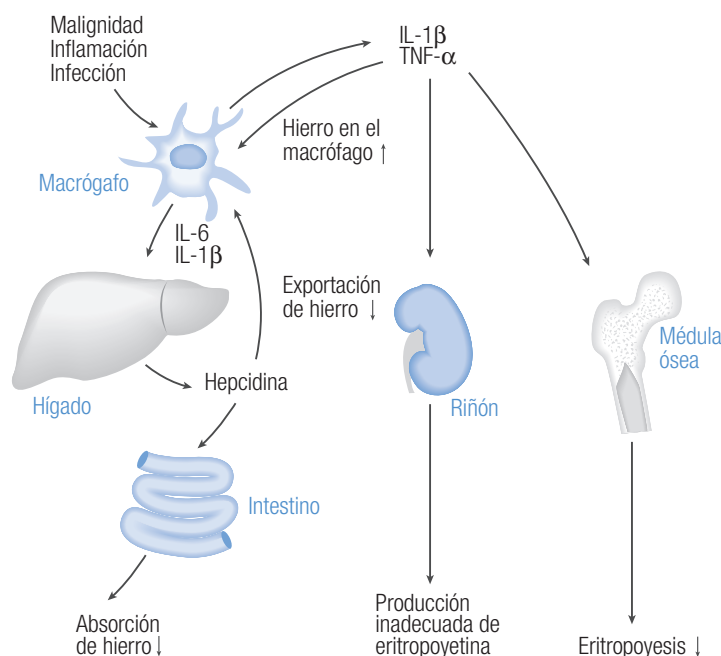


FIGURA 57-6

En presencia de infección, inflamación o malignidad, los macrófagos son estimulados a producir interleucina 6 (IL-6) e IL-1 β , que estimulan al hígado a producir hepcidina, la cual inhibe la absorción de hierro por el intestino y disminuye la liberación de hierro del macrófago; también reducen la producción de eritropoyetina.

ANEMIA APLÁSICA

Es un trastorno de las células madre totipotenciales debido a una insuficiencia en la médula ósea. Se caracteriza por una médula ósea hipocelular y pancitopenia. En la mayoría de los casos es difícil identificar una causa específica. Hay dos mecanismos principales de lesión de la célula madre totipotencial: lesión predecible, dependiente de la dosis, tóxica, por la exposición a ciertos fármacos, agentes químicos y radiación ionizante; el otro es la lesión inmunitaria idiosincrásica, dependiente de la dosis, o después de la exposición a ciertos fármacos o infecciones virales. Rara vez puede ser hereditaria (anemia de Fanconi). Según su causa, la lesión puede ser o no reversible.¹²

La aplasia pura de los eritrocitos, los leucocitos y las plaquetas están normales, se debe a la supresión inmunitaria de la producción de eritrocitos, generalmente de causa desconocida. En ocasiones, es secundaria a la infección viral (parvovirus B19) o a lesiones clínicas (timoma).^{1,3,6,12}

ANEMIA DE LA ENFERMEDAD RENAL

La anemia relacionada con la enfermedad renal crónica (ERC) de diferentes causas se caracteriza por la producción de EPO disminuida, y su gravedad es directamente proporcional al grado del daño renal, por lo que es de tipo normocítica y normocrómica. En algunos casos, pueden verse eritrocitos con membranas celulares fenestradas (células de Burr). Si la ERC es secundaria a

hipertensión maligna, se puede presentar la fragmentación con la formación de esquistocitosis.^{6,9}

Anemias hiperregenerativas

ANEMIA POR HEMORRAGIA

La anemia por hemorragia depende de la cantidad y la rapidez de la pérdida, y de si esta es interna o externa. Si se pierde más del 30% de la sangre circulante, puede aparecer choque hipovolémico y colapso circulatorio. Cuando se desarrolla más lentamente, la cantidad de masa eritrocitaria puede llegar al 50% sin que se aprecien signos y síntomas.^{1,6,17}

La anemia por pérdidas reduce el volumen efectivo circulante reduciendo la presión arterial y el aporte de O₂ a los tejidos, lo que desencadena la activación de los presorreceptores centrales, que generan un incremento de la actividad simpática, y de los barorreceptores renales, que inician la secreción de renina y la consecuente retención de sodio y agua por la célula tubular renal, lo que se manifiesta por una reducción del recuento de eritrocitos, el Hto y la Hb por la hemodilución resultante. La hipoxia estimula la secreción de EPO y la proliferación de la serie eritroide de la médula ósea, y en 4-6 días la progenie eritroblástica se diferencia por completo y aparece un aumento de reticulocitos en la sangre periférica.^{1,6,9,17}

Si la hemorragia se controla y existen suficientes reservas de hierro, en 3 o 4 semanas se restablece el recuento eritrocitario. Cuando la hemorragia es externa y/o es

crónica, de pequeñas cantidades, también se pierde Hb, y, por tanto, hierro, lo que puede causar anemia ferropénica.²⁵

ANEMIAS HEMOLÍTICAS

La hemólisis es la eliminación prematura de los eritrocitos circulantes. Estas anemias se clasifican por el sitio donde tiene lugar la hemólisis. En la hemólisis extravascular, interviene el sistema monocito/macrófago del bazo y, en menor proporción, del hígado. En la hemólisis intravascular, los eritrocitos son destruidos en la circulación. Se caracterizan por un incremento en la producción de EPO como mecanismo adaptativo a la hipoxia. Esto se manifiesta con un aumento en el número de reticulocitos circulantes. También se caracteriza por la elevación de la lactato deshidrogenasa y de la bilirrubina indirecta o no conjugada liberada por la destrucción de los eritrocitos, lo que también ocasiona un incremento del urobilinógeno y la hemosiderina urinarios.^{11-14,26}

Esferocitosis hereditaria

Son un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios del citoesqueleto eritrocitario que se caracterizan por la deficiencia de espectrina u otro componente del citoesqueleto (anquirina, proteína 4.2, banda 3). Estas deficiencias conducen al desacoplamiento de la capa doble de lípidos del citoesqueleto subyacente con una pérdida progresiva del área superficial de la membrana y la formación de esferocitos. Estos son más rígidos y no atraviesan con facilidad el bazo, con la consecuente hemólisis extravascular. La mayor parte de las esferocitosis se heredan como rasgo autosómico dominante, y algunos casos recesivos incluyen la subunidad α de la espectrina.¹¹

Eliptocitosis

Es un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios que afectan al citoesqueleto eritrocitario. Las variantes que se describen con más frecuencia son defectos en el autoensamblaje de la espectrina, en su unión con la anquirina, la proteína 4.1 y la glucoforina C. Generalmente, es asintomática y los frotis sanguíneos muestran numerosos eritrocitos con reticulocitosis mínima, casi todos los eritrocitos son elípticos u ovales. Algunas veces puede ocasionar hemólisis.^{6,11}

Acantocitosis

Es un defecto de la capa doble de lípidos de la membrana de los eritrocitos y se caracteriza por proyecciones a modo de espinas que se extienden desde la superficie, están espaciadas irregularmente y pueden ocasionar hemólisis. La causa más común es la enfermedad hepática crónica, en la cual el colesterol libre aumentado se deposita dentro de las membranas celulares.²⁷

Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

Es un trastorno ligado al cromosoma X en el cual la sensibilidad del eritrocito al estrés oxidativo es anormal y se manifiesta como anemia hemolítica. Debido a que la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) ayuda a

reciclar el glutatión reducido, los eritrocitos deficientes de esta enzima son sensibles al estrés oxidativo, es decir, infecciones, fármacos, ingestión de habas (fabismo). La oxidación de la Hb determina la formación de metahemoglobinemia, en la cual los iones de hierro se convierten en hierro férrico. La metahemoglobinemia no puede transportar O_2 , es inestable y se precipita en el citoplasma como cuerpos de Heinz. También incrementa la rigidez celular y ocasiona hemólisis.^{11-14,27}

Anemia de células falciformes

En esta enfermedad existe una Hb anormal, la HbS, que transforma a los eritrocitos en una forma de hoz bajo condiciones de desoxigenación. Es más común en personas africanas o con ascendientes africanos, aunque el gen también está presente en poblaciones del Mediterráneo, Oriente Próximo e India. Se supone que la heterocigosidad de la HbS proporciona alguna protección contra el *Plasmodium falciparum*. Los eritrocitos infectados selectivamente adquieren la forma falciforme y son eliminados de la circulación por macrófagos esplénicos y hepáticos, que además destruyen al parásito con efectividad. Hay una mutación puntual en el gen de la cadena de la globina β , sustituye a la valina por ácido glutámico en el sexto aminoácido. Desde el punto de vista estructural, este cambio único genera una molécula anormal que se polimeriza bajo condiciones de desoxigenación. La polimerización de la HbS transforma el citoplasma en un gel filamentosos rígido y conduce a la formación de eritrocitos falciformes menos deformables. La mayor rigidez obstruye la microcirculación, con la consecuente hipoxia tisular. La rigidez también hace que los eritrocitos sean proclives a su destrucción (hemólisis) en la circulación a través del bazo. En consecuencia, las dos manifestaciones principales de la enfermedad son la isquemia recurrente y la anemia hemolítica.^{11-14,28}

Talasemias

Son un grupo de trastornos hereditarios de la síntesis de las cadenas α o β de la HbA. Las α -talasemias son causadas por una síntesis deficiente de la cadena α y las β -talasemias por la cadena β . Pueden ser heterocigóticas y causar enfermedad leve u homocigotas y causar enfermedad letal. Son muy frecuentes en el sur de Italia y Grecia (anemia mediterránea), las α -talasemias son más frecuentes en asiáticos. Tanto la α -talasemia como la β -talasemia son comunes en africanos y estadounidenses de ascendencia africana. Dos factores contribuyen a la anemia que acompaña a la talasemia: Hb intraeritrocitaria baja (hipocromía) y acumulación de la cadena no afectada que interfiere en la maduración normal de los eritrocitos y contribuye a cambios en la membrana que conducen a hemólisis y anemia.^{29,30}

RESUMEN

La anemia se define como el número de eritrocitos circulantes o el nivel de Hb anormalmente bajos, o ambos, cuya consecuencia es la disminución del aporte

de O_2 a los tejidos. La anemia puede deberse a pérdidas excesivas (hemorragia), a destrucción acelerada (hemólisis) o a la producción insuficiente de eritrocitos, ya sea por falta de elementos nutritivos o por alteración de la médula ósea. La anemia no es una enfermedad en sí misma, sino un síndrome que resulta de la reducción de la capacidad transportadora de O_2 de la sangre, cuyos efectos son:

- **Hipoxia tisular:** disnea, síncope, debilidad, cefalea, palpitaciones, palidez de la piel y los tegumentos.
- **Hipovolemia:** hipotensión e hipoperfusión que puede finalizar en choque hipovolémico.

Así, como consecuencia de los mecanismos adaptativos a la hipoxia y la hipovolemia, se dan:

- **Mayor actividad simpática:** taquicardia, hipertensión, aumento del gasto cardíaco que pueden conducir a hipertrofia ventricular izquierda, soplo sistólico e insuficiencia cardíaca de alto gasto.
- **Incremento de la retención de sodio y agua:** hemo-dilución con recuentos eritrocitarios, Hto y Hb bajos, lo que incrementa los efectos de la hipoxemia.

Existen muchas formas de clasificar a las anemias, dos de las más utilizadas son la morfológica y la fisiopatológica.

CASO CLÍNICO

Joven de 19 años, estudiante, que se presenta en la consulta manifestando que siente mucha flojera, sueño durante el día, mareos frecuentes y dificultad para respirar al cruzar con rapidez la calle desde hace aproximadamente 2 semanas, lo que le preocupa porque siente que debe pararse para recuperar el alimento a media calle. El día anterior había perdido el conocimiento por unos minutos en la escuela al intentar levantarse, situación que la asustó y fue la que le hizo acudir en búsqueda de atención médica. En la exploración física, los signos vitales son presión arterial de 168/100 mmHg, frecuencia cardíaca de 98 latidos/min, frecuencia respiratoria de 24 respiraciones/min, temperatura de 36 °C, saturación de O_2 del 90% y toma de muestra de glucemia (Dextrostix) de 110 mg/dl. Se aprecia palidez generalizada importante, principalmente en las conjuntivas y los lechos ungueales, la cabeza y el cuello, sin otros datos; la exploración torácica revela soplo sistólico 3/6, taquicardia y polipnea. Abdomen, sin datos de patología. Extremidades normales.

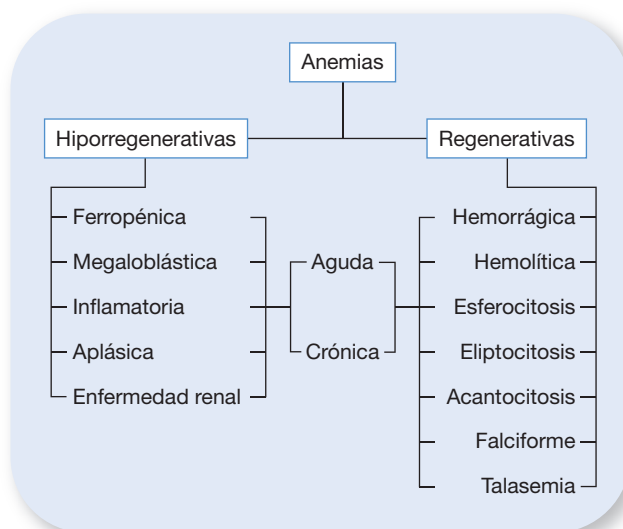
La investigación de laboratorio revela Hb, 6,8 g/dl; Hto, 34%; VCM, 70 fl; concentración media de Hb corpuscular, 26 g/dl, con hipocromía, anisocitosis y poiquilocitosis; hierro, 15 mg/dl; ferritina, 8 ng/dl; glucosa, 108 mg/dl; urea, 20 mg/dl, y creatinina, 0,7 mg/dl.

Se establece el diagnóstico de anemia microcítica hipocrómica e hiporregenerativa, al parecer, por deficiencia de hierro.

Se investigan sus antecedentes ginecológicos: menarquia a los 12 años, telarquia a los 11, menstruaciones con un ritmo de 6-7 días cada 24, referidas como muy abundante los 4 a 5 primeros días y regulares en el resto. No ha iniciado vida sexual activa ni toma medicamentos.

Se concluye que la anemia es por la pérdida crónica de sangre menstrual. Se inicia el tratamiento con la reposición de hierro por vía oral acompañado de vitamina C y un complemento del complejo B y folato. Se deriva a ginecología para completar su tratamiento.

653



Bibliografía

- San Miguel JF, Sánchez-Guijo F. Hematología. Manual básico razonado. 4.^a ed. Barcelona: Elsevier; 2015.
- Lichtman MA, Kaushansky K, Kipps TJ, Prchal JT, Levi MM. Williams. Manual de hematología. 8.^a ed. Barcelona: McGraw-Hill Interamericana; 2014.
- Rodgers GP, Young NS, eds. Bethesda. Manual de hematología clínica. 3.^a ed. Madrid: Marbán; 2014.
- Al-Drees MA, Yeo JH, Boumelhem BB, et al. Making blood: The hematopoietic niche throughout ontogeny. *Stem Cells Int* 2015;2015:571893.
- Manzo VE, Bhatt AS. The human microbiome in hematopoiesis and hematologic disorders. *Blood* 2015;126(3):311-8.
- Sankaran VG, Weiss MJ. Anemia: Progress in molecular mechanisms and therapy. *Nat Med* 2015;21(3):221-30.
- Shi Q, VendeBerg JL. Experimental approaches to derive CD34+ progenitors from human and nonhuman primate embryonic stem cells. *Am J Stem Cells* 2015;4(1):32-7.
- Mojsilovic S, Jaukovic A, Santibañez JF, Bugarski D. Interleukin-17 and its implication in the regulation of differentiation and function on hematopoietic and mesenchymal stem cells. *Mediators of Inflammation* 2015 2015;. 470458.
- Souma T, Suzuki N, Yamamoto M. Renal erythropoietin-producing in health and disease. *Front Physiol* 2015;6:167.
- Moreno-García MA, Rosenblatt DS, Jerome-Majewska LA. Vitamin B12 metabolism during pregnancy and in embryonic mouse models. *Nutrients* 2013;5:3531-50.
- Gallagher PG. Abnormalities of the erythrocyte membrane. *Pediatr Clin North Am* 2013;60(6):1349-62.
- Wilson DB, Link DC, Mason PJ, Bessler M. Inherited bone marrow failure syndromes in adolescence and young adults. *Ann Med* 2014;46(6):353-63.
- Tomaiuolo G. Biomechanical properties of red blood cells in health and disease towards microfluidics. *Biomicrofluidics* 2014;8:051501.
- Barcellini W, Bianchi P, Fermo E, et al. Hereditary red cell membrane defects: diagnostic and clinical aspects. *Blood Transfus* 2011;9:274-7.
- Riaz W, Zhang L, Horna P, Sokol L. Blastic plasocytoid dendritic cell neoplasm: update on molecular biology, diagnosis, and therapy. *Cancer Control* 2014;21(4):279-89.
- Del Giudice ME, Vella ET, Hey A, et al. Systematic review of clinical features of suspected colorectal cancer in primary care. *Can Fam Physician* 2014;60:e405-15.
- Vannella L, Lahner E, Osborn J, Annibale B. Systematic review: gastric cancer incidence in pernicious anemia. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37(4):375-82.
- Schoorl M, Schoorl M, van Pelt J, Bartels PCM. Application of innovative hemocytometric parameters and algorithms of microcytic anemia discrimination. *Hematol Reports* 2015;7:5843.
- Saito H. Metabolism of iron stores. *Nagoya J Med Sci* 2014;76:235-54.
- Özdemir N. Iron deficiency anemia from diagnosis to treatment in children. *Türk Ped Ars* 2015;50:11-9.
- Lang E, Lang F, Triggers. inhibitors, mechanisms, and significance of eryptosis: The suicidal erythrocyte death. *BioMed Research International* 2015;2015:513518.
- Sarvothaman S, Undi RB, Pasupuleti SR, Gutti U, Gutti RK. Apoptosis: role in myeloid cell development. *Blood Res* 2015; 50:73-9.
- Nemeth E, Ganz T. Anemia of inflammation. *Hematol Oncol Clin North Am* 2014;28(4):671-81.
- Fatica A, Fazi F. MicroRNA-regulated pathways in hematological Malignancies: How to avoid cells playing out of tune. *Int J Mol Sci* 2013;14:20930-53.
- Ackermann M, Liebhaber S, Klusmann JH, Lachmann N. Lost in translation: pluripotent stem cell-derived hematopoiesis. *EMBO Mol Med* 2015;7(11):1388-402.
- Chaudhary RK, Das SS. Autoimmune hemolytic anemia: From lab to bedside. *Asian J Transfus Sci* 2014;8(1):5-12.
- Adjobo-Hermans MJW, Cluitmans JCA, Bosman GJCGM. Neuroacanthocytosis: Observations, theories and perspectives on the origin and significance of acanthocytes. *Tremor Other Hyperkinet Mov (NY)* 2015;5:328.
- Crispino JD, Weiss MJ. Erythro-megakaryocytic transcription factors associated with hereditary anemia. *Blood* 2014;123(20):3080-8.
- Mettananda S, Gibbons RJ, Higgs DR. α -Globin as molecular target in the treatment of β -thalassemia. *Blood* 2015;125(24):3694-701.
- Saki N, Abroun S, Salari F, et al. Molecular aspects of bone resorption in β -thalassemia mayor. *Cell J (Yakhteh) Summer* 2015;17(2):193-200.

Trastornos de los leucocitos

Carlos Silvestre Ron Guerrero

INTRODUCCIÓN

En este capítulo se revisarán las causas de la leucopenia y la leucocitosis (p. ej., neutrofílica, linfocítica, eosinofílica y basofílica) y el abordaje de los pacientes con neutropenia y neutrofilia, y los demás tipos de leucocitosis.

La leucocitosis se debe con mayor frecuencia a un incremento absoluto de los neutrófilos maduros (neutrofilia), puede también reflejar un marcado incremento del número absoluto de linfocitos, eosinófilos, monocitos o, raramente, basófilos. El término «granulocitosis» puede ser intercambiado por el de «neutrofilia», aunque entre ellos existan algunas diferencias. La granulocitosis puede reflejar una leucocitosis debida a un incremento de neutrófilos, eosinófilos o basófilos, mientras que la neutrofilia denota el incremento de los neutrófilos. La desviación de los neutrófilos hacia la izquierda es manifestada por un incremento del número de células por encima de los 700 μl de las formas precursoras del neutrófilo maduro, como las bandas, referida como «bandemia».

CONCEPTO

Los leucocitos son células que se encuentran en la sangre, su nombre deriva del griego *leukos*, que significa «blanco» y *kytos*, que se refiere a «células», de ahí que los leucocitos también sean llamados «glóbulos blancos». Los leucocitos son producidos y derivados de unas células multipotenciales en la médula ósea (MO), conocidas como «células madre hematopoyéticas». Los leucocitos se encuentran en todo el organismo, incluyendo la sangre y el tejido linfoide.

Se produce leucocitosis cuando el número de leucocitos en la sangre circulante supera las 11.000 células/ mm^3 ; puede ser debida a causas fisiológicas, como en el embarazo o durante la digestión, o a causas patológicas, como en las infecciones.

La leucopenia es la disminución del número de leucocitos en la sangre por debajo de 4.000 células/ mm^3 .

BASES ANATOMOFISIOLÓGICAS

Regulación del recuento de neutrófilos

El recuento de neutrófilos de la circulación refleja un equilibrio de varios compartimentos. La MO contiene gran cantidad de células sanguíneas en diferentes estadios de maduración y proliferación, así como también de neutrófilos maduros almacenados. Fuera de la médula, existen gran cantidad de células circulantes, marginadas a los endotelios vasculares y a los tejidos del cuerpo. El recuento de neutrófilos y el diferencial solamente miden el grupo de los neutrófilos circulantes, que tienen un tiempo breve, de 3 a 6 h, desde la salida de la MO hasta la marginación tisular.

Factores de crecimiento de la serie mielocítica

Los factores de crecimiento de la serie mielocítica (p. ej., factor estimulante de colonias de granulocitos [G-CSF]) inducen la neutrofilia por dos mecanismos:

1. Con un incremento rápido del recuento de neutrófilos (p. ej., en horas después de la administración de un factor de crecimiento), esto ocurre en individuos con una MO repleta de reservas de neutrófilos, debida a la pérdida del receptor 4 CXC (CXCR4) de la superficie de los neutrófilos (v. más adelante), inducida por G-CSF.¹
2. Cuando, en varios días, los neutrófilos nuevos son producidos por las células progenitoras hematopoyéticas, de las cuales también se originan los eritrocitos, megacariocitos, eosinófilos, monocitos y basófilos. La proliferación de los precursores menos diferenciados es estimulada por varios factores de crecimiento, incluyendo la interleucina 3 (IL-3) y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF). El G-CSF estimula los neutrófilos más diferenciados.²

Quimiocina receptor 4 CXC

Una importante información acerca de la regulación del recuento de neutrófilos deriva de las investigaciones

655

sobre la mielocatexis (del griego *kathexis*, que significa «retención»). Es un síndrome raro asociado con neutropenia y caracterizado por una MO celular con neutrófilos maduros y una morfología nuclear anormal de la serie mieloide. Es asociado con neutropenia más que con neutrofilia, sugiere que existe movimiento de neutrófilos entre la periferia y la MO, así como también desde la MO a la periferia, lo que implica mecanismos importantes que liberan a los neutrófilos de la MO. La retención y liberación de la MO están relacionadas con la presencia del CXCR4 sobre los neutrófilos.

En otro síndrome raro, el síndrome WHIM (verrugas [*warts*], hipogammaglobulinemia, infección y mielocatexis), se aclaran algunos aspectos acerca de la regulación y el tráfico de células mielocíticas. Son explicados con experimentos en animales. Esos estudios sugieren que el eje CXCR4/SDF-1³ es muy importante para mantener la homeostasis de los neutrófilos y la movilización celular tanto en la salud como en la enfermedad.

La MO es importante en la liberación de los neutrófilos que han alcanzado la madurez y en el aumento de la liberación de las células menos maduras en respuesta a la inflamación. Sin embargo, esto también juega un papel importante en la regulación de los neutrófilos circulantes. En modelos animales, los neutrófilos infundidos en la circulación sanguínea se redistribuyen igualmente entre la médula y el hígado, los neutrófilos derivados de los sitios de exudados del hígado y los neutrófilos derivados de la MO retornan primariamente a la médula.⁴

Esto sugiere que la médula recaptura los neutrófilos circulantes y puede luego reliberarlos. La retención de los neutrófilos en la MO es incrementada por la activación del CXCR4, mientras que el bloqueo del CXCR4 de los neutrófilos reduce la retención en la MO y moviliza a los neutrófilos en la circulación, tanto en los animales como en los humanos. Los mediadores inflamatorios causan aún mayor liberación de neutrófilos en la presencia de bloqueo de CXCR4.⁵ Además, la expresión de CXCR4 sobre los neutrófilos disminuye con la maduración y con la activación. Esto podría favorecer la retención de las células jóvenes en la médula y ser la causa de que las células maduras y estimuladas permanezcan en la circulación.

Liberación de los neutrófilos y su demarginación

Los mecanismos que controlan la liberación de los neutrófilos de la MO son múltiples y complejos. Una variedad de compuestos inducen al movimiento de los neutrófilos dentro de la circulación, incluyendo endotoxinas, glucocorticoides, un factor de movilización de leucocitos derivado del tercer componente del complemento (C3e), quimioatrayentes tales como C5a, citocinas tales como el factor de necrosis tumoral α

(TNF- α) y ciertos andrógenos. La liberación de los neutrófilos de la médula y la liberación desde la adherencia endotelial vascular son controladas por un grupo específico de receptores endoteliales vasculares que responden a esas citocinas, factores de crecimiento y hormonas.

La liberación de los neutrófilos de la MO puede resultar en un aumento de dos a tres veces en el recuento de neutrófilos en 4 o 5 h. En cualquier momento, más de la mitad de los neutrófilos de la circulación periférica son unidos al endotelio vascular. Esos neutrófilos «marginados» pueden ser liberados casi inmediatamente («demarginación» en minutos) en el momento de estrés, un efecto que es mediado en parte por la adrenalina.⁶

La marginación de los neutrófilos es mediada por interacciones de receptores específicos. La selectina L es constitutivamente expresada sobre la superficie y los receptores de las células de los vasos, probablemente por fijación a los glucoconjugados sobre los endotelios. La selectina E y la selectina P también puede ser involucradas en este proceso.

Producción incrementada de neutrófilos

La producción de neutrófilos puede ser incrementada en presencia de un estímulo inflamatorio, como una infección bacteriana. Esas células duran aproximadamente 9 días en la médula, de 3 a 6 h en la sangre y de 1 a 4 días en los tejidos.⁷ Así pues, el recuento de neutrófilos totales se mide a partir de los de sangre periférica y representa una población que comprende solamente el 5% de los neutrófilos totales del cuerpo, sin modificación por solamente un fugaz 2% del tiempo de su tránsito.

FISIOPATOLOGÍA

Leucocitosis

Los leucocitos son células móviles que se encargan de la defensa del huésped y la reparación de los tejidos. La leucocitosis se presenta con mucha frecuencia en la práctica clínica, la principal causa son los procesos inflamatorios e infecciosos. Los leucocitos están constituidos por neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos. La elevación de cada uno de ellos dependerá de la causa patológica subyacente. Casi siempre es por enfermedades adquiridas, pero también se presenta en patologías constitucionales. Además, pueden presentarse leucocitosis constitucionales en individuos normales, como una parte normal de la desviación de la curva gaussiana.⁸

El recuento total normal de leucocitos en el adulto varía desde 4.400 hasta 11.000 células/ μ l (de 4,4 a 11×10^9 /l), la mayoría de los cuales (aproximadamente

el 60%) son neutrófilos maduros. La leucocitosis se define como un aumento de más de dos desviaciones estándar de la media, o un valor mayor de 11.000/μl en los adultos. Una leucocitosis mayor de 50.000 células/μl, sin ser leucemia, es llamada «reacción leucemoide» o «hiperleucocitosis». Aunque la leucocitosis es más común que se deba a un incremento absoluto de neutrófilos maduros (neutrofilia), puede reflejar un incremento marcado en el número de linfocitos, eosinófilos, monocitos o, más raramente, basófilos. Los granulocitos son generalmente aludidos como «neutrofilia», aunque dos términos diferentes pueden ser los que constituyen la leucocitosis, los eosinófilos y los basófilos.⁹

El recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es igual al producto del recuento de leucocitos y el porcentaje de polimorfonucleares (PMN) más las bandas encontradas en la diferencial de los leucocitos, y es calculada como sigue:

$$\text{RAN (células/}\mu\text{l)} = \text{leucocitos (células/}\mu\text{l)} \times \% (\text{PMN} + \text{bandas})/100$$

La neutrofilia es definida como el valor de neutrófilos mayor de 7.700/μl en los adultos.⁹

La anamnesis es importante para el inicio del abordaje al paciente con leucocitosis e incluye el tipo de leucocito elevado, el grado de elevación de la leucocitosis y el tiempo que permanece la leucocitosis. Tras tener una

lista de las enfermedades que dan origen a la leucocitosis, los estudios de laboratorio deben incluir: tinciones citológicas, como determinación de la fosfatasa alcalina leucocitaria, serología para infecciones virales, citometría de flujo y aspirado de MO.

En condiciones poco frecuentes de leucocitosis, como en la metaplasia mieloide primaria, la cantidad de leucocitos puede estar disminuida o aumentada; deben realizarse el diagnóstico con el aspirado de médula y estudios citogenéticos.¹⁰

NEUTROFILIA CONSTITUCIONAL

Algunos individuos son totalmente normales, pero tienen el recuento de neutrófilos por encima del «rango normal». Otras alteraciones genéticas raras de neutrofilia incluyen las acompañadas en la deficiencia de la adhesión leucocitaria, la enfermedad mieloproliferativa familiar y el síndrome de Down, y son invariablemente diagnosticadas en la niñez. También está la neutrofilia idiopática crónica de forma aislada o hereditaria.¹¹

NEUTROFILIA AGUDA ADQUIRIDA

Es una alteración común encontrada en procesos inflamatorios, infecciosos, lesiones o estrés. La esplenectomía puede ocasionar una leucocitosis prolongada de por vida hasta de 20.000-25.000/mm³ (cuadro 58-1).

CUADRO 58-1 CAUSAS COMUNES DE NEUTROFILIA

Neutrofilia aguda:

- Infección (especialmente bacteriana)
- Trauma, quemaduras, choque eléctrico, cirugía reciente
- Infarto tisular (infarto agudo de miocardio, embolismo pulmonar, crisis de células falciformes, quemaduras)
- Trabajo de parto y alumbramiento
- Hipoxia
- Drogas (agonistas adrenérgicos, litio, corticoides y factor estimulante de colonias)
- Cetoacidosis diabética
- Gota aguda
- Insuficiencia renal, coma hepático
- Anemia hemolítica
- Hemorragia

Neutrofilia crónica adquirida

- Infecciones (especialmente osteomielitis y sinusitis)
- Vasculitis (especialmente poliarteritis nudosa)
- Embolia pulmonar crónica
- Endocarditis y pericarditis
- Carcinomas, linfomas malignos, enfermedad de Hodgkin
- Leucemia mielocítica crónica
- Síndromes mieloproliferativos

- Mielofibrosis y metaplasia mieloide crónica
- Neutrofilia hereditaria
- Neutrofilia idiopática crónica
- Anomalías congénitas y reacción leucemoide
- Síndrome de Down
- Deficiencia del factor de adhesión de los leucocitos
- Leucocitosis y urticaria familiar al frío
- Policitemia primaria
- Tabaquismo
- Esplenectomía conocida o asplenia
- Enfermedades no hematológicas (eclampsia, tormenta tiroidea, hipercortisolismo)
- Neutrofilia espuria (plaquetas aglutinadas, crioglobulinemia mixta)
- Enfermedad de células falciformes, la leucocitosis se presenta en los primeros 2 años de la vida sin infección^{2,3}
- Medicamentos (glucocorticoides, adrenalina, litio, ácido todo-*trans*-retinoico)
- Misceláneas (ansiedad crónica, alteraciones de pánico, estrés emocional [estrés postraumático o depresión], ejercicio reciente vigoroso, diarrea postantibiótica, vacunación reciente, mordedura de serpiente)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas que orientan sobre la presencia de un proceso infeccioso, inflamatorio o malignidad incluyen fiebre, hipotensión, choque, taquicardia, hipotermia, absceso o evidencia de infección en algún sitio, dolor articular, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía y diarrea.⁹ Las lesiones cutáneas dolorosas (síndrome de Sweet) son infiltraciones neutrofilicas en la dermis y se asocian a enfermedades autoinmunitarias, infecciones y neoplásicas (principalmente hematológicas).¹²

EOSINOFILIA

Los eosinófilos son las células sanguíneas que se encargan de defender al organismo contra los parásitos. Son inducidos a la diferenciación por efecto de la IL-5 y la IL-3 secretadas por las células T. El contenido de sus gránulos es extremadamente tóxico y es importante para penetrar y destruir a los parásitos encapsulados altamente protegidos. Si los eosinófilos son inapropiadamente estimulados, el mismo contenido de los gránulos irrita y deforma las estructuras normales con las cuales se ponen en contacto, como las paredes vasculares, las superficies endocárdicas y los tejidos del mesénquima. Los pacientes con un recuento de eosinófilos mayor de 450/mm³ deben, primero, ser evaluados para parasitosis, principalmente áscaris, esquistosomas, *Strongyloides*, triquinas y *Toxocara*. Además, deben ser evaluados para alguna activación de las células T, como en las reacciones alérgicas, a las drogas y los alimentos. Si realmente no existe ninguna enfermedad sistémica que estimule a las células T, se debe pensar en la posibilidad de una alteración linfoproliferativa de células T clonal con la secreción autónoma de la IL-5 y la IL-3. La leucemia granulocítica crónica debe ser considerada si la neutrofilia también está presente.

Si ningún diagnóstico es demostrado, el paciente es etiquetado con el síndrome hipereosinofílico idiopático y el tratamiento debe ser encaminado a disminuir la eosinofilia para evitar lesiones vasculares, endocárdicas y mesenquimatosas.⁸

BASOFILIA

Es poco frecuente, pero el clínico debe rápidamente considerar muchos trastornos que disparan la basofilia. La basofilia persistente (más de 100 células/mm³) es un signo común de enfermedades mieloproliferativas como la leucemia granulocítica crónica, la policitemia primaria y la mielodisplasia. A los pacientes con basofilia se les debe realizar aspirado de la MO y estudios de cariotipo.

MONOCITOSIS

Los monocitos funcionan como células presentadoras de antígenos, secreción y activación de IL-1 α y TNF- α ,

y efectores de ingestión de organismos invasores. La monocitosis (más de 1.000 células/mm³) frecuentemente es el signo de una infección bacteriana (brucelosis, endocarditis, tifoidea), viral (varicela-zóster), protozoaria (malaria), sífilis, tripanosomiasis o por *Rickettsia*. Una monocitosis en ausencia de una neutrofilia significativa ocurre especialmente en los casos de tuberculosis, sífilis, brucelosis y fiebre tifoidea; esos diagnósticos deben ser considerados y evaluados. Los trastornos inflamatorios crónicos pueden estimular una monocitosis sostenida.⁸

La monocitosis persistente debe hacer sospechar una leucemia oculta, especialmente leucemia monocítica aguda, o crónica secundaria a mielodisplasia. También una monocitosis puede hacer sospechar de linfoma de Hodgkin.

Los monocitos normalmente comprenden menos del 10% del total de leucocitos circulantes, un recuento absoluto < 800/ μ l se considera normal en una persona adulta.

La monocitosis se encuentra en las siguientes etiologías, además de las anteriormente mencionadas: embarazo, asplenia, sarcoidosis, enfermedad inflamatoria intestinal y patologías autoinmunitarias. La monocitosis también puede observarse en la depresión, el tratamiento con corticoides, los factores estimulantes de colonias, y, cuando se asocia a neutropenia por un mecanismo compensador, puede haber un aumento de los monocitos.⁶

LINFOCITOSIS

La mayoría de los linfocitos circulantes son células T y su número se incrementa como respuesta normal a cualquier infección viral. La causa más común de linfocitosis son las infecciones virales agudas. En muchos casos, los linfocitos que aparecen son grandes y vacuolados, un signo de su activación contra antígenos virales de las células diana infectadas, tales como linfocitos B infectados por virus Epstein-Barr de mononucleosis.

La causa más común de linfocitosis persistente es por una enfermedad clonal linfoproliferativa; si existe una linfocitosis persistente mayor de 5.000/mm³, la leucemia linfocítica crónica debe ser primeramente considerada en el diagnóstico diferencial. El clínico debe reinterrogar al paciente, con atención particular a la presencia de fiebre, pérdida de peso y sudoraciones nocturnas, y reexaminar al paciente con enfoque en los nódulos linfáticos, el hígado y el bazo. El extendido de sangre periférica se orientará a la búsqueda de las células B fantasmas (linfocitos destruidos), un signo de leucemia linfocítica crónica, o linfocitos grandes con gránulos finos, un signo

de leucemia linfocítica crónica de células T. En los casos de linfocitosis significativa y persistente, la sangre periférica debe ser examinada con citometría de flujo para la determinación de las proteínas de superficie, diagnósticas de leucemia linfocítica crónica de células B y T1.

Causas de un recuento artificial de leucocitosis incluyen aglutinación de las plaquetas y crioglobulinemia.

Leucopenia

La leucopenia es definida como la disminución en la cantidad de leucocitos por debajo de 4.000 leucocitos/mm³; la neutropenia se refiere a la disminución específicamente de los neutrófilos, cuando estos se encuentran por debajo de 1.500/dl; la linfocitopenia se refiere a cuando los linfocitos se encuentran por debajo de 2.000/dl, pero en los niños su rango normal es más bajo (1.500/dl). Frecuentemente se presenta leucopenia a expensas de los neutrófilos, pero también es común que se asocie a linfocitopenia.

NEUTROPENIA

La definición de neutropenia varía de institución a institución. La neutropenia es usualmente definida como un RAN por debajo de 1.500 células/μl ($< 1,5 \times 10^9$ células/μl) en un adulto. Algunas instituciones usan valores ligeramente diferentes (p. ej., la Organización Mundial de la Salud usa ≤ 1.800 células/μl).⁸

El RAN es igual al producto del recuento total de leucocitos y el porcentaje de neutrófilos maduros de la diferencial de los leucocitos (p. ej., PMN más neutrófilos en banda). Los neutrófilos metamielocitos y otros precursores inmaduros no son incluidos en este cálculo.

$$\text{RAN} = \text{leucocitos}/\mu\text{l} \times \% (\text{PMN} + \text{bandas})/100$$

La intención de este cálculo es definir la neutropenia como un RAN < 1.500 células/μl. Los siguientes términos también son usados:

- **Neutropenia constitucional:** es la neutropenia de larga duración, típicamente desde la niñez.
- **Neutropenia crónica:** es aquella que dura más de 3 meses.¹⁴

La neutropenia se puede categorizar en leve, moderada o grave:³ leve (neutrófilos de 1.000 a 1.500/dl), moderada (neutrófilos de 500 a 1.000/dl) y grave (neutrófilos < 500 /dl), esta última se asocia con un mayor riesgo de infecciones que amenazan la vida.

Otros términos empleados para describir un número disminuido de leucocitos y granulocitos, incluyen los siguientes:

- **Leucopenia:** recuento total reducido de leucocitos.
- **Granulocitopenia:** número reducido de neutrófilos, eosinófilos y basófilos.
- **Agranulocitosis:** ausencia completa de neutrófilos, eosinófilos y basófilos.

Los pacientes con neutropenia acompañada de linfocitopenia y monocitopenia están graves que con la neutropenia únicamente. Presentan infecciones piógenas, con fiebre, celulitis, abscesos, forunculosis, neumonías y septicemias. También puede ocurrir estomatitis, gingivitis, abscesos perirrectales, colitis, sinusitis y otitis media. Los microorganismos más frecuentemente aislados son *Staphylococcus aureus* y bacterias gramnegativas.¹⁵

La neutropenia también puede ser un componente de una enfermedad sistémica autoinmunitaria.¹⁶ Como ejemplo, la neutropenia es común en individuos con lupus eritematoso sistémico (LES); algunas series informan de que casi la mitad de los individuos con LES tienen neutropenia.¹⁷ La neutropenia asociada a LES es casi siempre moderada.

La neutropenia es menos prevalente en los pacientes con artritis reumatoide (AR), aunque un pequeño número de estos pueden desarrollar neutropenia profunda con proliferación de linfocitos grandes granulares (LGG), una forma de leucemia de LGG o síndrome de Felty.¹⁸

La neutropenia es el resultado de tres mecanismos básicos:

1. Producción de neutrófilos disminuida de la MO, causada por defectos congénitos; malignidades hematológicas que infiltran la MO; quimioterapia u otras drogas con toxicidad de la MO; o una deficiencia nutricional que dificulta la producción de los neutrófilos.
2. Fijación de los neutrófilos de la circulación en el endotelio vascular o en tejidos tales como el bazo, llamada «marginación», la cual puede ocurrir por esplenomegalia y/o hiperesplenismo.
3. Destrucción inmunitaria de los neutrófilos circulantes, que puede ser el resultado de una reacción a drogas o una alteración autoinmunitaria.

Esos mecanismos son importantes para distinguir si la causa de la neutropenia, con una MO con producción de neutrófilos adecuada, podría asociarse a un riesgo de infección.¹⁹

Principales causas de neutropenia

Las causas más comunes de neutropenia leve crónica en los adultos son las constitucionales (p. ej., neutropenia benigna étnica) y la neutropenia inducida por drogas o relacionada con drogas. Causas adicionales incluyen deficiencias nutricionales, alteraciones colagenovasculares, infecciones y alteraciones hematológicas (p. ej., mielodisplasia).

La neutropenia aguda grave en los adultos en ausencia de trombocitopenia y anemia concomitante es casi uniformemente debida a agranulocitosis inducida por drogas o toxinas.

Los trastornos que están asociados con la producción de neutrófilos disminuida por la MO (p. ej., síndromes congénitos de MO, deficiencias nutricionales, síndromes mielodisplásicos) tienden a ser asociados con un riesgo incrementado de infección, mientras que otros (p. ej., neutropenia étnica benigna [NEB], neutropenia inmunitaria) no lo están. Algunos síndromes congénitos pueden diagnosticarse en los adultos, esos son usualmente reconocidos durante la niñez debido a las infecciones asociadas y/o a los defectos concomitantes de los linfocitos.

Tipos de neutropenia

660

- **NEB:** es una neutropenia hereditaria que ocurre en individuos de la parte baja de África, así como en algunos otros grupos étnicos (p. ej., ciertos judíos sefardíes, en el este de la India, en yemeníes y en jordanos). La neutropenia es comúnmente leve. El RAN es superior a 1.200 células/μl, ocasionalmente menor de 1.000 células/μl.²⁰⁻²² La base genética para la NEB es un polimorfismo del gen de una quimiocina receptora del antígeno Duffy (DARC), el cual codifica para el antígeno Duffy, una quimiocina receptora expresada sobre la superficie de los eritrocitos.²¹⁻²³
- **Neutropenias congénitas:** típicamente se presentan durante la niñez. Incluyen el síndrome de Pearson, asociado con insuficiencia pancreática exógena (vacuolización de los precursores mieloides de la MO); el síndrome de Griscelli, asociado con albinismo y veces con cambios neurológicos; el síndrome de Barth, asociado con miocardiopatía; el síndrome de Cohen, asociado con retardo psicomotor, microcefalia, facies característica, lasitud e hipotonía articular, obesidad troncal, distrofia progresiva de retina y miopía; el síndrome de Hermansky-Pudlak de tipo II, asociado con albinismo oculocutáneo y defectos en las plaquetas; y la deficiencia de P14, asociada con albinismo parcial, estatura corta y deficiencia de células B y T citotóxicas.
- **Neutropenias adquiridas:** las siguientes formas de neutropenias se pueden presentar de una forma incidental en un paciente asintomático o en un momento de enfermedad aguda infecciosa o con síntomas por otras citopenias.
- **Neutropenia postinfecciosa:** puede ocurrir en el curso de una infección bacteriana, parasitaria, por *Rickettsia* o viral.
- **Neutropenia inducida por drogas:** típicamente ocurre en los 3 meses siguientes a haber iniciado el consumo de una nueva droga.
- **Neutropenia idiopática crónica:** puede desarrollarse en adultos y niños; es una alteración rara de causa desconocida, aunque se ha implicado algún mecanismo inmunitario. Es un diagnóstico de exclusión asociado con neutropenia grave, pero con un curso usualmente benigno.
- **Neutropenia autoinmunitaria:** puede ocurrir como una destrucción de neutrófilos aislada mediada por anticuerpos o como un componente de algún otro trastorno. Puede ser descubierta incidentalmente o durante la evaluación de otro trastorno asociado.^{24,25}
- **Neutropenia por deficiencias:** además de las deficiencias de vitamina B₁₂, puede haber neutropenia secundaria a deficiencia de cobre, que incluye un defecto congénito (enfermedad de Menkes), absorción deficiente e ingestión excesiva de zinc.¹⁹
- **Síndromes mielodisplásicos y malignidades hematológicas:** típicamente causan pancitopenia y pueden presentarse con síntomas de infección relacionados con otras citopenias. Una minoría de casos se presentan con neutropenia aislada.¹⁹
- **Aplasia medular:** típicamente se presenta con pancitopenia y puede presentarse con infección o síntomas relacionados con otras citopenias. La hemoglobinuria paroxística nocturna puede presentarse con neutropenia, y con síntomas y signos de anemia hemolítica intravascular prolongadamente.¹⁹
- **Neutropenia autoinmunitaria por anticuerpos anti-neutrófilos:** puede presentarse aislada o asociada con anemia hemolítica, trombocitopenia inmunitaria, LES, AR, síndrome de Sjögren, hepatitis activa crónica, hipogammaglobulinemia, disgammaglobulinemia (hiper-IgM), enfermedades linfoproliferativas, enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, mononucleosis infecciosa, Hodgkin y aplasia pura de la serie roja.
- **Síndrome de Felty:** está asociado con serotipo positivo para AR y esplenomegalia.
- **Neutropenia benigna crónica de la infancia:** se resuelve a la edad de 4 años en promedio. Es una neutropenia familiar benigna característica rara de algunas familias y de ciertos grupos raciales, notablemente en negros, y los que la padecen no son propensos a las infecciones.

- **Neutropenia cíclica:** es un trastorno que se inicia en la niñez, con herencia dominante asociada a neutropenia grave, fiebre, estomatitis y otras infecciones que ocurren cada 4 semanas en promedio.
- **Neutropenias hereditarias** (menos comunes): incluyen síndrome de Kostmann, síndrome de Shwachman-Diamond-Oski, síndrome de Chediak-Higashi, disgenesia reticular, disqueratosis congénita y síndrome de Gaucher.

Diagnóstico de la neutropenia

El abordaje diagnóstico difiere entre los niños y los adultos. En los adultos, las causas más probables son las infecciones, las drogas o las enfermedades adquiridas de la MO. En los niños, la causa más probable es la neutropenia inmunitaria. Las infecciones y las drogas son también frecuentes. Sin embargo, un abordaje ordenado debe ser requerido para detectar una enfermedad congénita.

La causa más común de neutropenia en los niños menores de 2 años es la neutropenia autoinmunitaria primaria; en los neonatos, la neutropenia aloinmunitaria neonatal, y en los niños con más edad, las infecciones y la reacción adversa a drogas. La leucemia linfoblástica debe sospecharse en niños menores de 5 años y las neutropenias congénitas se hacen presentes en los pocos meses de vida. Una pseudoneutropenia es sospechada en los niños asintomáticos. Las características claves para el diagnóstico de neutropenia son similares a las del adulto, a las que se agrega una historia familiar más enfática en relación con los parientes con neutropenia congénita. Asimismo, la exploración hepática es importante en los pacientes con hepatomegalia, por la sospecha de enfermedades por almacenamiento de glucógeno. Las manifestaciones clínicas de las enfermedades inflamatorias crónicas no son relevantes en los pacientes pediátricos.²⁶

LINFOCITOPENIA

Se llama «linfocitopenia» cuando el recuento total de linfocitos es menor de 1.500/dl, puede ser vista en infecciones agudas, hepatitis, gripe, tuberculosis, fiebre tifoidea, sepsis, insuficiencia cardíaca, pancreatitis, miastenia *gravis*, enteropatía con pérdida de proteínas, sarcoidosis, lesión térmica, uremia, aplasia medular, linfoma, carcinoma, lupus y otras enfermedades del colágeno; en pacientes tratados con esteroides, radiación, quimioterapia y globulina antilinfocito. En la actualidad, la causa más común de linfocitopenia crónica es la infección por HIV.

La **linfocitopenia grave crónica** (< 500 linfocitos/dl) está asociada tanto a infecciones oportunistas como a *Candida*, *Pneumocystis carinii*, citomegalovirus, herpes zóster, micoplasma, *Cryptosporidium* y toxoplasmosis, y

con una incrementada incidencia en neoplasias como linfoma, sarcoma de Kaposi, carcinomas gástrico y de piel. Las causas hereditarias de linfocitopenia incluyen aplasia de las células progenitoras linfopoyéticas, inmunodeficiencia combinada grave, ataxia telangiectasia, síndrome de Wiskott-Aldrich, inmunodeficiencia con timoma, hipoplasia pelo-cartílago y linfocitopenia idiopática CD4⁺. Además de la citometría hemática completa y el extendido de sangre periférica, son necesarios otros estudios de investigación, que incluyen la biopsia de MO; el aspirado de MO, sobre todo en los casos de neutropenia concomitante con anemia, trombocitopenia, linfadenopatía y esplenomegalia; los estudios citogenéticos; la serología para enfermedades del colágeno; VIH; anticuerpos antineutrófilos, e inmunoglobulinas.²⁷

RESUMEN

Los leucocitos son un grupo de células heterogéneo de la sangre que se encargan de la defensa del organismo. Esta defensa se logra con las formas inmunitarias, tanto la celular como la humoral.

Existen mecanismos reguladores finamente eslabonados desde su producción en los órganos hematopoyéticos, a partir de las células progenitoras hematopoyéticas, su diferenciación y proliferación, hasta su acción efectiva funcional. Con ello, estas células y sus productos se mantienen en una cantidad estable, suficiente para cumplir los mecanismos de defensa mínimos necesarios. Asimismo, en situaciones de estrés, estas células son fuertemente producidas de acuerdo con las situaciones demandantes.

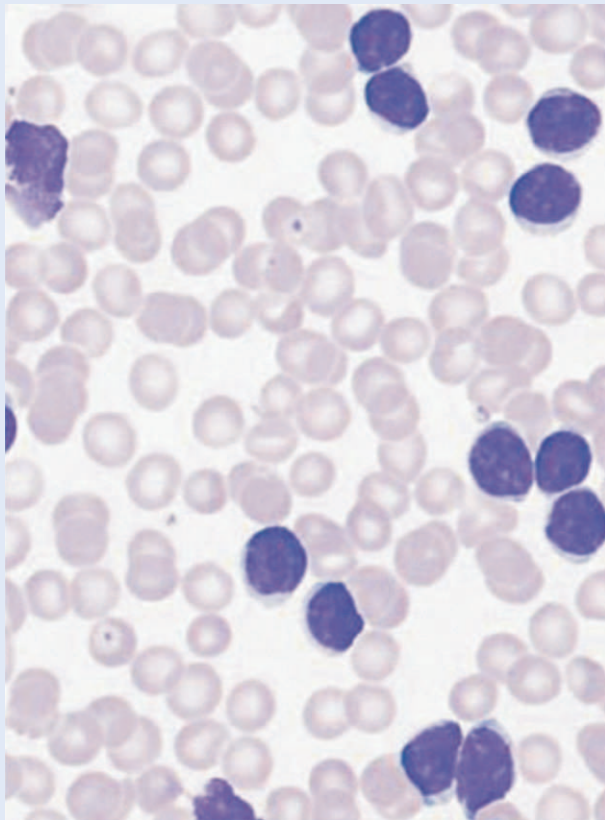
Los leucocitos se clasifican en granulocitos (neutrófilos, eosinófilos y basófilos), todos ellos multinucleados, y en leucocitos mononucleados (linfocitos y monocitos), que se caracterizan por tener un citoplasma basófilo y liso, con muy escasos gránulos (p. ej., linfocito granular). Los leucocitos están íntimamente conectados, a través de linfocinas e interleucinas y otras proteínas de señalización y receptores sobre la superficie de las células. Estas formas de comunicación son esenciales para que cumplan sus diferentes funciones.

Las enfermedades derivadas de los leucocitos son clasificadas de acuerdo con el número (cuantitativas: leucopenias y leucocitosis) o por defectos funcionales (cualitativas). La leucocitosis es un resultado de laboratorio frecuente; la presencia de blastos puede indicar la presencia de leucemia. La linfocitosis, cuando es polimórfica, se debe casi siempre a procesos reactivos, y, si es monomórfica, concierne a neoplasias mieloproliferativas. Las leucocitosis mielocíticas pueden ser de origen reactivo o subyacentes a malignidades mielocíticas.

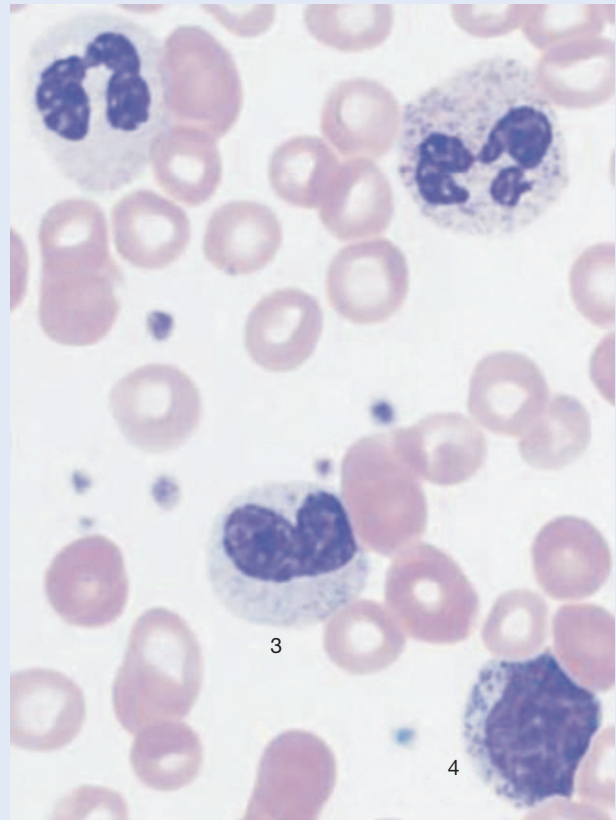
CASO CLÍNICO 1

Varón de 55 años de edad que acude a la consulta de hematología por presentar un recuento de leucocitos totales de $124.000/\text{mm}^3$. El paciente no manifiesta ninguna sintomatología, y el resultado fue sorprendente; pretendía adquirir un seguro de vida y ese fue el motivo de la realización de la citometría hemática. El examen físico muestra color de la piel y tegumentos normales, sin equimosis, ni petequias,

ni adenopatías palpables. Presenta una masa firme indolora 6 cm por debajo del reborde costal izquierdo, posteriormente el ultrasonido abdominal determinó esplenomegalia. El extendido de sangre periférica mostró 85% de linfocitos. Las plaquetas y la hemoglobina fueron normales. El aspirado de MO y la citometría de flujo definieron el diagnóstico de leucemia linfocítica crónica Zap-70, CD38⁺ (fig. 58-1).



A



B

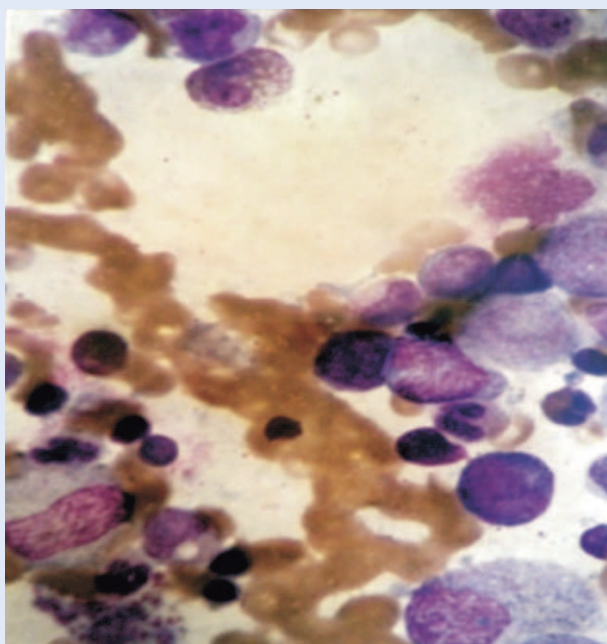
FIGURA 58-1

A. Extendido sanguíneo de un paciente con linfocitosis que sugiere leucemia linfocítica crónica. **B.** Extendido sanguíneo de un paciente con neutrofilia secundaria a un proceso infeccioso agudo bacteriano. 3, monocito; 4, monoblasto. (Por cortesía del Dr. Carlos Ron.)

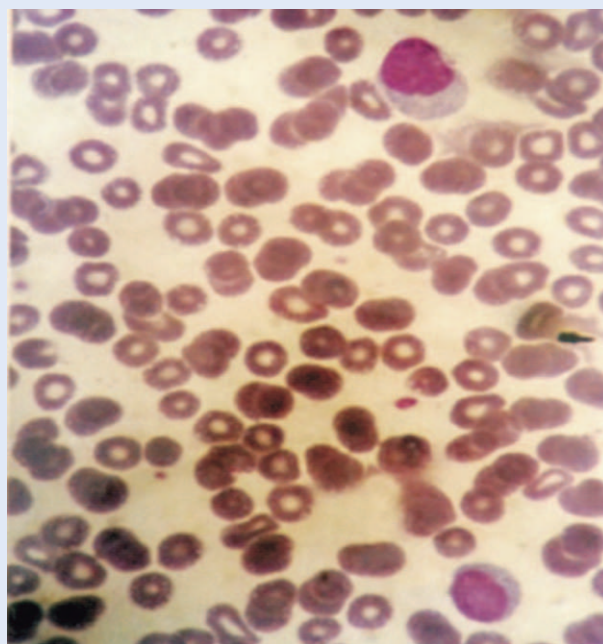
CASO CLÍNICO 2

Una niña de 2 años de edad, acompañada de su tía, acude al servicio de urgencias del hospital general de Tepic de la Secretaría de Salud. Ingresa con manifestaciones clínicas de fiebre alta (39,5 °C), dolor de garganta y tos. En la exploración física se observan pseudoalbinismo, nistagmo horizontal, estrabismo convergente, nasofaringe hiperémica, encías gruesas y edematosas con mal alineación de todas las piezas dentales. La citometría mostró leucocitos totales de $1.230/\text{mm}^3$. Las plaquetas y la hemoglobina son normales, el extendido de sangre periférica mostró predominio de linfocitos normales sin inclusiones citoplásmicas. Los neutrófilos están en un 12% sin anomalías morfológicas. El aspirado de MO puso de manifiesto neutropenia grave con detención de la maduración

a nivel de mielocitos y metamielocitos. La paciente fue tratada con factor estimulantes de colonias con buena respuesta, y se normalizó el recuento de leucocitos por encima de $5.000/\text{mm}^3$. Desde entonces, ha sido periódicamente tratada con antibióticos y factor estimulante de colonias porque presenta infecciones recurrentes del tracto respiratorio y digestivo. Cinco años después, dos hermanas, primas de la paciente con características fenotípicas similares (pseudoalbinismo, estrabismo convergente, nistagmo horizontal y neutropenia grave), son atendidas en el mismo hospital, una de las primas murió 3 años después por sepsis abdominal. En la actualidad la paciente tiene 21 años de edad, pero sufre de neumopatía crónica y fibrosis pulmonar, sin embargo, procreó una hija sana (fig. 58-2).



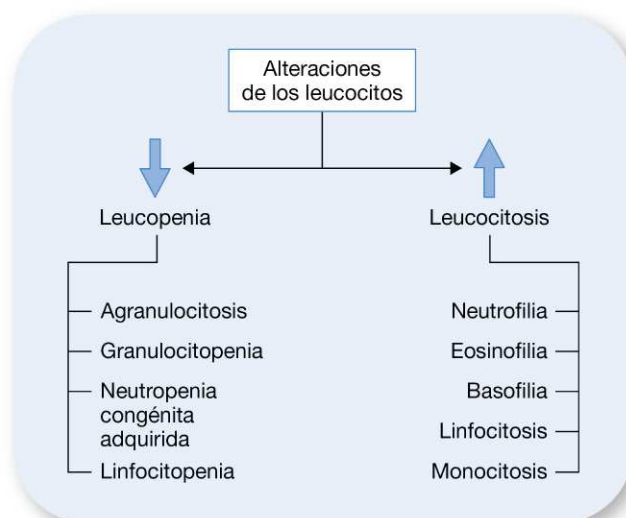
A



B

FIGURA 58-2

A. Extendido de médula ósea de una paciente en el que se observa la detención de la maduración de la serie granulocítica a nivel de los metamielocitos. **B.** Extendido de sangre periférica en el que se aprecia ausencia de neutrófilos segmentados. (Por cortesía del Dr. Carlos Ron.)



MAPA CONCEPTUAL

Alteraciones de los leucocitos.

Bibliografía

- Nagase H, Miyamasu M, Yamaguchi M, et al. Cytokine-mediated regulation of CXCR4 expression in human neutrophils. *J Leukoc Biol* 2002;71(4):711-7.
- Dinarelli CA, Mier JW. Lymphokines. *N. Engl J Med* 1987;317:940.
- Suratt BT, Petty JM, Young SK, et al. Role of the CXCR4/SDF-1 chemokine axis in circulating neutrophil homeostasis. *Blood* 2004;104(2):565-71.
- Clark SC, Kamen R. The human hematopoietic colony-stimulating factors. *Science* 1987;236(4806):1229-37.
- Suratt BT, Young SK, Lieber J, et al. Neutrophil maturation and activation determine anatomic site of clearance from circulation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001;281(4):L913-21.
- Boxer LA, Allen JM, Baehner RL. Diminished polymorphonuclear leukocyte adherence. Function dependent on release of cyclic AMP by endothelial cells after stimulation of beta-receptors by epinephrine. *J Clin Invest* 1980;66(2):268-74.
- Ho-Yen DO, Martin KW. The relationship between atypical lymphocytosis and serological tests in infectious mononucleosis. *J Infect* 1981;3(4):324-31.
- Valent P. Low blood counts: immune mediated, idiopathic, o myelodysplasia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012;2012:485.
- Coates TD, Mahoney DH, Boxer LA, Tirmauer JS. Approach to the patient with neutrophilia. *UpToDate* 2013.
- Miller ST, Sleeper LA, Pegelow CH, et al. Prediction of adverse outcomes in children with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2000;342(2):83-9.
- Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, et al. *Hematology: basic principles and practice*. Nueva York: Churchill Livingstone; 2008.
- Bellanné-Chantelot C, Clauin S, Leblanc T, et al. Mutaciones en la ELA2 gene correlate with more severe expression of neutropenia: a study of 81 patients from French Neutropenia Register. *Blood* 2004;103:4119.
- Ron-Guerrero CS. Neutropenia congénita asociada con estrabismo y nistagmus: nuevo síndrome ligado al cromosoma X. Estudio de una familia. *Rev Hematol Mex* 2012;13(2):58-64.
- Boxer LA. How to approach neutropenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012;2012:174-82.
- Kelly WN. *Textbook of Internal Medicine*. 6.ª ed. Filadelfia: Lippincott-Raven Publishers; 1997.
- Rezaei N, Farhoudi A, Pourpak Z, et al. Neutropenia in patients with primary antibody deficiency disorders. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2004;3:77.
- Akhtari M, Curtis B, Waller EK. Autoimmune neutropenia in adults. *Autoimmun Rev* 2009;9:62.
- Nossent JC, Swaak AJ. Prevalence and significance of haematological abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. *QJ Med* 1991;80:605.
- Bucknall RC, Davis P, Bacon PA, Jones JV. Neutropenia in rheumatoid arthritis: studies on possible contributing factors. *Ann Rheum Dis* 1982;41:242.
- Berliner N, Boxer LA, Drews RE, Tirmauer JS. Approach to the adult with unexplained neutropenia. *UpToDate* 2014.
- Hsieh MM, Tisdale JE, Rodgers GP, et al. Neutrophil count in African Americans: lowering the target cutoff to initiate or resume chemotherapy? *J Clin Oncol* 2010;28:1633.
- Nalls MA, Wilson JG, Patterson NJ, et al. Admixture mapping of white cell count: genetic locus responsible for lower white blood cell count in the Health ABC and Jackson Heart studies. *Am J Genet* 2008;82:81.
- Paz Z, Nail M, Ziv E. The genetic of benign neutropenia. *Isr Med Assoc J* 2011;13:625.
- Reich D, Nalls MA, Kao WH, et al. Reduced neutrophil count in people of African descent is due to a regulatory variant in the Duffy antigen receptor for chemokines gene. *PLoS Genet* 2009;5:e1000360.
- Bux J, Behrens G, Jaeger G, Welte K. Diagnosis and clinical course of autoimmune neutropenia in infancy: analysis of 240 cases. *Blood* 1998;91:181.
- Mariotti J, Caberlon S, Bertinato E, et al. Primary autoimmune neutropenia in adults: case report and review of the literature. *Transfusion* 2014;54:2906.
- Berliner N, Davids MS. Approach to the adult with lymphocytosis or lymphocytopenia. En: *UpToDate*; 2017. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-with-lymphocytosis-or-lymphocytopenia>. [consultado el 7 de agosto de 2017].

Alteraciones de la hemostasia

Ulises Jesús Roldán Trejo

INTRODUCCIÓN

La hemostasia es un sistema biológico en el que intervienen diferentes elementos tanto plasmáticos como celulares con la finalidad de taponar lesiones y mantener la sangre dentro de los vasos. También se considera un sistema de defensa de la vasculatura sanguínea de gran especialización, que ha permitido al hombre evolucionar y adaptarse a las diferentes condiciones y circunstancias, ejerciendo, por ejemplo, una función procoagulante para disminuir las hemorragias o activando sus efectos anticoagulantes para evitar la trombosis exagerada, dependiendo de las necesidades.^{1,2}

El sistema de hemostasia se divide en dos: el llamado «hemostasia primaria» (donde interactúan los vasos sanguíneos y las plaquetas) y el denominado «hemostasia secundaria» (factores de coagulación y elementos celulares).

La hemostasia implica la coagulación, las plaquetas y los vasos sanguíneos. Los mecanismos de esta pueden funcionar en procesos normales y patológicos.

Para el óptimo diagnóstico de los defectos de la hemostasia, es necesario estudiar al paciente con problemas hemorrágicos de manera integral, dando paso a la valiosa aportación de la historia clínica, pues nos da información valiosa para establecer el tipo de alteración que producen las manifestaciones hemorrágicas, además de permitirnos establecer aspectos de la investigación que nos permitirán conocer y valorar el mecanismo de la hemostasia.

CONCEPTO

La palabra «hemostasia» procede del griego *hemos*, que significa «sangre», y *estasis*, que significa «detener». Son, por tanto, los mecanismos que evitan el sangrado y sus sistemas de control.

BASES ANATOMOFISIOLÓGICAS

Vasos sanguíneos y endotelio

La pared de los vasos está formada por endotelio, el cual se considera el primer mecanismo hemostático

para evitar el sangrado en los capilares, las arterias, las arteriolas y las vénulas. Anatómicamente, las paredes de los vasos sanguíneos están organizadas en tres túnicas:³

1. Túnica íntima, que es la más interna.
2. Túnica media, que es la intermedia.
3. Túnica adventicia, que es la externa.

Las arterias se acompañan por un nervio y una o dos venas cubiertas por tejido conectivo, distribuyen sangre arterial a los lechos capilares, con una presión hidrostática relativamente baja; son arterias de muy poco calibre, tienen una luz relativamente angosta y paredes musculares gruesas. Las venas corren superficialmente por el tejido conjuntivo que recubre los músculos. Las células endoteliales de los vasos normalmente mueren de forma espontánea, provocando la presencia de una lesión en la que no se presenta sangrado debido a que, en la circulación, las plaquetas se adhieren y se pegan sellando el sitio de la lesión y evitando la salida de la sangre; además, otra de las funciones de las plaquetas es la liberación de factor de crecimiento endotelial, el cual permite que se selle creando nuevas células endoteliales, estas producen el factor de von Willebrand (vWf).

Plaquetas

Las plaquetas son células pequeñas anucleadas que miden una media de 2-4 μm de diámetro, con 0,6-1,3 μm de grosor, y poseen una carga negativa en la superficie. Su concentración normal en la sangre es de $150-450 \times 10^9/\text{l}$. Contienen componentes estructurales, metabólicos y de señalización propios de una célula nucleada, procedentes de la fragmentación del megacariocito. Se originan en la médula ósea a partir de la línea mieloide que da origen a las células megacarioblásticas, posteriormente, a los megacariocitos y, al final, a los restos del citoplasma del megacariocito denominado «plaqueta»; por ello se definen como células anucleadas, y su vida media es de 9-12 días, tiempo en el que atraviesan los vasos sanguíneos contribuyendo a la integridad endotelial. Las plaquetas tienen receptores en su superficie que les permiten interactuar con los diferentes receptores, y estos favorecerán

la activación plaquetaria, dando origen a la adhesión o agregación o a los mecanismos de formación de segundos mensajeros intraplaquetarios. Estas células circulan en la sangre de forma inactiva y, ante la presencia de un daño en la pared de los vasos, se activan y se adhieren a esta pared, segregando de los gránulos enzimas que interactúan con otras plaquetas y a su vez actúan en la activación del sistema de coagulación; tienen la capacidad de reaccionar de manera inmediata a la ruptura de un vaso sanguíneo, para formar un tapón plaquetario, mediante el proceso de adhesión y agregación plaquetaria, deteniendo la hemorragia. Estas células, junto con los leucocitos y eritrocitos, son parte de los elementos de la sangre, y además poseen elementos comunes a otras células (tabla 59-1).⁴ La dos caras de la membrana plasmática de las plaquetas tienen una distinta composición fosfolipídica; en las plaquetas, los lípidos son primariamente componentes de las membranas y están íntegramente involucrados en actividades biológicas plaquetarias tales como la manutención de la fluidez de la membrana, la producción de eicosanoides y la actividad pre coagulante. El 80% de los lípidos son fosfolípidos, de los cuales se han señalado cinco tipos: fosfatidilcolina (38%), fosfatidiletanolamina (27%), esfingomielina (17%), fosfatidilserina (10%) y fosfatidilinositol (5%). La importancia de la asimetría de los fosfolípidos está relacionada con sus tres actividades principales:⁵

1. Translocasa de aminofosfolípidos dependiente de ATP.
2. Flopasa dependiente de ATP.
3. Escramblasa de lípidos: la membrana plasmática dispone del mecanismo dependiente de Ca^{2+} , el cual mueve los fosfolípidos hacia dentro y hacia fuera, haciendo que en minutos se pierda la asimetría de los fosfolípidos de la membrana. La biogénesis y la manutención de la asimetría de los fosfolípidos es importante para mantener la homeostasis del organismo.

El papel de las plaquetas en la hemostasia primaria es fundamental para la participación activa con el endotelio

y los factores plasmáticos, los cuales permiten el equilibrio constante entre procoagulantes y factores inhibidores que mantienen la sangre fluida.⁶

Plaquetas y endotelio en la hemostasia

En la hemostasia participan la exposición al subendotelio, la vasoconstricción, la adhesión y activación plaquetaria, la agregación primaria, la liberación de factores, la agregación secundaria, la cohesión, el tapón plaquetario y la actividad procoagulante.⁵

En la agregación plaquetaria participa la integrina $\alpha IIb\beta 3$ (glucoproteína [GP] IIb-IIIa), la cual desempeña una función importante al unirse al fibrinógeno y el calcio, lo que permite la unión con otras plaquetas. Además, dentro de la plaqueta se desarrollan diferentes reacciones de liberación de gránulos que favorecen la agregación secundaria; existe un cambio en la estructura de forma discoide a una forma de pseudópodos, los cuales hacen que se incremente la superficie y haya un mayor contacto intraplaquetario, y, gracias a sus proteínas, se retraen consolidando el coágulo. Después de llevarse a cabo la agregación, las plaquetas centralizan sus gránulos por medio de sistemas contráctiles, ocasionando que los gránulos liberen su contenido a través de los sistemas caniculares abiertos, los cuales amplifican la reacción de agregación y generan que más plaquetas se incorporen a través de la integrina $\alpha IIb\beta 3$.⁶

La activación de las plaquetas y la coagulación son dos procesos interactivos y dependientes que determinan la generación de trombina (tablas 59-2 y 59-3).

Hemostasia secundaria

Este sistema se inicia con la transformación de una proteína soluble, el fibrinógeno, en una proteína insoluble: la fibrina, la cual forma una red que encierra componentes celulares como los eritrocitos y los leucocitos, entre otros, fortaleciendo la unión entre las plaquetas con el objetivo principal de impedir la salida de la sangre.

TABLA 59-1 Resumen de las plaquetas y sus componentes

Receptores	Integrantes	Características
Integrinas	$\alpha IIb\beta 3$ (GP IIb-IIIa) Receptor de vitronectina $\alpha\beta 3$ Tres moléculas de la familia $\beta 1$, receptor de: • Colágeno $\alpha 2\beta 1$ (GP Ia-IIa) • Fibronectina $\alpha 5\beta 1$ (GP Ic-IIa) • Laminina $\alpha 6\beta 1$ (GP Ic-IIa)	Células anucleadas Forma discoide Miden 2-4 μm de diámetro y 0,6-1,3 μm de grosor Vida media de 9 días Tienen HLA-1 Tienen su propio sistema de antígeno (HPA)
Glucoproteínas de leucina	GP Ib (GP Ib α , GP Ib β), GP IX, GP V	Tienen grupo sanguíneo ABO
Selectinas P	Selectina P (CD-62)	
Inmunoglobulinas	GP VI	
Receptores ADP	P2Y1, P2Y12 y P2X1	
Receptores trombina	PAR-1 PAR-4	

TABLA 59-2 Fases de activación plaquetaria

Función plaquetaria	Acción
Adhesión	Las plaquetas se adhieren a las fibrillas de colágeno del subendotelio vascular Receptores de membrana: GP Ia y GP IIa (en endotelio) y GP Ib-IX (en la membrana plaquetaria) formando un puente con el factor de von Willebrand
Activación	La activación plaquetaria depende de la síntesis de tromboxano A ₂ y la prostaglandina I ₂ por la vía de la ciclooxigenasa
Secreción	En los gránulos densos δ y los gránulos α de las plaquetas existen sustancias que regulan la agregación y la activación de la coagulación: difosfato de adenosina, calcio, serotonina, factor de crecimiento obtenido de plaquetas, factor 4 plaquetario
Agregación	Formación del tapón plaquetario. Depende fundamentalmente del factor de von Willebrand y de otros factores estimulantes

Se compone de tres fases:

1. Formación de protrombina o activador de protrombina.
2. Formación de trombina.
3. Formación de fibrina.

Modelo celular

Dentro del modelo celular de la hemostasia hay tres fases: iniciación, amplificación y propagación.

En la fase de iniciación, el factor VIIa, unido al factor tisular (TF), activa el factor IX y el factor X; el factor Xa activa el factor II sobre la célula que expone el TF, a través de un complejo formado con el factor Va. Activando de forma mínima el IIa, que no es suficiente como para transformar el fibrinógeno en fibrina, la siguiente fase es la amplificación, en la que el factor IIa activa las plaquetas, liberando el contenido de los gránulos, que incluyen el factor V; una vez activado este último, se inicia la activación del factor XI y el vWf haciendo que se separe del transportador plasmático. Los cofactores activados se unen a las enzimas correspondientes para formar los complejos de activación tenasa y protrombinasa. Las moléculas de Xa y el complejo VIIa/TF son inhibidos en la vía del TF por su inhibidor. Dentro

de la fase de propagación, el factor IXa generado por el complejo VIIa/TF se une a las plaquetas activadas para activar el factor X. El factor Xa se unirá al factor Va para formar el complejo protrombinasa, que producirá mayor trombina cortando las uniones Arg 271 y Arg 230. Al cortar la unión Arg 271, se produce un compuesto enzimático llamado «meizotrombina»; el fragmento 1.2, al cortarse, da como resultado la α-trombina. El papel más importante de la meizotrombina es estar en la activación de la proconvertina, o factor VII, al unirse a la trombomodulina endotelial. Al cortarse la Arg 230, libera el fragmento 1.2 y un intermediario, la protrombina. Al cortarse los puentes de disulfuro se forman la α-trombina de cadena doble ([cuadro 59-1](#)). La trombina debe fragmentar partes de las cadenas de fibrinopéptidos A por su alta densidad de carga, que evita la polimerización de las moléculas, y parte de las cadenas de fibrinopéptidos B con la finalidad de transformar en insoluble la molécula de fibrinógeno. Cuando la trombina se elimina, se produce la formación de los polímeros de fibrina que crecen longitudinal y transversalmente. Cuando está polimerizada, la fibrina se activa por la trombina, que, junto con el factor XIIIa en presencia de iones de Ca, genera una actividad de transglutaminasa que cataliza la formación de uniones peptídicas entre aminoácidos de lisina y glutamina

667

TABLA 59-3 Factores de coagulación

Factor	Sinónimo
I	Fibrinógeno
II	Protrombina
III	Tromboplastina, extracto tisular, trombocinasa
IV	Calcio
V	Factor lábil, proacelerina, globina aceleradora del plasma
VII	Factor estable, proconvertina, protrombina del suero, autoproto trombina I
VIII	Factor antihemofílico A, globina antihemofílica, cofactor plaquetario II
IX	Factor antihemofílico B, factor de Christmas, cofactor plaquetario II, autoproto trombina II
X	Autoproto trombina III
XI	Factor antihemofílico C
XII	Factor de Hageman, factor de contacto, factor superficial, factor promotor del coágulo
XIII	Factor estabilizador de la fibrina
Cinínogeno de alto peso molecular	Factor de Fitzgerald
Precalicleína	Factor de Fletcher
Calicleína	

CUADRO 59-1 ACCIONES DE LA TROMBINA

Agonista muy potente para las plaquetas
Enzima central de la hemostasia
Actúa sobre los receptores PAR activándolos
Activa el TAFI (inhibidor de la fibrinólisis activada por trombina)
Activa la PC uniéndose a la trombosmodulina ubicada en la superficie endotelial
Activa los factores VIII y V
Transforma el fibrinógeno en fibrina
Activa el factor XI asociado a la GP Ib de la plaqueta

CUADRO 59-2 ACTIVADORES DE LA PLASMINA

Activadores intrínsecos del factor XIIa, calicreínas, cininógenos (alto peso molecular)
Activador extrínseco: activador del plasminógeno tisular (t-PA), activador de plasminógeno tipo urocinasa de cadena simple (scu-PA)
Activadores exógenos: tratamientos trombolíticos: estreptocinasa, estafilocinasa, t-PA y activador de plasminógeno tipo urocinasa (u-PA) recombinante, y complejo activador estreptocinasa-plasminógeno anisóilado (APSAC)

de los monómeros de fibrina, dando lugar a grandes fibras de fibrina polimérica, lo que hace que sea más estable y resistente a la acción proteolítica de la plasmina. Además, el factor XIIIa une a la malla de fibrina proteínas como la trombospondina y la fibronectina, las cuales son proteínas adhesivas que unen el coágulo de fibrina al endotelio, y la α_2 -antiplasmina es inhibidor de la plasmina, dándole mayor resistencia al ataque proteolítico.^{5,6}

La plasmina que se produce por activación del plasminógeno da origen a la fibrinólisis, la cual es la encargada de eliminar la malla de fibrina formada como respuesta a algún estímulo procoagulante y de limitar el crecimiento del coágulo para evitar su crecimiento (cuadro 59-2). El factor XIIa y la plasmina catalizan la transformación de activador de plasminógeno tipo urocinasa de cadena simple (scu-PA) en activador de plasminógeno tipo urocinasa.

El plasminógeno se encuentra en circulación de forma libre y participa en la activación de la plasmina, la cual depende de la concentración plasmática de sus ligandos proteicos, como la histidina, la tetranectina y a la trombospondina.

La fibrinólisis es controlada por tres grupos de inhibidores:

1. Los inhibidores de la plasmina activan α_2 -antiplasmina, α_2 -macroglobulina y α_1 -antitripsina.
2. Los inhibidores del activador tisular del plasminógeno (t-PA): los inhibidores del t-PA (PAI-1 y PAI-2) actúan sobre él inhibiéndolo. El PAI-2 está presente solo en las mujeres embarazadas porque es sintetizado por el tejido placentario.
3. Los inhibidores que interfieren en la activación del plasminógeno: la glucoproteína rica en histidina, la lipoproteína (a) y el inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina (TAFI). Por este motivo, modulan la unión del plasminógeno a la fibrina y su activación por t-PA.

Estos no solo inhiben el factor Va y el factor VIIIa, disminuyendo la activación de trombina, sino que también favorecen la activación de la fibrinólisis, inhibiendo al PAI-1.

FISIOPATOLOGÍA

Los mecanismos fisiopatológicos de la hemostasia son de características mixtas, esto significa que cualquier afección de los órganos que participan en la hemostasia puede ocasionar trastornos hemorrágicos. Los trastornos de la hemostasia se dividen en primarios y secundarios.

La afección de la hemostasia primaria tiene que ver con defectos relacionados con los daños de los vasos sanguíneos, procesos infecciosos, reumatoideos, medicamentosos, las púrpuras, así como las trombopatías trombocitopénicas y las trombofilias.

Las púrpuras vasculares se dividen en primarias (simple) y secundarias (infecciosa, reumatoide, medicamentosa y otras).

Dentro de los trastornos están las trombopatías trombocitopénicas: se deben principalmente a la disminución en la producción medular de plaquetas, o a su destrucción excesiva, y son de etiología inmunitaria e infecciosa.¹

Alteraciones de la hemostasia secundaria

Se producen por defectos en los factores de coagulación, los cuales pueden deberse a la reducción de su síntesis, por síntesis anormal, aceleración del catabolismo o inhibición del mismo.

Pueden deberse a insuficiencia hepatocelular (falta de factor II, XIII), déficit de vitamina K (defecto en factores dependientes de K), consumo de factores (coagulación intravascular diseminada) (tabla 59-4).

Alteraciones funcionales de las plaquetas

- Adhesión:
 - Congénitas: el síndrome de Bernard-Soulier ocurre por un defecto en los receptores de la membrana Ib-IX de las plaquetas, este defecto evita que se fije el vWf. La enfermedad de von Willebrand (EvW) es una alteración congénita más frecuente del grupo principal tipo I; la tipo III es más grave y es de origen autosómico dominante.⁷⁻⁹
 - Adquiridas: uremia y EvW.

TABLA 59-4 Trastornos de los factores de coagulación

Déficit	Causas
Déficit de factor II (protrombina)	Trastorno adquirido o congénito que puede ser cualicuantitativo
Déficit de factor VIII	Hemofilia A, puede asociarse a déficit de G6PD y albinismo, hereditaria recesiva ligada a cromosoma X, afecta solamente a los hombres, las mujeres son portadoras, excepto las homocigóticas, puede tener una mutación o una transmisión silenciosa en varias generaciones
Déficit de factor IX	Hemofilia B, trastornos hemorrágicos
Déficit de factor XI	Hemofilia C, presenta tendencia hemorrágica
Déficit de factor XII	Trombosis, activa la fibrinólisis, no se asocia a hemorragias
Enfermedad de von Willebrand	Anormalidad cualicuantitativa de factor, es una combinación de hemostasia primaria a un trastorno de coagulación plasmática. Es una enfermedad hereditaria, autosómica dominante, afecta a ambos sexos y es grave en homocigóticos

- Agregación:
 - Congénitas: trombostenia de Glanzmann, el principal factor es el defecto el receptor de la glucoproteína IIb-IIIa que evita que las plaquetas se fijen en el fibrinógeno.
 - Adquiridas: fármacos y disproteinemias.
- Liberación:
 - Congénitas: albinismo oculocutáneo, Chédiak-Higashi se presenta por el defectuoso almacenamiento de los productos de las plaquetas
 - Adquiridas: mieloproliferativos, producidas por AAS y AINE.

Mecanismos fisiopatológicos de las trombofilias

Las trombofilias son trastornos que se desarrollan ante los defectos que ocurren en la formación y la activación de la trombina; esta posee una actividad anticoagulante de forma indirecta, que radica en la activación de la proteína C una vez que forma parte del complejo trombina-trombomodulina a nivel endotelial; esto permite que la proteína C activada (APC, *activated protein C*) se una con su cofactor proteína S y logre una unión efectiva en las zonas de clivaje del factor V activado produciendo una disminución de su actividad. La anticoagulación natural se completa con la antitrombina III, cuya función cobra importancia una vez que activa el factor Xa y la trombina, principalmente, aunque sus efectos también intervienen en los factores IXa, XIa y XIIa deteniendo la coagulación.^{10,11}

PROTEÍNA C

La proteína C es codificada por el gen *PROC1* en el cromosoma 2 (2q13,14), y se presentan mutaciones puntuales, por pérdidas e inserciones, que provocan una disminución en su función inhibitoria sobre el factor V y su capacidad de activarse tras su interacción con el complejo trombina-trombomodulina. Se describen dos tipos: el tipo 1 se relaciona con una producción de proteína normal, pero a niveles extremadamente bajos, al menos un 50% del valor normal, y el tipo 2, que da lugar a una proteína funcionalmente deficiente pero en cantidad normal, que

provoca en primera instancia que la activación inicial sea pobre y su unión al factor V deficiente provocando un estado de hipercoagulabilidad.¹²

PROTEÍNA S

Es una glucoproteína plasmática importante en la regulación de la generación *in vivo* de la trombina. Se codifica en el cromosoma 3 por el gen *PRSO1*, presenta tres tipos de mutación: el tipo 1 con cantidades casi indetectables de proteína, el tipo 2 con actividad disminuida y el tipo 3 con fracción libre y actividad deficiente, no se lleva a cabo su función de cofactor, y hace que la inhibición de factor V sea débil, provocando el estado protrombótico.^{12,13}

PROTEÍNA S HEERLEN

Se encuentra en aproximadamente el 0,5% de la población y es caracterizada por una sustitución de Ser por Pro en la posición 460. Este cambio resulta en la pérdida de la N-glucosilación vinculada a Asn 458 y ha sido asociada con el incremento del riesgo de tromboembolia venosa. El fenotipo clínico se relaciona en parte con el hecho de la sustitución Ser460Pro que resulta en una reducción de los niveles en el plasma de la proteína S. Además, la proteína S Heerlen demuestra reducir la actividad de cofactor en la inactivación de la APC del factor de coagulación IIIa.¹⁴ Los niveles bajos de proteína S libre pueden favorecer al compromiso y la adecuada función de la proteína C. En el plasma, el 60% de la proteína S forma parte de un complejo sistema regulador del complemento, mediante la unión a la proteína C4b (C4bBP). El incremento de los niveles plasmáticos de C4bBP como consecuencia de la reacción de fase aguda en enfermedades inflamatorias puede resultar en una relativa deficiencia de proteína S.¹⁵

ANTITROMBINA III

Es codificada por el gen *SERPINC1* en el cromosoma 1 (1q25.1), y su mutación, por pérdida o inserciones, da lugar a reducción de su actividad efectiva como anticoagulante, se describen en el momento 250 mutaciones. Presenta tres tipos: el tipo 1 se caracteriza por la producción disminuida de antitrombina normal; el tipo 2 está dado por mutaciones debido a la sustitución de

aminoácidos en el sitio activo y da lugar a una serina proteasa poco funcional con cantidades normales en el plasma y con baja actividad asociada a heparina, y el tipo 3 se desarrolla por mutaciones en la zona de la unión a heparina, que hacen que los factores Xa y trombina mantengan su función procoagulante por desregulación, y el tratamiento con heparina no sea eficaz en cuadros tromboembólicos venosos.¹³

FACTOR V

Es parte del complejo protrombinasa, que permite, junto con el factor Xa, generar trombina; en su control efectivo se da gracias a la acción de la APC, que se da gracias a la unión en una de las tres zonas de clivaje que el factor presenta, que son: Arg 306, Arg 679 y Arg 506; se demuestra la importancia de la zona Arg 506 para la exposición y posterior unión de la APC a las zonas Arg 306 y 679 asociando la mutación puntual por sustitución de arginina por glutamina en la región 506 (ahora Arg506Gln) a la falta de susceptibilidad a la inactivación por APC, y ausencia de clivaje en las zonas 306 y 679 por ausencia de exposición, lo cual conlleva la presencia del factor V Leiden, que mantiene activo al factor VIII y la producción continua de trombina junto al factor Xa.^{7,15}

FACTOR II (PROTROMBINA)

La protrombina es activada por el complejo protrombinasa para la generación de trombina, promueve además la activación de los factores V y VIII. Poort (1996) describe la variación de la región 3' no traducible de la secuencia que codifica el gen de la protrombina, lo que conduce a la sustitución de adenina por guanina en el nucleótido 20210, dando lugar a la mutación del gen en su expresión final (*F2G20210A*), que promueve un aumento por ganancia de función en la producción del factor, por tanto, en la generación de trombina.¹³

Enfermedad de von Willebrand

Es un trastorno hemorrágico hereditario, el más común de los que se caracterizan por la disminución de vWF y formas anormales del vWF en la sangre. Su afección se debe al gen del cromosoma 12 (178 kb) que contiene 52 exones. La síntesis de la proteína se lleva en dos células en el endotelio vascular y megacariocito, esta proteína está

compuesta por 2.050 aminoácidos que se procesan en grandes polímeros. Cada una de estas subunidades tiene sitios de unión al colágeno (matriz subendotelial), al factor VIII y a las plaquetas (receptores GP Ib y GP IIb-IIIa). La primera función del vWF es unirse y estabilizar la proteína procoagulante del factor VIII. De esta forma, el factor VIII, que es una molécula lábil, cuando se une al vWF, se protege de la inactivación que pueden producirle factores activos como el factor Xa o la APC. Existe una variante de la EvW, el tipo Normandía, en la que hay una alteración en la unión del vWF con el factor VIII, produciendo un acortamiento significativo en la vida media del factor VIII y, así, una reducción de sus niveles plasmáticos, aun cuando los niveles de vWF estén normales. Se denomina «Normandía» ya que se identificó en un enfermo procedente de esa región francesa (norte de Francia)⁷ (tablas 59-5 y 59-6).

Enfermedades cualitativas de las plaquetas

Son un grupo de síndromes hemorrágicos que pueden ser atribuidos a anomalías de la función plaquetaria en presencia de recuentos plaquetarios normales.

SÍNDROME DE BERNARD-SOULIER

Es también llamado «distrofia trombocítica hemorrágica», es una enfermedad genética de herencia autosómica recesiva que afecta la coagulación debido a una deficiencia de la glucoproteína Ib, receptor para el vWF; el funcionamiento inadecuado del receptor provoca que las plaquetas no se adhieran a la pared del vaso sanguíneo lesionado del modo en que deberían hacerlo, de manera que es difícil que se forme el coágulo de la sangre normal. Existen tres tipos de alteraciones: tipo A (GP Ib-A), tipo B (GP Ib-B) y tipo C (GP Ib-IX).

Se caracteriza por trombocitopenia, macroplaquetas y disminución de la vida media de las plaquetas, así como un aumento del tiempo de sangrado. Este síndrome se asocia al déficit cuantitativo y cualitativo del complejo glucoproteico GP Ib-V-IX, produciendo la incapacidad de que las plaquetas se agreguen al sitio de la lesión endotelial.⁷

TROMBASTENIA DE GLANZMANN

La trombastenia es producida por la ausencia, reducción o disfunción del complejo receptor específico de

TABLA 59-5 Deficiencias del factor de von Willebrand (vWF)

Subtipo	Definición	Frecuencia	Herencia autosómica
Tipo 1	Deficiencia parcial cuantitativa del vWF	70-80%	Dominante
Tipo 2	Deficiencia cualitativa del vWF	—	—
2A	Disminución de la función del vWF asociada a ausencia de los multímeros de mayor tamaño de esta molécula	10-15%	Dominante Rara vez recesiva
2B	Aumento de la afinidad del vWF por la glucoproteína Ib plaquetaria	< 5%	Dominante
2M	Disminución de la función del vWF, sin ausencia de multímeros de mayor tamaño del vWF	Raro	Dominante
2N (Normandía)	Disminución de la afinidad del vWF por el factor VIII	Raro	Recesiva
Tipo 3	Deficiencia completa del vWF	1-5/10%	Recesiva

TABLA 59-6 Resumen de la enfermedad de von Willebrand

Trastorno	Etiología	Fisiopatología	Manifestación clínica	Recuento plaquetario	Tiempo de sangrado	TTPA	TP	Agregación plaquetaria
Enfermedad de von Willebrand	Herencia autosómica dominante	Inestabilidad del factor VIII por deficiencia del vWF	Hemorragias de mucosas Equimosis Hematomas Petequias	Normal	Prolongado	Normal o aumentado	Aumentado	Alterada

TP, tiempo de protrombina; TTPA, tiempo de tromboplastina parcial activado; vWF, factor de von Willebrand.

membrana. Las glucoproteínas IIb-IIIa (GP IIb-IIIa), de la superfamilia de las integrinas, se caracterizan por ser receptores de adhesión que reconocen una secuencia peptídica arginina-glicina-ácido aspártico en sus ligandos. El complejo glucoproteico IIb-IIIa experimenta cambios conformacionales para unirse al fibrinógeno a través de un ligando bivalente formando puentes de unión cuando las plaquetas son activadas.⁴

La trombastenia de Glanzmann es un defecto plaquetario congénito infrecuente, con una incidencia de uno por un millón, que se hereda de forma autosómica recesiva, está asociada a la consanguineidad y presenta un recuento plaquetario normal, ausencia absoluta o parcial de la retracción del coágulo, defectos en la agregación plaquetaria inducidos por agonistas: difosfato de adenosina, colágeno, ácido araquidónico y trombina, agregación con ristocetina normal y tiempo de sangría normal o aumentado. Se presenta clínicamente como una hemorragia puntiforme generalmente localizada en la mitad inferior del cuerpo, hemorragias nasales y de encías, períodos menstruales anormales, equimosis subcutáneas musculares u osteoarticulares que producen tumoraciones.⁴ La formación de agregados que constituyen el tapón hemostático está inhibida.

RESUMEN

La hemostasia es un sistema biológico en el que intervienen diferentes elementos tanto plasmáticos como celulares con la finalidad de taponar lesiones y mantener la sangre dentro de los vasos. También se considera un sistema de defensa de la vasculatura sanguínea de gran especialización, que ha permitido al hombre evolucionar y adaptarse a las diferentes condiciones y circunstancias, ejerciendo, por ejemplo, una función procoagulante para disminuir las hemorragias o activando sus efectos anticoagulantes para evitar la trombosis exagerada, dependiendo de las necesidades. El sistema de hemostasia se divide en dos: hemostasia primaria (donde interactúan los vasos sanguíneos y las plaquetas) y hemostasia secundaria (factores de coagulación y elementos celulares).

La hemostasia implica la coagulación, las plaquetas y los vasos sanguíneos. Los mecanismos de esta pueden funcionar en procesos normales y patológicos.

Los mecanismos fisiopatológicos de la hemostasia son de características mixtas, esto significa que cualquier afección de los órganos que participan en la hemostasia

puede ocasionar trastornos hemorrágicos. Los trastornos de la hemostasia se dividen en primarios y secundarios.

La afectación de la hemostasia primaria tiene que ver con defectos relacionados con los daños de los vasos sanguíneos, procesos infecciosos, reumatoideos, medicamentosos, las púrpuras, así como las trombopatías trombocitopénicas y las trombofilias.

Las púrpuras vasculares se dividen en primarias (simple) y secundarias (infecciosa, reumatoide, medicamentosa y otras). Dentro de los trastornos, están las trombopatías trombocitopénicas, que se deben principalmente a la disminución de la producción medular de plaquetas, o a su destrucción excesiva, y son de etiología inmunitaria e infecciosa.

Alteraciones de la hemostasia secundaria: defectos en los factores de coagulación, los cuales se pueden deber a la reducción de su síntesis, por síntesis anormal, la aceleración del catabolismo o la inhibición del mismo. Estos se pueden deber a insuficiencia hepatocelular (falta de factor II, XIII), déficit de vitamina K (defecto en factores dependientes de K) o consumo de factores (coagulación intravascular diseminada).

CASO CLÍNICO

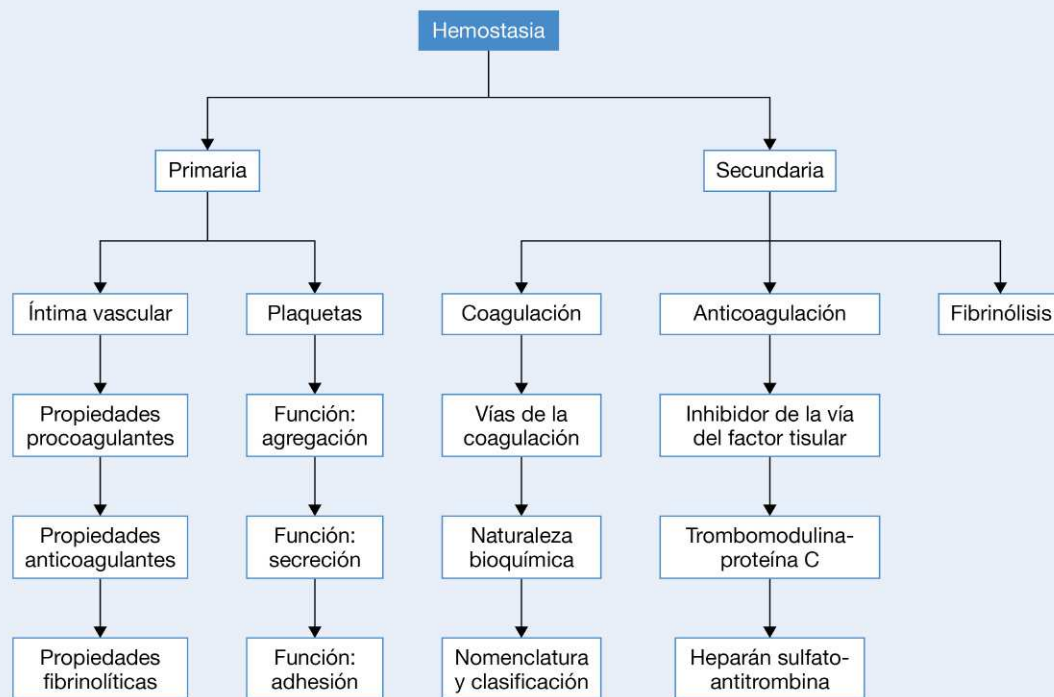
El siguiente caso clínico expone una de las patologías más frecuentes dentro de los síndromes hemorrágicos, que esencialmente son mal diagnosticados por la falta de un estudio adecuado; la mayoría de los casos relacionados con la EvW se diagnostican de forma accidental.

Mujer de 25 años, con antecedentes de amigdalitis crónica, antecedentes heredo-familiares de leucemia granulocítica crónica por parte del padre; asintomática hasta la edad de 12 años, comenzó con epistaxis frecuentes y sangrado digestivo bajo en al menos tres ocasiones. A esa misma edad y dados los antecedentes de diátesis hemorrágica, se le realizó un estudio hematológico en la evaluación preoperatoria de la amigdalectomía.

Se realizaron los siguientes estudios de laboratorio: tiempo de tromboplastina parcial activado, 48,2 s (valores de referencia [VR], 25-39); factor VIII, actividad de la proteína C, 50% (VR, 57-122); estimación de la concentración del vWF en plasma (vWF:Ag), 37% (VR, 50-146), y cofactor de ristocetina, 37% (VR, 50-172).

Se llegó al diagnóstico de enfermedad de von Willebrand.

Previamente y durante la amigdalectomía, se le indicó el crioprecipitado, con lo que la paciente evolucionó sin complicaciones.



672 MAPA CONCEPTUAL

Alteraciones de la hemostasia.

Bibliografía

- Martínez Murillo C. Enfermedad tromboembólica venosa. México, D. F.: Health Business Group; 2009.
- Martínez-Murillo C. Hemostasia y trombosis. México, D. F.: Health Business Group; 2009.
- Kumar V, Abbas A, Aster J, eds. Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional. 9.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2015.
- Carrillo-Farga J. Hematología. Casos clínicos. México, D. F.: Interamericana; 1994.
- Quinn M, Fitzgerald D. Platelet function. Totowa: Humana Press; 2005.
- Sarode R. Platelet disorders. Filadelfia: Saunders; 2007.
- Mariani G, Bernardi F. Factor VII Deficiency. Semin Thromb Hemost 2009;35(4):400-6.
- Kostopanagiotou G, Siafaka I, Sikiotis C, Smyrniotis V. Anesthetic and perioperative management of a patient with Bernard-Soulier syndrome. Journal of Clinical Anesthesia 2004;16(6):458-60.
- Kunishima S, Imai T, Kobayashi R, Kato M, Ogawa S, Saito H. Bernard-Soulier syndrome caused by a hemizygous GPIIb β mutation and 22q11. 2 deletion. Pediatrics International 2013;55(4):434-7.
- Berndt M, Andrews R. Bernard-Soulier syndrome. Haematologica 2011;96(3):355-9.
- Pabinger I. Mortality and inherited thrombophilia: results from the European Prospective Cohort on Thrombophilia. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2012;10:217-22. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1538-7836.2011.04573.x/pdf> [consultado el 8 de agosto de 2014].
- Burnett B. Managing of Venous Thromboembolism. Primary Care: Clinics in Office Practice 2013;40:73-90. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0095454312001005> [consultado el 11 de agosto de 2014].
- Lauc G, Essafi A, Huffman J, et al. Genomics Meets Glycomics-The First GWAS Study of Human N-Glycome Identifies HNF1 α as a Master Regulator of Plasma Protein Fucosylation. PLoS Genetics 2010;6(12):e1001256.
- Ohtsubo K, Marth J. Glycosylation in Cellular Mechanisms of Health and Disease. Cell 2006;126(5):855-67.
- Weerapana E. Asparagine-linked protein glycosylation: from eukaryotic to prokaryotic systems. Glycobiology 2006;16(6): 91R-101R.

SECCIÓN

VIII

Trastornos endocrinos, del metabolismo y de la nutrición

Página deliberadamente en blanco

Obesidad y sobrepeso

Andrés Bedoya Ossa

INTRODUCCIÓN

De acuerdo con los datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la obesidad ha duplicado su prevalencia a nivel mundial desde 1980 y representa, para 2008, la quinta causa de muertes globales, consolidándose como la responsable de cerca de la mitad de la carga de diabetes, la cuarta parte de la carga de enfermedad isquémica del corazón y con un peso variable en distintos tipos de cáncer.¹

Según la sospecha que se tenga acerca de su etiología, la obesidad se clasifica como obesidad monogénica, obesidad sindrómica y obesidad poligénica. La obesidad monogénica es un tipo de obesidad autosómica que se relaciona con alteraciones genéticas que afectan la regulación de la homeostasis de energía en todo el organismo, involucrando fundamentalmente la señalización vía leptina, lo que conlleva un aumento en el apetito y una disminución en la saciedad que resultan en obesidad. La obesidad sindrómica resulta —del mismo modo— de alteraciones genéticas, pero, en este caso, puede ser ligada al cromosoma X o autosómica, ya que se han implicado múltiples genes. Además de la obesidad, los individuos presentan retraso mental, anormalidades en el desarrollo de diferentes órganos, entre otras. Un ejemplo de obesidad sindrómica es aquella presentada en el síndrome de Prader-Willi. Por último, la obesidad poligénica es la forma más común de obesidad, que afecta a la población general y que resulta de la alteración del equilibrio entre factores sociales, ambientales y genéticos, que concluyen en un equilibrio de energía positivo prolongado que se almacena como tejido adiposo y produce la obesidad.^{2,3} Nos enfocaremos en la obesidad poligénica.

La obesidad se define como una enfermedad crónica,⁴ que se caracteriza por el aumento patológico de tejido adiposo en el organismo, producida por un desequilibrio entre el aporte calórico y el gasto energético.⁵ De acuerdo con su magnitud y su ubicación, determina los riesgos para la salud que limitan la expectativa y la calidad de vida.⁶

El parámetro oficialmente utilizado para definir el diagnóstico del espectro de obesidad y sobrepeso es el índice

de masa corporal (IMC), o índice de Quetelet, según el cual se considera sobrepeso un $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ y obesidad un $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$.⁷

CONCEPTO

La obesidad es un trastorno médico en el que se produce el almacenamiento de grasa excesiva en los tejidos, está estrechamente asociada con la disfunción metabólica, que es una causa importante de morbilidad y mortalidad en la mayoría de las sociedades.⁸

La etiología de la obesidad es multifactorial, esto quiere decir que su causa es la combinación de factores genéticos, determinantes conductuales y ambientales, que producen un aumento en el consumo de calorías, el tamaño de la porción, la ingesta de azúcar y carbohidratos refinados, lo que conlleva un desequilibrio energético entre la ingesta calórica y el gasto energético.^{9,10}

BASES ANATOMOFISIOLÓGICAS

El peso corporal en los seres humanos se debe mantener dentro de límites estrechos, pese a la alta variabilidad en la ingesta de alimentos, a través de una compleja red de circuitos neurohormonales que incluyen señales moleculares de origen periférico y central, de corto y de largo plazo, originadas en factores de tipo bioquímico, sensorial, mecánico y cognoscitivo.¹¹ La estabilidad en los almacenes corporales de energía evidencia la existencia de un sistema homeostático encargado de su control, que regula el mantenimiento del equilibrio energético y la conservación del peso corporal. Este equilibrio se presenta como resultado de una simple ecuación en la cual la ingesta calórica debe ser igual a la suma del gasto energético por el metabolismo basal, el efecto dinámico específico de los alimentos, y el gasto energético por la actividad física. El sistema nervioso central (SNC) se reconoce como el coordinador del comportamiento alimenticio en respuesta a la información recibida del medio interno y externo;^{4,12,13} solo cuando se vence la capacidad reguladora del equilibrio energético se producirá ganancia o pérdida de peso^{13,14} (fig. 60-1).

675

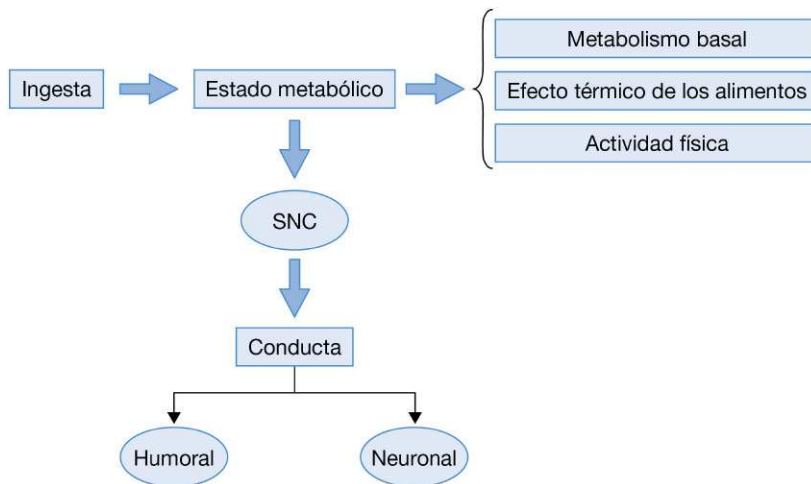


FIGURA 60-1

Esquema general del equilibrio energético.

676

Esta fina regulación no es estática, ya que el proceso ontogénico conlleva una alteración progresiva de este equilibrio. Se ha estimado que, cada década después de los 20 años, la tasa metabólica en reposo disminuye entre un 2 y un 3%, y que este porcentaje se debe en tres cuartas partes a la pérdida de músculo esquelético asociada al envejecimiento.¹⁵ Adicionalmente, se ha documentado una desensibilización que lleva a una menor respuesta a la testosterona, a las hormonas tiroideas y a la leptina.¹⁵ Este planteamiento concuerda perfectamente con los datos epidemiológicos que demuestran que el peso corporal y el IMC aumentan gradualmente a lo largo de la vida hasta aproximadamente los 60-70 años, al igual que lo hace la incidencia de la obesidad y de todas las alteraciones metabólicas asociadas.¹⁵ Esto se verifica, además, por los cambios en la distribución y en la composición corporal que se han asociado al envejecimiento, tales como una distribución de grasa en la que aumenta la grasa visceral y disminuye la grasa periférica.^{15,16}

El control de la alimentación y el equilibrio energético implica la participación de varios órganos y sistemas, incluyendo el tracto digestivo y las glándulas anexas, el tejido adiposo en todas sus variantes y el SNC con la participación tanto del hipotálamo como de la corteza y los órganos circunventriculares.¹⁷

Durante los períodos de ayuno, la actividad regulatoria de la ingesta está liderada por la presencia de grelina, producida en las células parecidas a X/A de la mucosa del *fundus* gástrico. Esta hormona, tras su acilación en el tercer residuo de serina por parte de la grelina-O-aciltransferasa (GOAT), estimula el receptor en las neuronas NPY y AgRP del núcleo arqueado (ARC) para producir los péptidos propios: neuropéptido Y (NPY) y péptido relacionado con agutí (AgRP), y un incremento en la actividad de la proteína cinasa activada por monofosfato de adenosina (AMPK *adenosine monophosphate-activated protein kinase*), estimulante de apetito y el descenso en el gasto energético, a largo plazo el estímulo sobre esta vía

genera la perpetuación del metabolismo ahorrador por el efecto inhibitorio de AgRP/NPY sobre las neuronas POMC/CART¹⁸⁻²⁰ (fig. 60-2).

La actividad de la grelina es, por tanto, orexígena, consolidándose como la única de este tipo originada en la periferia; se ha de destacar que la grelina no solo tiene efectos centrales, sino que también se comporta como un regulador negativo de la secreción de insulina y un inhibidor de la AMPK hepática, al contrario que su efecto sobre esta sustancia a nivel central.²¹

Los mensajes periféricos ante la ingesta incluyen señales de saciedad neurohumorales generadas por la producción de hormonas en las células mucosas del tracto gastrointestinal, como por el efecto mecánico de la distensión ante la ingesta que estimula receptores que envían señales aferentes vagales al núcleo del tracto solitario

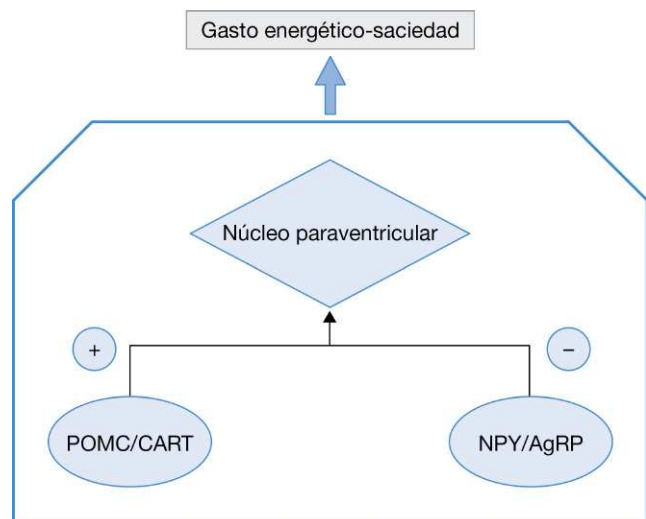


FIGURA 60-2

Aspectos básicos de la regulación central de la ingesta y el gasto energético.

(NTS).^{12,22} Entre las hormonas producidas se incluyen la colecistocinina (CKK), el péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), el péptido Y (PYY) y el péptido inhibidor gástrico (GIP), que se originan en el tracto gastrointestinal durante la ingesta y, por una parte, estimulan el nervio vago para generar una señal que alcanza el NTS en el tronco encefálico y, por otra, estimulan el hipotálamo como señales endocrinas que alcanzan el ARC y estimulan las neuronas productoras de proopiomelanocortina (POMC) y transcrito reverso de cocaína-anfetamina (CART), que actuarán sobre las neuronas anorexígenas del núcleo paraventricular (PVN) del hipotálamo para producir una respuesta en el control del metabolismo por vía autónoma; asimismo, se genera un estímulo sobre el núcleo supraóptico que permite sincronizar la conducta alimentaria y los ritmos circadianos.¹⁷

El control lo complementan las señales generadas por el tejido adiposo, la leptina, que actúa directamente en el ARC, inhibiendo a las neuronas AgRP y NPY, y estimula la actividad de la POMC y el CART.^{23,24}

La POMC actúa como precursora de la hormona estimulante de los melanocitos α (α -MSH), la cual es agonista de los receptores para melanocortina 3 (MC3R) y melanocortina 4 (MC4R) presentes en las neuronas anorexígenas del PVN. AgRP y NPY son los antagonistas de dichos receptores; NPY es la molécula más potente, pero AgRP tiene una actividad más prolongada.²¹ Tanto las neuronas ricas en POMC como las ricas en NPY/AgRP proyectan sus dendritas hacia otros núcleos del hipotálamo, particularmente al PVN, junto con aferencias del área lateral del hipotálamo, el núcleo ventromedial y el núcleo dorsomedial. La respuesta final hipotalámica ante la ingesta incluye incrementos en el tono simpático, la secreción de hormonas tiroideas que repercuten en el incremento en la producción de calor por parte del

tejido adiposo pardo, además de la disminución del tono parasimpático y del apetito.^{4,13,14,23,24}

El equilibrio energético depende tanto de la calidad y la cantidad de la ingesta como de la existencia de reservas calóricas para su utilización en el corto, mediano y largo plazo, esto se regula a través de señales ya mencionadas anteriormente.²⁵

La calidad de la ingesta afecta los niveles de producción de sustancias como GLP-1, PYY y oxintomodulina (OXM), las cuales tienen receptores en el nervio vago llevando la señal de ingesta hasta el NTS, el cual a su vez la propaga al ARC, además de la actividad directa de estas en el ARC, sitio que alcanzan a través del órgano circunventricular. La intensidad de la respuesta está mediada por la calidad de la ingesta en la medida en que los ácidos grasos son los más potentes estimulantes para la producción de estas tres sustancias en las células L intestinales. La señal se complementa con la acción de la insulina en el ARC, potenciada por la actividad incretina del GLP-1 y la OXM. Asimismo, la carga osmótica en el íleon estimula la producción de estas sustancias y la cantidad de la ingesta incrementa la producción de las incretinas¹⁷ (fig. 60-3).

El tejido adiposo juega un papel fundamental en la regulación del equilibrio energético: por una parte, el tejido adiposo blanco, que clásicamente se ha considerado como un elemento de reserva energética, se comporta como un órgano endocrino de funciones múltiples, y puede ser un tejido adiposo con predominio de actividad adiponectina, antiinflamatoria y antitrombótica, o convertirse en un tejido adiposo inflamatorio consolidando con el macrófago un inflammasoma procoagulante y aterogénico.²⁶ Por otra parte, el tejido adiposo pardo, que hasta hace pocos años se consideraba de

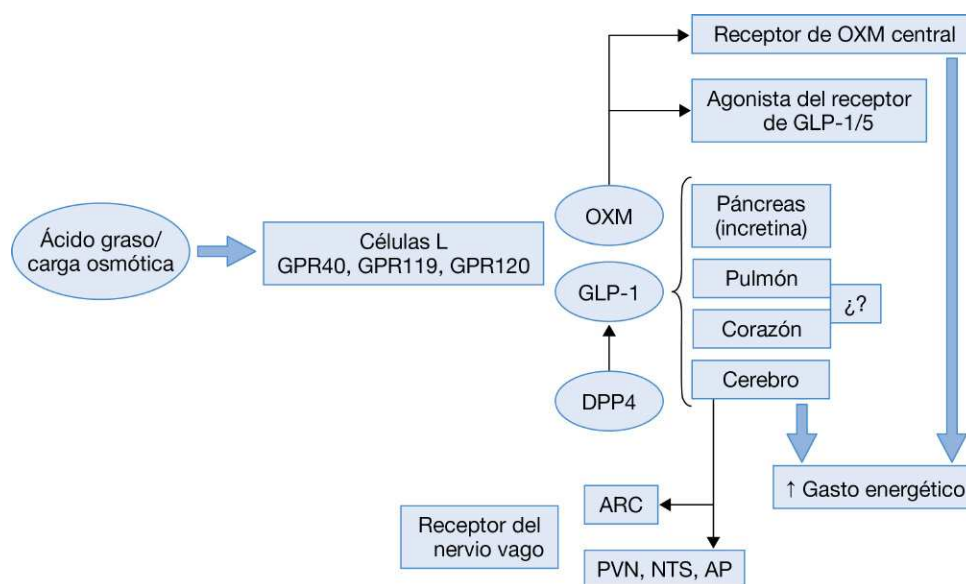


FIGURA 60-3

Regulación intestinal de la ingesta y el gasto energético.

poca importancia en el humano adulto, se encuentra como un elemento termogénico facultativo (presente en la grasa mediastínica y otras zonas torácicas) ante el estímulo de ácidos grasos, la hormona tiroidea o la noradrenalina, resultantes los dos últimos de la respuesta hipotalámica ante la ingesta.²⁷ Surge, adicionalmente, la evidencia reciente respecto al papel de la grasa parda o BRITE (*brown in white*) como células de tejido adiposo blanco con la capacidad facultativa de tornarse pardas e incrementar la actividad termogénica en respuesta a los mismos estímulos.²⁸

FISIOPATOLOGÍA

La obesidad es un trastorno médico en el que se produce el almacenamiento de grasa excesiva en los tejidos, está estrechamente asociado con la disfunción metabólica, que es una causa importante de morbilidad y mortalidad en la mayoría de las sociedades.²

La etiología de la obesidad poligénica es multifactorial: su causa es la combinación de factores genéticos, determinantes conductuales y ambientales, con un relativo alto consumo de calorías con relación al gasto energético.^{15,29}

Dentro de los condicionantes ambientales y conductuales debemos considerar que el estilo de vida occidental ha promovido un cambio de las actividades diarias hacia el sedentarismo,³⁰ en el que, además, la alimentación se ha visto transformada a lo largo de los últimos 100 años. Respecto a esto último, se evidencia una disminución progresiva del consumo de carbohidratos asociados a la fibra, que han sido reemplazados por carbohidratos refinados, y se encuentra una asociación positiva de este cambio dietario con la aparición de la pandemia de obesidad.³¹

Está claro que el tejido adiposo no es únicamente un tejido que almacena el exceso de calorías y de nutrientes en forma de grasa, sino que, además, es un tejido metabólicamente activo que produce una cantidad importante de adipocinas (moléculas producidas por los adipocitos, entre las que se incluyen las citocinas y las quimiocinas, entre otras) que contribuyen de forma crítica a la regulación de la ingesta y al equilibrio energético, así como, en casos patológicos, a estados aterogénicos.^{26,32-34} El componente visceral del tejido adiposo en los sujetos obesos se relaciona con un aumento en la producción y en la secreción de adipocinas proinflamatorias tales como la interleucina 6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral α (TNF- α , *tumor necrosis factor- α*) y el inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1) que llevan a un estado inflamatorio.³² Adicionalmente, se demostró la participación de la quimiocina proteína quimioatrayente de monocitos (MCP-1, *monocyte chemoattractant protein-1*), que se secreta en los adipocitos hipertrofiados^{26,34} probablemente por hipoxia celular, en el reclutamiento de macrófagos hacia el tejido adiposo desde el torrente sanguíneo.^{26,34} Estos macrófagos serán una importante

fuente de citocinas proinflamatorias.²⁶ Adicionalmente, la MCP-1, junto con los ácidos grasos saturados, induce la diferenciación clásica de estos macrófagos en macrófagos M1, que tienen actividad proinflamatoria con producción de TNF- α , IL-1 β e IL-6 (los macrófagos M2 tienen actividad antiinflamatoria con producción de IL-10). Este estado inflamatorio crónico lleva a una remodelación del tejido adiposo que ha sido comparada con la remodelación de los vasos en la aterogénesis.²⁶

Dentro de las alteraciones del control metabólico que llevan a la obesidad, un elemento clave es la hormona leptina producida en el tejido adiposo y que actúa sobre las células nerviosas ARC. La leptina es producida en proporción a la masa adiposa y, de este modo, informa al cerebro de la cantidad de grasa corporal. En el ARC del hipotálamo, la leptina induce la actividad de POMC/CART, cuyos efectos ya fueron discutidos en el apartado «Bases anatomofisiológicas».¹⁵ Estos circuitos neurales también regulan el gasto de energía por sus efectos sobre varias moléculas clave, que incluyen la activación directa o indirecta de proteínas de desacoplamiento y el receptor activado por proliferadores de peroxisomas γ (PPAR- γ) coactivador 1. Disfunciones relacionadas con el receptor de leptina (LepR) o mutaciones en el gen de la leptina están asociadas con la obesidad por la interrupción de estas vías.³⁵

Como ya se mencionó, otra adipocina fundamental para este círculo es la MCP-1, que es una de las principales quimiocinas que conducen la migración del monocito desde el torrente sanguíneo hacia el tejido adiposo para que el proceso mencionado anteriormente se dé.²⁵

Los diferentes tipos de obesidad androide (central) y ginecoide (periférica) se presentan de acuerdo con la localización de los depósitos de tejido adiposo; clásicamente, en los hombres se localiza en la parte superior del tronco e intraabdominal, y, en las mujeres, en la parte inferior del tronco y de manera subcutánea en las extremidades. La obesidad intraabdominal se asocia más frecuentemente con la enfermedad cardiovascular y el síndrome metabólico, razón por la cual el perímetro abdominal se ha consolidado como un marcador del riesgo cardiovascular.

Así, actualmente se acepta que la obesidad central es, además, un estado inflamatorio crónico de leve intensidad²⁵ cuya unidad funcional es principalmente el inflammasoma. Este está compuesto por los adipocitos hipertrofiados y por las células estromales (entre las que resaltamos el macrófago) del tejido adiposo de las personas obesas. En esta unidad funcional, adicionalmente, están los preadipocitos y células endoteliales que corresponderían a «retoños» de vasos sanguíneos.³³ En la obesidad, la cantidad de tejido adiposo aumenta debido a la hipertrofia y a la hiperplasia de adipocitos a partir de los preadipocitos.³³ Se logró demostrar que la adipogénesis está estrechamente relacionada con la angiogénesis, dado que asociados a los inflammasomas se encontraron «retoños vasculares» en los cuales, al ser

inhibida su formación por medio de la inhibición del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), se verificó la disminución de la masa de tejido adiposo.³³ Al parecer, en el inflammasoma hay producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) y de factor 1α inducible por la hipoxia (HIF- 1α , *hypoxia-inducible factor-1*), que llevan a un aumento en la producción del VEGF.³³ Estas moléculas inflamatorias se producirían debido al aumento en el tamaño del adipocito hipertrofiado, que aumenta la distancia que debe atravesar el oxígeno para llegar a su destino. Esta hipoxia estimularía, entre otras, la angiogénesis y la producción de otras adipocinas que desencadenan una cascada inflamatoria que atrae macrófagos y crea un círculo por retroalimentación positiva.³³ Debido a esto, se cree que los adipocitos hipertrofiados se asocian a la producción de una mayor cantidad de citocinas (adipocinas) proinflamatorias y una menor cantidad de adipocinas antiinflamatorias que en su estado normal.²⁶ Una adipocina fundamental son los ácidos grasos saturados liberados, pues estos actúan como patrones moleculares asociados a daño (DAMP, *damage-associated molecular patterns*) para el TLR4 de los macrófagos²⁶ (tipo de receptor de reconocimiento de patrones [PRR, *pattern recognition receptor*] que usualmente reconoce lipopolisacáridos bacterianos) o pueden activar una cinasa llamada «IKK»,³⁴ y, a través de estas vías, activan las reacciones intracelulares del factor nuclear κB (NF- κB), que culminarán en un aumento de producción de citocinas proinflamatorias.²⁶ Una de estas últimas será el TNF- α , que tiene receptor en el adipocito hipertrofiado y que allí activará las vías del NF- κB y del sistema MAP-cinasa, que, respectivamente, llevarán a un aumento en la producción de adipocinas proinflamatorias y a una lipólisis que finalizará con la liberación de ácidos grasos saturados.²⁶ De este modo se cierra el círculo vicioso que es el sustento para el estado inflamatorio crónico de leve intensidad que caracteriza a la obesidad. Adicionalmente, la liberación de ácidos grasos secundaria a la elevación general de estos en la obesidad lleva a un aumento intracelular de ácidos grasos libres y de metabolitos de los ácidos grasos, como el diacilglicerol (DAG), que activan proteínas cinasas que disminuyen la fosforilación de tirosina en el sustrato del receptor de insulina, contribuyendo a la resistencia a la insulina producida por la obesidad.

Sin embargo, no todo el tejido adiposo ha demostrado tener esta actividad. Recientemente se comprobó que existe un importante número de obesos (IMC > 30 kg/m²) que no presentan las alteraciones metabólicas y el estado inflamatorio crónico inducidos por el inflammasoma.³² Se han realizado diferentes estudios que demuestran que la actividad previamente descrita se relaciona fundamentalmente con el tejido adiposo visceral y no con el subcutáneo.^{3,32} El tejido adiposo subcutáneo presenta una actividad diferente principalmente en los macrófagos, que podrían presentar una diferenciación del tipo M2 y, de este modo, ser antiinflamatorios. Estos macrófagos presentan una mayor expresión de receptores

PPAR γ y β/δ , que podrían modular la respuesta inflamatoria al producir IL, como la IL-10, que equilibraría la balanza entre las citocinas antiinflamatorias y las proinflamatorias.²⁶ Esta hipótesis se basa en los hallazgos que demostraron como sujetos clasificados como obesos por el IMC tenían menos anormalidades metabólicas (aquellas estipuladas como criterios del síndrome metabólico) que otros obesos, principalmente, porque tenían más grasa subcutánea en el muslo y menos grasa visceral abdominal.³² Esta diferencia fundamental mostró tener repercusiones en el nivel del estado inflamatorio del sujeto.³²

Distintas series muestran asociaciones que oscilan entre el 25 y el 70% entre las variaciones en el peso corporal y los factores genéticos. Estudios familiares han demostrado de forma consistente que el IMC se encuentra altamente correlacionado entre los familiares de primer grado, y estudios de adopción han proporcionado evidencia de la contribución de la genética en el incremento del IMC.³⁶ Entre las mutaciones estudiadas, las mutaciones autosómicas recesivas como la afección del gen de la insulina, del receptor de la leptina (LEPR), de la carboxipeptidasa E, de la proteína orexigénica agutí, de la prohormona convertasa 1 (PC1; implicada en el procesamiento de la insulina y la POMC) y de la propia POMC llevan a la obesidad precoz. Estas mutaciones aparentemente conducen a manifestaciones fenotípicas adicionales, incluyendo insuficiencia suprarrenal (POMC), pelo rojo (POMC) y la reducción o la disfunción de la fertilidad (PC1, leptina y LepR). Otro gen muy estudiado por su potencial implicación en el desarrollo de la obesidad a edades tempranas es el gen FTO, ya que se lo considera inductor de la ganancia progresiva de peso en aquellos sujetos en los que se encuentra sobreexpresado. Generalmente, su expresión resulta mayor en las áreas hipotalámicas implicadas en el proceso de alimentación.^{36,37}

Finalmente, conociendo toda la influencia que tiene el tejido adiposo a través de su actividad endocrina, es comprensible que la obesidad esté asociada a diversas patologías.

La inflamación ha emergido como un poderoso factor predictor, y tal vez etiológico, de la enfermedad cardiovascular. La concentración elevada de proteína C reactiva (PCR), en la obesidad, se produce por la estimulación de la IL-6, citocina que estimula la producción de PCR en el hígado. A nivel renal, se ha observado la aparición de nefropatía asociada a obesidad, proceso fisiopatológico mediado por un estado inicial de hiperfiltración (probablemente asociado a alteraciones de la retroalimentación tubuloglomerular) y a la aparición de la podocitopatía subsecuente; además, la presencia de adipocinas como la leptina y el TGF- $\beta 1$ parece estar asociada con la presencia de glomeruloesclerosis.³⁸

La misma presencia de TGF- β contribuye a la generación de un estado de fibrosis intersticial miocárdica que puede estar relacionada con el desarrollo de miocardiopatía.³⁶

Los niveles altos de leptina, endotelina I y la presencia de estrés oxidativo se han asociado con el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda en pacientes con obesidad sin presencia de hipertensión arterial o diabetes mellitus.³⁹

RESUMEN

La obesidad es una enfermedad que se caracteriza por el aumento patológico de tejido adiposo en el organismo, debido a un desequilibrio en el elevado aporte calórico, la reducción del gasto energético o la combinación de ambos. Es el resultado de la interacción entre el genotipo y el ambiente, que implica factores sociales y conductuales, culturales, psicológicos, metabólicos, hormonales y genéticos.

Se acepta el IMC para determinar la prevalencia de obesidad y sobrepeso, se obtiene al dividir el peso en kilogramos entre la estatura en metros cuadrados; un IMC entre 25 y 29,9 kg/m² se considera sobrepeso, y por encima de 30 kg/m², obesidad. Sin embargo, es importante considerar la distribución corporal, el porcentaje de masa grasa y la distribución entre la grasa visceral y la periférica en el análisis de la situación fisiopatológica.

El peso corporal en los seres humanos se mantiene dentro de unos límites estrechos, mediante un sistema homeostático encargado de su control, que incluye un conjunto de mecanismos fisiológicos destinados a mantener la equivalencia entre la ingesta y el gasto energético durante un período determinado.

El SNC es el coordinador del comportamiento alimenticio, recibe información del estado de ingreso energético en que se encuentra el organismo y, en consecuencia, envía señales hacia diversos órganos y sistemas periféricos para lograr el equilibrio. El hipotálamo regula la

ingesta calórica a través de la modulación de la sensación de hambre y de saciedad en respuesta a las señales recibidas. Una de las principales sustancias involucradas en la regulación es la leptina, que se sintetiza en el tejido adiposo blanco y se libera en proporción al volumen de este tejido en el organismo; esta señal en el ARC del hipotálamo despliega una serie de procesos que inhiben la actividad de las neuronas productoras de AgRP y NPY, y estimulan la actividad de las neuronas POMC/CART, que generan actividad anorexígena e incrementan finalmente el metabolismo basal.

Solo cuando se vence la capacidad reguladora del equilibrio energético, se producirá la obesidad. Este desequilibrio energético conduce a un almacenamiento de energía en los adipocitos, que presentan hipertrofia e hiperplasia celular, y en el tejido adiposo blanco visceral desencadena la migración de macrófagos y su activación en fase M1 con la consecuente consolidación del inflammasoma y el desencadenamiento de la respuesta inflamatoria a través de la producción de adipocinas, ácidos grasos libres y mediadores inflamatorios.

Los diferentes tipos de obesidad androide y ginecoide (central y periférica) se presentan de acuerdo con la localización de los depósitos de tejido adiposo; en los hombres, su localización es típicamente en la parte superior del tronco e intraabdominal, en las mujeres, típicamente se presentan en la parte inferior del tronco y subcutánea en las extremidades. Es importante saber que la obesidad intraabdominal está más frecuentemente asociada con la enfermedad cardiovascular y las complicaciones presentes en la obesidad.

Es importante establecer desde el principio la perspectiva del problema del paciente con obesidad y la evaluación de las alteraciones vasculares, miocárdicas, ventilatorias y renales asociadas al cuadro.

680

CASO CLÍNICO

Mujer de 54 años, natural y procedente de Bogotá, de profesión comerciante independiente, con estudios hasta 11.º grado y de religión católica. Está casada y convive con su esposo y dos hijos. El motivo de consulta es el control tras la cirugía bariátrica.

Se trata de una paciente en postoperatorio tardío de cirugía bariátrica, en la que se le realizó derivación en Y de Roux y banda gástrica; la paciente refiere una pérdida progresiva de peso y buena adherencia a los complementos nutricionales, pero hay cierta falta de adherencia a la dieta, con ingestas más voluminosas de lo recomendado y, en ocasiones, ricas en carbohidratos simples; presenta episodios de frío intenso, diaforesis, náuseas y temblor fino distal tras estos tipos de ingesta. Por lo demás, refiere que hay una disminución global del apetito y que en los períodos en que tiene buena adherencia a la dieta está libre de síntomas y se siente con «más energía», durante los últimos 2 años presentaba astenia y adinamia progresivas.

Entre sus antecedentes personales destaca obesidad sin tratamiento desde hace 24 años, posterior a un segundo embarazo, hasta hace 3 meses cuando le fue realizada la cirugía referida en enfermedad actual. G2P2A0C0V2, menarquia a los 15 años, menopausia a los 50 años. Último parto hace 24 años.

Niega cualquier patología, alergias y cirugías previas a la cirugía bariátrica. Niega consumo de tabaco, exposición a biomasa y consumo de alcohol. También niega antecedentes familiares de interés.

Desde hace 2 años presentaba ronquido grave por la noche que cedió hace 1 mes, en ocasiones se despertaba con sensación de disnea y «palpitaciones». El esposo refiere que «dejaba de respirar por la noche». Dolor articular con características mecánicas en las rodillas bilateral, de 1 año de evolución, que la limita para bajar escaleras; se incrementa con la actividad física y cede con el reposo. Niega otra sintomatología. Peso previo a la cirugía: 120 kg.

En la exploración física se observa una paciente consciente, alerta, orientada en las tres esferas y colaboradora.

Signos vitales: presión arterial, 116/70 mmHg; frecuencia cardíaca, 78 latidos/min; frecuencia respiratoria, 18 respiraciones/min; saturación de oxígeno, 92%; fracción inspiratoria de oxígeno en el aire inspirado, 0,21%; temperatura, 36,8 °C; peso, 100 kg, y altura, 160 cm.

Cuello móvil corto, sin masas ni adenopatías, tiroides no palpable. Tórax sin alteraciones en la inspección, murmullo vesicular globalmente disminuido sin agregados. Ruidos cardíacos rítmicos sin soplos. Abdomen con abundante panículo adiposo, perímetro abdominal de 100 cm, no se palpan masas ni visceromegalias. Extremidades eutróficas sin edemas, rodillas con limitación del arco de movimiento por dolor con el roce articular bilateral, dolor en la palpación de la cara medial de las rodillas bilateral. Llenado capilar distal de 2 s.

Pruebas complementarias

- Radiografía de tórax anteroposterior y lateral: silueta cardiovascular normal, transparencia pulmonar conservada, sin lesiones pleurales, ángulos costodiafragmáticos conservados, diámetro de la arteria interlobular derecha de 16 mm.
- Ecocardiograma: válvulas normales, motilidad global y segmentaria conservada, Fracción de eyección del ventrículo izquierdo del 60%, disfunción diastólica por trastorno de la relajación. Sin hipertensión pulmonar.
- Electrocardiograma: ritmo sinusal, eje 15°, sin trastornos de la conducción, sin signos de isquemia o necrosis.
- Radiografía de rodillas comparativa: disminución asimétrica del espacio articular con disminución del espacio femorotibial medial bilateral, signos de esclerosis subcondral.
- Polisomnografía (previa a la cirugía): tiempo de latencia: 10 min, latencia a REM: 3 h, sueño REM: 10% del tiempo total del sueño (TST); índice de apnea/hipopnea > 55/h; índice de alteración respiratoria (IAR), 10, saturación de oxígeno inferior al 85% más del 70% de la noche, múltiples microdespertares, baja eficiencia de sueño.

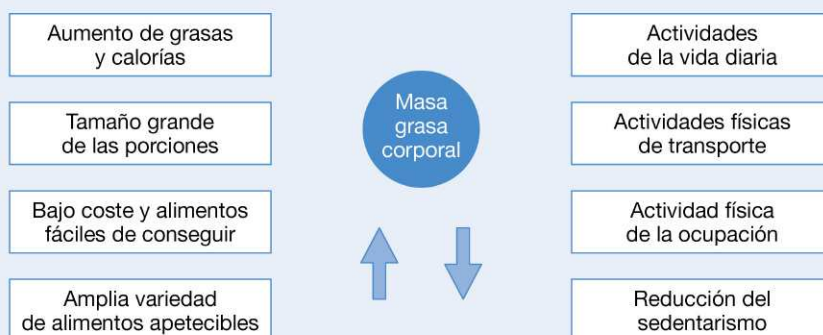
Análisis del caso

Se trata de una mujer de 54 años, con un IMC de 46,8 y datos de polisomnografía con síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño que consolidan obesidad mórbida. Se le realiza un procedimiento quirúrgico con resección del *fundus* gástrico limitando el volumen del estómago y generando una derivación que evita el paso de alimentos por el duodeno, de manera que el bolo pasa directamente al yeyuno distal.

En ese contexto, la paciente presenta una serie de cambios sintomáticos que se explican desde el proceso fisiopatológico de la obesidad visto de forma retrospectiva:

- Hay una disminución de la sensación de hambre, recordemos que se ha resecado gran parte de la cámara gástrica; al resecar el *fundus*, principal sitio de producción de la grelina, disminuimos la producción de la hormona 49, que se comporta como el principal orexígeno periférico y como un regulador negativo de la actividad POMC/CART. La consecuencia es la disminución de la sensación de hambre y la desinhibición de la vía POMC/CART. Este efecto se sostendrá los primeros meses de postoperatorio únicamente.
- Los síntomas que se presentan tras la ingesta de una carga elevada de carbohidratos se explican desde el incremento de la carga osmótica en la porción distal del intestino con la consecuente estimulación de las incretinas, anticuerpos monoclonales de ratón 49 contra GLP-1 (49 GLP-1), OXM, PYY, con la consecuente liberación de insulina y el descenso brusco de la glucemia, esta situación se denomina «*dumping*».
- Aparte del efecto *dumping*, la situación de incremento del estímulo de incretinas llevará a la activación de la vía POMC/CART con la consecuente estimulación del PVN, generando saciedad e incremento del gasto energético.
- La pérdida de peso, aunque tiene ahora un IMC de 39, tiene un efecto mecánico y fisiológico sobre la caja torácica y los tejidos blandos relacionados con la vía respiratoria superior que conlleva la mejoría clínica del síndrome de apnea e hipopnea obstructiva del sueño. Además, disminuye el efecto mecánico sobre la articulación de la rodilla, mejorando el dolor asociado a la artrosis.

681



MAPA CONCEPTUAL

Factores que incrementan o disminuyen la masa grasa corporal.

Bibliografía

1. WHO. Global status report on noncommunicable diseases 2010. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Ginebra: WHO; 2011.
2. Hernández-Jiménez S. Fisiopatología de la Obesidad. *Gac Méd Méx* 2004;140(2):27-32.
3. Emmanuela F. Inflammation as a Link between Obesity and Metabolic Syndrome. *J Nutr Metab* 2012;2012:476380.
4. Luckie A, Cortés VF, Ibarra MS. Obesidad: trascendencia y repercusión médico-social. *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas* 2009;14(4):191-201.
5. Hajer GR, van Haeften TW, Visseren FL. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur Heart J* 2008;29(24):2959-71.
6. Ferranti S, Mozaffarian D. The perfect Storm: Obesity, Adipocyte Dysfunction, and Metabolic Consequence. *Clin Chemistry* 2008;54(6):945-55.
7. Contreras-Leal E, Santiago-García J. Obesidad, síndrome metabólico y su impacto en las enfermedades cardiovasculares. *Rev Biomed* 2011;22(3):103-15.
8. Hernández-Jiménez S. Fisiopatología de la Obesidad. *Gac Méd Méx* 2004;140(Suppl. 2):27-32.
9. Ferranti S, Mozaffarian D. The Perfect Storm: Obesity, Adipocyte Dysfunction, and Metabolic Consequences. *Clin Chem* 2008;54(6):945-55.
10. McKenney LR, Short KD. Tipping the Balance: the Pathophysiology of Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus. *Surg Clin North Am* 2011;91(6):1139-48.
11. Álvarez Crespo M, González M, Gil Lozano M, Fontans Paz S, Román Pérez M, Vigo Gago E, et al. Las hormonas gastrointestinales en el control de la ingesta de alimentos. *Endocrinol Nutr* 2009;56(6):317-30.
12. Vázquez-Machado M, Ulate-Montero G. Revisión Regulación del peso corporal y del apetito. *Acta Méd Costarric* 2010;52(2):79-89.
13. Gonzales Hita M, Ambrosio Macías K, Sánchez Enríquez S. Regulación neuroendócrina del hambre, la saciedad y mantenimiento del balance energético. *Medigraphic* 2006;7(3):191-200.
14. Bellisle F, Drewnowski A, Harvey Anderson G, Westertep-Plantenga M, Martin CK. Sweetness, Satiation, and Satiety. *J Nutr* 2012;142(6):1149S-54S.
15. McKenney RL, Short DK. Tipping the Balance: the Pathophysiology of Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus. *Surg Clin* 2011;91(6):1139-48. vii.
16. Catenacci VA, Hill JO, Wyatt HR. The Obesity Epidemic. *Clin Chest Med* 2009;30(3):415-44. vii.
17. Cegla J. Gut-brain cross-talk in appetite regulation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2010;13:588-93.
18. Jeffery P. Endocrine impact of *Helicobacter pylori*: Focus on ghrelin and ghrelin o -acyltransferase. *World J Gastroenterol* 2011;17(10):1249-60.
19. Chun-Xia Y. Brain-gut-adipose-tissue communication pathways at a glance. *Disease Models and Mechanisms* 2012;5:583-7.
20. Boudina S. Diabetic cardiomyopathy. causes and effects. *Rev Endocr Metab Disord* 2010;11(1):31-9.
21. Scerif M. Ghrelin Regulation of AMPK in the Hypothalamus and Peripheral Tissues. *Ghrelin in Health and Disease Contemporary Endocrinology* 2012;10:91-110.
22. Ali AT, Crowther NJ. Factors predisposing to obesity: a review of the literatura. *JEMDSA* 2009;14(2):81-4.
23. Palou A, Bonet ML, Picó C, Rodríguez AM. Nutrigenómica y obesidad. *Rev Med Univ Navarra* 2004;8(2):36-48.
24. De Jonghe B. Melanocortin control of energy balance: evidence from rodent models. *Cell Mol Life Sci* 2011;68:2569-88.
25. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. American Heart Association; Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Obesity and Cardiovascular Disease: Pathophysiology, Evaluation, and Effect of Weight Loss: An Update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease From the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2006;113(6):898-918.
26. Itoh M. Adipose Tissue Remodeling as Homeostatic. Inflammation. *Int J Inflam* 2011;2011:720926.
27. Nedergaard J. Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;293:E444-52.
28. Rosenwald M. Bi-directional interconversion of brite and white adipocytes. *Nat Cell Biol* 2013;15:659-67.
29. Ferranti S, Mozaffarian D. The Perfect Storm: Obesity, Adipocyte Dysfunction, and Metabolic Consequences. *Clinical Chemistry* 2008;54(6):945-55.
30. Villareal D. Obesity in older adults: technical review and position statement of the American Society for Nutrition and NAASO. The Obesity Society. *Am J Clin Nutr* 2005;82:923-34.
31. Gross L. Increased consumption of refined carbohydrates and the epidemic of type 2 diabetes in the United States: an ecologic assessment. *Am J Clin Nutr* 2004;79:774-9.
32. Koster A. Body fat distribution and inflammation among obese older adults with and without metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18(12):2354-61.
33. Nishimura S. Adipogenesis in Obesity Requires Close Interplay Between Differentiating Adipocytes, Stromal Cells, and Blood Vessels. *Diabetes* 2007;56(6):1517-26.
34. Boden G. Obesity. Insulin Resistance and Free Fatty Acids. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011;18(2):139-43.
35. Myers M. Obesity and Leptin Resistance: Distinguishing Cause from Effect. *Trends Endocrinol Metab* 2010;21(11):643-51.
36. Labib M. The investigation and management of obesity. *J Clin Pathol* 2003;168(56):17-25.
37. Gonzales Jiménez E. Genes y obesidad: una relación de consecuencia. *Endocrinol Nutr* 2011;250:1-5.
38. Wolf G, Hamann A, Han DCh, Helmchen U, Thaiss F, Ziyadeh FN, et al. Leptin stimulates proliferation and TGF-beta expression in renal glomerular endothelial cells: potential role in glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1999;56:860-72.
39. Eguchi K, Boden-Albala B, Jin Z, Rundek T, Sacco RL, Homma S, et al. Association between diabetes mellitus and left ventricular hypertrophy in a multiethnic population. *Am J Cardiol* 2008;101(12):1787-91.

Síndrome metabólico

Raul A. Uribe Olivares

INTRODUCCIÓN

El síndrome metabólico —conocido también como «síndrome plurimetabólico», «síndrome de resistencia a la insulina» o «síndrome X»— es una entidad clínica controvertida que aparece, con amplias variaciones fenotípicas, en personas con una predisposición endógena, determinada genéticamente y condicionada por factores ambientales. Fue reconocido hace más de 80 años en la literatura médica y ha recibido diversas denominaciones a través del tiempo. Por otra parte, no se trata de una única enfermedad, sino de una asociación de problemas de salud que pueden aparecer de forma simultánea o secuencial en un mismo individuo, causados por la combinación de factores genéticos y ambientales asociados al estilo de vida en los que la resistencia a la insulina se considera el componente patogénico fundamental. La presencia de síndrome metabólico se relaciona con un incremento significativo del riesgo de diabetes, enfermedad coronaria y enfermedad cerebrovascular, y con una disminución en la supervivencia, en particular, por el incremento de unas cinco veces de la mortalidad cardiovascular.¹⁻⁶

CONCEPTO

Las definiciones del síndrome metabólico son confusas desde que se acuñara el término en 1999. Varios investigadores y organizaciones han propuesto definiciones diferentes. La propuesta de la Organización Mundial de la Salud (OMS), primera definición internacionalmente aceptada, considera que hay síndrome metabólico si existen los siguientes criterios: intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus de tipo 2 (DM2) o resistencia a la insulina, junto con dos o más de las siguientes alteraciones: hipertensión arterial, dislipidemia, obesidad central y microalbuminuria⁷ (tabla 61-1).

Por otra parte, el National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) presenta cambios respecto a prescindir de la resistencia a la insulina y conferir mayor importancia a la hipertrigliceridemia y la fracción de colesterol de lipoproteínas de alta

densidad (HDL). Sin embargo, a pesar de la disparidad de criterios y aún más de las controversias de su existencia como entidad, existe consenso de que su base fisiopatológica radica en la resistencia a la insulina.²

BASES ANATOMOFISIOLÓGICAS

El metabolismo energético incluye el anabolismo, el catabolismo y la interconversión entre moléculas orgánicas ricas en energía. El término «metabolismo» se refiere a todas las reacciones químicas que ocurren dentro de las células del cuerpo. Aquellas reacciones involucradas en la degradación, la síntesis y la transformación de las tres clases de moléculas orgánicas energéticas —proteínas, carbohidratos y grasas— son conocidas colectivamente como metabolismo intermedio o metabolismo energético^{8,9} (tabla 61-2).

Durante el proceso de digestión, grandes moléculas nutritivas (macromoléculas) son degradadas en unidades absorbibles más pequeñas de la siguiente manera: las proteínas son convertidas en aminoácidos; los carbohidratos complejos, en monosacáridos (principalmente glucosa), y los triglicéridos (grasas de la dieta), en monoglicéridos y ácidos grasos libres. Estas unidades absorbibles son transferidas de la luz del tracto digestivo hacia la sangre, ya sea directamente o por medio de la linfa.

Anabolismo y catabolismo

Las moléculas orgánicas son intercambiadas continuamente entre la sangre y las células del cuerpo. Las reacciones químicas en las que las moléculas orgánicas participan en las células se clasifican en dos procesos metabólicos: anabolismo y catabolismo. El anabolismo es la construcción o síntesis de macromoléculas orgánicas de mayor tamaño a partir de subunidades moleculares. Generalmente, las reacciones anabólicas requieren energía en forma de trifosfato de adenosina (ATP). Estas reacciones resultan ya sea en la manufactura de los materiales requeridos por la célula, como las proteínas celulares estructurales o productos de secreción, o

TABLA 61-1 Cinco criterios diferentes para definir el síndrome metabólico

Parámetro	NCEP ATP III, 2005*	IDF, 2006	EGIR, 1999	OMS, 1999	AACE, 2003
Obligatorio	—	Cintura H: ≥ 94 cm, M: ≥ 80 cm	Resistencia a la insulina	Resistencia a la insulina; Glucemia > 110 mg/dl o pp ≥ 140 mg/dl	Alto riesgo de resistencia a la insulina o IMC ≥ 25 kg/m ² o cintura H: ≥ 102 cm, M: ≥ 88 cm
Criterios	≥ 3 de los siguientes	≥ 2 de los siguientes	≥ 2 de los siguientes	≥ 2 de los siguientes	≥ 2 de los siguientes
Obesidad	Cintura H: ≥ 102 cm, M: ≥ 88 cm	—	Cintura H: ≥ 94 cm, M: ≥ 80 cm	Relación cadera/cintura H: $> 0,9$, M: $> 0,85$, o IMC ≥ 30 kg/m ²	—
HAS	$\geq 130/85$ mmHg o en tratamiento por HAS	$\geq 130/85$ mmHg o en tratamiento por HAS	$\geq 140/90$ mmHg o en tratamiento por HAS	$\geq 130/90$ mmHg	$\geq 130/85$ mmHg
Glucosa	≥ 100 mg/dl o en tratamiento por hiperglucemia	≥ 100 mg/dl o DM	110-125 mg/dl	—	≥ 110 mg/dl; pp ≥ 140 mg/dl
Colesterol de HDL	H: < 40 mg/dl, M: < 50 mg/dl	H: < 40 mg/dl, M: < 50 mg/dl	< 40 mg/dl	H: < 35 mg/dl, M: < 40 mg/dl	H: < 40 mg/dl, M: < 50 mg/dl
TG	≥ 150 mg/dl o en tratamiento	≥ 150 mg/dl o en tratamiento	≥ 180 mg/dl o en tratamiento	≥ 150 mg/dl o en tratamiento	≥ 150 mg/dl o en tratamiento

*Criterios más comúnmente aceptados para el síndrome metabólico (si hay tres de cinco criterios de riesgo).

AACE, American Association of Clinical Endocrinologists; EGIR, European Group for the Study of Insulin Resistance; H, hombres; HAS, hipertensión arterial sistémica; HDL, lipoproteínas de alta densidad; IDF, International Diabetes Federation; IMC, índice de masa corporal; M, mujeres; NCEP ATP III, National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III; pp, posprandial; TG, triglicéridos.

TABLA 61-2 Resumen de las reacciones del metabolismo energético

Proceso metabólico	Reacción	Consecuencia
Glucogénesis	Glucosa $\rightarrow$ glucógeno	$\downarrow$ Glucosa en la sangre
Glucogenólisis	Glucógeno $\rightarrow$ glucosa	$\uparrow$ Glucosa en la sangre
Gluconeogénesis	Aminoácidos $\rightarrow$ glucosa	$\uparrow$ Glucosa en la sangre
Síntesis de proteínas	Aminoácidos $\rightarrow$ proteína	$\downarrow$ Aminoácidos en la sangre
Degradación de proteínas	Proteína $\rightarrow$ aminoácidos	$\uparrow$ Aminoácidos en la sangre
Síntesis de grasas (lipogénesis o síntesis de triglicéridos)	Ácidos grasos y glicerol $\rightarrow$ triglicéridos	$\downarrow$ Ácidos grasos en la sangre
Degradación de las grasas (lipólisis o degradación de triglicéridos)	Triglicéridos $\rightarrow$ ácidos grasos y glicerol	$\uparrow$ Ácidos grasos en la sangre

en el almacenamiento del exceso de nutrientes ingeridos que no se requieren inmediatamente para la producción de energía o para formar bloques de construcción de las células. El almacenamiento se hace en forma de glucógeno (almacenamiento de glucosa) o en reservas de grasas. El catabolismo es el rompimiento o la degradación de grandes moléculas orgánicas ricas en energía dentro de las células. El catabolismo comprende dos niveles de degradación: 1) hidrólisis de grandes macromoléculas orgánicas en subunidades pequeñas, parecido al proceso de digestión, excepto en que las reacciones se llevan a cabo en los cuerpos celulares en lugar de en la luz del tracto digestivo (p. ej., liberación de glucosa por el

catabolismo del glucógeno almacenado), y 2) oxidación de subunidades pequeñas, como la glucosa, para ceder energía para la producción de ATP.⁸

Como una alternativa para producir energía, las subunidades orgánicas multipotenciales derivadas de la hidrólisis intracelular pueden ser liberadas a la sangre. Estas moléculas movilizadas de glucosa, ácidos grasos o aminoácidos pueden ser usadas cuando se requieran para la producción de energía o la síntesis celular en cualquier parte del cuerpo.^{1,8,9}

En un adulto, las tasas de anabolismo y catabolismo generalmente se encuentran en equilibrio, por lo que

el cuerpo del adulto permanece en un estado estable dinámico y parece que no cambia aun cuando las moléculas orgánicas que determinan su estructura y función se transforman continuamente. Durante el crecimiento, el anabolismo excede al catabolismo.

Interconversión de moléculas orgánicas

Además de ser capaz de resintetizar moléculas orgánicas catabolizadas otra vez al mismo tipo de moléculas, muchas células del cuerpo, especialmente las del hígado, pueden convertir gran parte de las moléculas orgánicas pequeñas en otros tipos (como, por ejemplo, transformar aminoácidos en glucosa o ácidos grasos). Debido a estas interconversiones, se puede proveer la nutrición adecuada mediante un amplio rango de moléculas presentes en distintos tipos de alimentos. Los nutrientes esenciales, como los aminoácidos y las vitaminas esenciales, no pueden formarse en el cuerpo por la conversión de otro tipo de molécula orgánica.^{8,9}

El destino principal de los carbohidratos y las grasas ingeridas es el catabolismo para ceder su energía. Los aminoácidos son usados predominantemente para la síntesis de proteínas, pero pueden utilizarse para suministrar energía después de ser convertidos en carbohidratos o grasas. Por lo tanto, las tres categorías de alimento se pueden usar como combustible y el exceso de cualquier alimento puede depositarse como combustible almacenado.^{1,8}

En un nivel superficial, el metabolismo energético parece relativamente simple: la cantidad de nutrientes en la dieta debe ser suficiente para satisfacer las necesidades del cuerpo para la producción de energía y la síntesis celular. Esta aparentemente simple relación es complicada por dos consideraciones importantes: 1) los nutrientes ingeridos en las comidas deben ser almacenados y después ser liberados entre comidas, y 2) el cerebro debe ser abastecido continuamente con glucosa.⁹

El combustible ingerido en la dieta es intermitente, no continuo. Como resultado, la energía excedente debe ser absorbida durante las comidas y almacenada para su uso en los períodos de ayuno entre comidas, cuando las fuentes de combustible metabólico de la dieta no están disponibles. A pesar de la ingesta discontinua de comida, la demanda energética de las células corporales siempre está presente y fluctuando. Es decir, la energía debe estar disponible de manera constante para el uso de las células, sin importar si se está en fase de ayuno o en fase absorptiva. La energía almacenada llena los espacios entre comidas. El almacenamiento de energía tiene tres formas:^{1,2,8,9}

1. El exceso de glucosa circulante se almacena en el hígado y el músculo como glucógeno, una molécula grande que consiste en moléculas de glucosa interconectadas. En los músculos se almacena

aproximadamente el doble de glucógeno que en el hígado. Debido a que el glucógeno es una reserva energética relativamente pequeña, menos de los requisitos energéticos de 1 día pueden ser almacenados de esta forma. Una vez que las reservas de glucógeno del hígado y los músculos se «llenan», la glucosa adicional se transforma en ácidos grasos y glicerol, que pueden usarse para sintetizar triglicéridos (glicerol con tres ácidos grasos unidos), principalmente en el tejido adiposo (grasa).

2. El exceso de ácidos grasos circulantes derivados de la ingestión de alimentos también se incorpora a los triglicéridos.
3. El exceso de aminoácidos circulantes no requeridos para la síntesis de proteínas no es almacenado como proteína extra, sino que se convierte en glucosa y ácidos grasos y, al final, termina siendo almacenado como triglicéridos.

Por lo tanto, el principal sitio de almacenamiento de energía para el exceso de nutrientes de las tres clases de alimentos es el tejido adiposo. Normalmente, se almacenan suficientes triglicéridos para proveer energía para 2 meses, más aún en una persona con sobrepeso. Consecuentemente, durante un período prolongado de ayuno, los ácidos grasos liberados del catabolismo de los triglicéridos funcionan como la fuente principal de energía para la mayoría de los tejidos. El catabolismo de los triglicéridos almacenados libera glicerol y ácidos grasos, pero, hablando cuantitativamente, los ácidos grasos son mucho más importantes. El catabolismo de la grasa almacenada provee el 90% de ácidos grasos y el 10% de glicerol. El glicerol (pero no los ácidos grasos) puede ser convertido en glucosa por el hígado y contribuir un poco a mantener la glucosa en la sangre durante el ayuno.^{8,9}

Como una tercera reserva energética, una cantidad sustancial de energía se almacena como proteínas estructurales, principalmente en el músculo, la masa proteica más abundante del cuerpo. La proteína no es la primera elección como fuente de energía, debido a que tiene otras funciones esenciales; en cambio, el glucógeno y las reservas de triglicéridos solo sirven como depósitos energéticos^{1,8,9} (tabla 61-3).

Los dos estados metabólicos funcionales —la fase absorptiva y la fase postabsorptiva— están relacionados con los ciclos de comida y ayuno, respectivamente.⁸

FASE ABSORTIVA

Después de una comida, los nutrientes ingeridos son absorbidos y entran en la sangre durante la fase absorptiva. Durante este tiempo, la glucosa es abundante y funciona como la fuente principal de energía. Muy pocos de los aminoácidos y grasas absorbidos se emplean para energía durante la fase absorptiva, porque la mayoría de las células utilizan glucosa cuando está

TABLA 61-3 Combustibles metabólicos almacenados en el cuerpo

Combustible metabólico	Forma circulante	Forma almacenada	Sitio principal de almacenamiento	%*	Capacidad de reserva	Papel
Carbohidratos	Glucosa	Glucógeno	Hígado, músculo	1% (1.500 cal)	Menos de la energía de 1 día	Principal fuente de energía, esencial para el cerebro
Grasas	Ácidos grasos libres	Triglicéridos	Tejido adiposo	77% (143.000 cal)	Cerca de 2 meses de energía	Principal reserva de energía, fuente de energía durante el ayuno
Proteínas	Aminoácidos	Proteínas corporales	Músculo	22% (41.000 cal)	La muerte sobreviene mucho antes de que se use su capacidad total debido al daño estructural y funcional	Fuente de glucosa para el cerebro durante el ayuno; último recurso para cumplir otras necesidades energéticas

*Porcentaje del contenido energético total en el cuerpo (y calorías [cal]).

disponible. Los nutrientes extra que no se usan inmediatamente para energía o reparaciones estructurales son canalizados al almacenamiento como glucógeno o triglicéridos.^{8,9}

FASE POSTABSORTIVA

Una comida promedio se absorbe en 4 h. Por lo tanto, en una dieta típica de tres comidas al día, no se absorben nutrientes en el tracto digestivo después de la mañana, por las tardes y durante la noche. Estos momentos constituyen la fase postabsortiva o de ayuno. Durante esta fase, las reservas energéticas endógenas son movilizadas para proveer energía, mientras que la gluconeogénesis y las reservas de glucosa mantienen los niveles de glucosa en la sangre en el nivel adecuado para nutrir al cerebro. La síntesis de proteínas y grasas disminuye. En cambio, las reservas de estas moléculas orgánicas son catabolizadas para la formación de glucosa y la producción de energía, respectivamente. La síntesis de carbohidratos ocurre

mediante la gluconeogénesis, pero el uso de la glucosa para energía se reduce mucho.^{8,9}

Obsérvese que la concentración sanguínea de los nutrientes no fluctúa marcadamente entre las fases absortiva y postabsortiva. Durante la fase absortiva, el exceso de nutrientes absorbidos se retira rápidamente de la sangre y se coloca en las reservas; durante la fase postabsortiva, estas reservas son catabolizadas para mantener las concentraciones sanguíneas a los niveles necesarios para cumplir las demandas energéticas de los tejidos (tabla 61-4).

Papel de los tejidos clave en los estados metabólicos

Durante estas fases metabólicas alternantes, varios tejidos juegan diferentes papeles, como resumimos aquí.^{3,8,9}

- El **hígado** juega un papel principal en el mantenimiento de los niveles normales de glucosa en la

TABLA 61-4 Comparación de las fases absortiva y postabsortiva

Combustible metabólico	Fase absortiva	Fase postabsortiva
Carbohidratos	Glucosa como fuente principal de energía Síntesis y almacenamiento de glucógeno	Degradación y agotamiento del glucógeno Se aparta y conserva la glucosa para su uso en el cerebro
Grasa	Exceso convertido y almacenado como triglicéridos Síntesis y almacenamiento de triglicéridos	Producción de glucosa nueva a través de gluconeogénesis Catabolismo de triglicéridos
Proteínas	Síntesis de proteína Exceso convertido y almacenado como triglicéridos	Los ácidos grasos proveen la principal fuente de energía en los tejidos no dependientes de glucosa Catabolismo de proteínas Aminoácidos utilizados para la gluconeogénesis

sangre. Almacena glucógeno cuando hay un exceso de glucosa disponible, libera glucosa a la sangre cuando se necesita y es el principal sitio para las interconversiones metabólicas, como la gluconeogénesis.

- El **tejido adiposo** funciona como el sitio principal de almacenamiento de energía y es importante en la regulación de los niveles de ácidos grasos en la sangre.
- El **músculo** es el sitio principal para el almacenamiento de aminoácidos y es el consumidor principal de energía.
- El **cerebro** normalmente puede usar solo glucosa como fuente de energía; sin embargo, no almacena glucógeno, haciendo obligatorio que se mantengan los niveles de glucosa en la sangre.

La ingesta excesiva de calorías acompañada de una vida sedentaria es un factor que promueve el crecimiento del tejido adiposo y la obesidad. En condiciones fisiológicas normales, el tejido adiposo libera diversas moléculas bioactivas, tales como leptina, adiponectina, interleucina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral α (TNF- α) e inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1). En condiciones patológicas de obesidad, ante la presencia de tejido adiposo disfuncional, se altera el equilibrio de estas moléculas, aumenta la liberación de leptina, IL-6 y TNF- α , y disminuye la adiponectina, situación que contribuye de manera importante al desarrollo de síndrome metabólico, dislipidemia y enfermedades cardiovasculares.^{10,11}

FISIOPATOLOGÍA

El exceso de tejido adiposo u obesidad se asocia con una serie de desajustes metabólicos, como la hipertrigliceridemia, la dislipidemia, la hipertensión, la resistencia a la insulina y el estado inflamatorio. En conjunto, este grupo de alteraciones se denomina «síndrome metabólico»^{4,11,12} (fig. 61-1).

A continuación, describiremos brevemente las principales alteraciones del síndrome metabólico, con la finalidad de que la información recabada nos ayude a entender cómo la obesidad conlleva la aparición de varias alteraciones, las cuales se encuentran estrechamente relacionadas con la resistencia a la insulina y el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (fig. 61-2).

Dislipidemias

El incremento de la grasa corporal aumenta la velocidad de lipólisis, lo que conduce a una mayor movilización y aumento de los niveles circulantes de ácidos grasos libres. Al parecer, este es el fenómeno primario que inicia localmente la resistencia a la insulina en el propio tejido adiposo. Al perderse el efecto antilipolítico de la insulina, la liberación de los ácidos grasos libres alcanza la circulación sistémica, afectando al músculo, al hígado

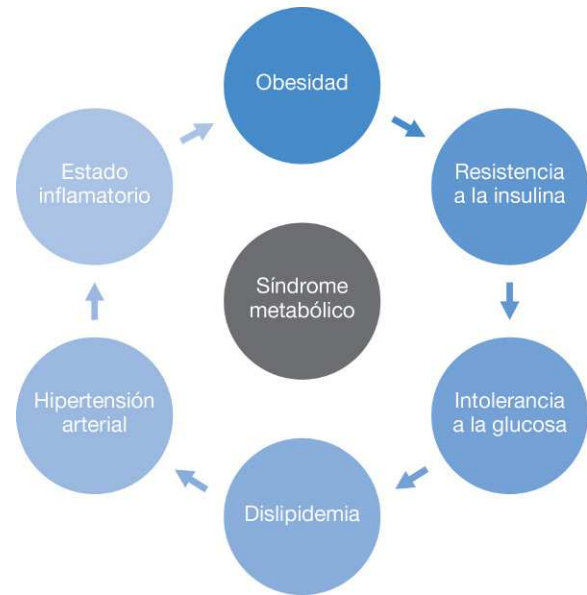


FIGURA 61-1
Manifestaciones del síndrome metabólico.

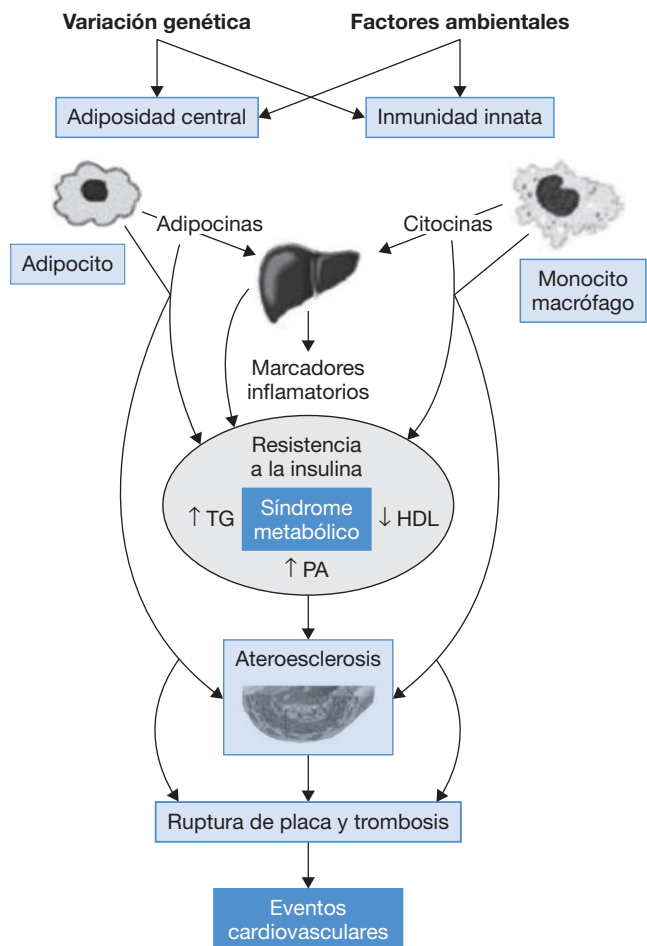


FIGURA 61-2
Fisiopatología del síndrome metabólico y su relación con el riesgo cardiovascular.

y al páncreas, lo que provoca secundariamente resistencia a la insulina sistémica. El desarrollo de dislipidemia se debe, en gran parte, al efecto que tiene el exceso de ácidos grasos libres sobre el hígado, ya que estos estimulan la síntesis de triglicéridos, y el ensamblaje y la secreción de lipoproteínas de muy baja densidad ricas en colesterol (VLDL).^{8,9}

La dislipidemia se considera una alteración del metabolismo de los lípidos, que se caracteriza por un exceso de triglicéridos (hipertrigliceridemia), de colesterol total (hipercolesterolemia) o de ambos (hiperlipidemias), y/o una concentración baja de las HDL. Esta alteración metabólica consiste en cambios cualitativos y cuantitativos de las lipoproteínas. Otras características de la dislipidemia son un aumento en los niveles de quilomicrones, remanentes de quilomicrones, VLDL, lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeñas, densas y oxidadas, y apolipoproteína B. El aumento de colesterol característico de esta alteración se debe a la abundancia de las VLDL. En condiciones de obesidad, las VLDL aumentan sus niveles en el plasma, debido a una sobreproducción hepática y a la disminución de su eliminación por el hígado, a causa de la disminución en la actividad de la lipoproteína lipasa (LPL). El incremento de estas lipoproteínas contribuye a los niveles excesivos de triglicéridos que circulan en la sangre, que a su vez estimulan la actividad de la proteína transferidora de ésteres de colesterol (PTEC). Esta proteína transfiere colesterol de las HDL y las LDL a las VLDL y los quilomicrones, así como triglicéridos de las VLDL y los quilomicrones a las LDL y las HDL.¹⁰⁻¹²

Las LDL ricas en triglicéridos se hidrolizan rápidamente por la lipasa hepática (LH), dando como resultado LDL pequeñas y densas, propensas a la oxidación y la glucosilación, lo que genera LDL oxidadas (LDL-ox), proinflamatorias y aterogénicas. Las LDL pequeñas y densas, en lugar de seguir su ruta de eliminación hacia el hígado, mediante el receptor de LDL, incrementan sus niveles en el plasma, y, debido a su diámetro reducido, pueden moverse a través del endotelio. Cuando estas partículas se oxidan, atacan la capa interna arterial; sus efectos citotóxicos desencadenan el proceso inflamatorio local, a través del incremento en la actividad de genes proinflamatorios y factores de crecimiento celular; también provocan disfunción endotelial, al estimular la agregación plaquetaria y la expresión de metaloproteasas, y favorecen la trombogénesis. Se sabe que las LDL pequeñas y densas oxidadas se encuentran en las capas subendoteliales y que, desde ahí, inducen el reclutamiento de monocitos, mediante la expresión de quimiocinas, un proceso que favorece la formación de células espumosas y el desarrollo de las placas ateromatosas, como se verá más adelante. En el síndrome metabólico, la actividad de la PTEC y de la LH parece estar aumentada, promoviendo la formación de estas partículas potencialmente aterogénicas.¹³

Un fenotipo característico del síndrome metabólico es la concentración baja de colesterol en HDL circulantes, debido al aumento en la transferencia de triglicéridos de las VLDL a las HDL, un proceso mediado por la PTEC. Las HDL ahora ricas en triglicéridos se eliminan por el hígado, principalmente a través del receptor SR-BI. Esto se debe a que el contenido alto de triglicéridos en las HDL las convierte en mejores sustratos de la LH. La acción de la LH en las HDL ricas en triglicéridos genera HDL pequeñas que se eliminan rápidamente de la circulación.

Exceso de triglicéridos y lipotoxicidad

El aumento de los niveles de triglicéridos puede causar disfunción de las células β del páncreas y acelerar su apoptosis, a través de procesos denominados «lipotoxicidad» y «lipoapoptosis», los cuales afectan también al miocardio y al músculo esquelético. La lipotoxicidad y la lipoapoptosis se manifiestan porque, en condiciones de obesidad, los adipocitos no pueden almacenar el exceso de ácidos grasos en forma de triglicéridos, por lo que se empiezan a acumular en tejidos no adiposos (esteatosis), los cuales no están adaptados para almacenar grandes cantidades de triglicéridos como los adipocitos. En estos tejidos, los ácidos grasos favorecen la producción de ceramida, un ácido graso potencialmente dañino que, a su vez, puede incrementar la formación de óxido nítrico y causar apoptosis de las células del páncreas y de los miocardiocitos. El tejido adiposo puede minimizar la acumulación de lípidos en estos tejidos de dos maneras, regulando la ingesta de lípidos y aumentando su oxidación. Los adipocitos secretan leptina, que lleva a cabo ambas funciones. Al igual que la leptina, la adiponectina ayuda a incrementar la oxidación de los ácidos grasos. Inicialmente, se creía que el papel de la leptina era prevenir la obesidad al regular la ingesta de alimentos y la termogénesis, actuando sobre los centros del apetito en el hipotálamo. Actualmente, se considera que la leptina tiene un papel vital evitando la esteatosis. Existen evidencias que muestran que la esteatosis generalizada, así como la lipotoxicidad y la lipoapoptosis, se desarrolla cuando falta la acción de la leptina, ya sea por deficiencia, o por la resistencia a sus efectos por sus tejidos diana. A su vez, se ha observado que la lipotoxicidad de las células β del páncreas, el miocardio y el músculo esquelético puede conducir a DM2, miocardiopatías y resistencia a la insulina.¹³

Estado inflamatorio

El tejido adiposo, normalmente, no se conoce como un órgano inflamatorio; sin embargo, en condiciones de obesidad los adipocitos tienen una secreción elevada de citocinas proinflamatorias (IL-6 y TNF- α), lo que

establece una relación directa entre la obesidad y la inflamación sistémica. Las vías exactas que conducen a un estado proinflamatorio del tejido adiposo no se han identificado del todo; sin embargo, se ha prestado mucha atención al papel de los macrófagos. Se sabe que la obesidad está asociada con la infiltración de macrófagos en el tejido adiposo, los cuales contribuyen de manera crucial a la inflamación, al ser una fuente importante de TNF- α y promover la expresión de una variedad de genes proinflamatorios, tales como la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1, *monocyte chemoattractant protein-1*), la molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1, *vascular cell adhesion molecule-1*), la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1, *intercellular adhesion molecule-1*) y una variedad de IL.^{14,15}

Al contrario que el TNF- α , la adiponectina es una molécula que tiene propiedades antiinflamatorias, disminuye la expresión de VCAM-1, ICAM-1 y selectina E, al inhibir la activación del factor nuclear κ B (NF- κ B). Sin embargo, en condiciones de obesidad sus niveles están reducidos. El mecanismo por el cual los niveles plasmáticos de adiponectina disminuyen no se ha esclarecido, pero se podría explicar por la correlación negativa que existe entre los niveles de adiponectina y TNF- α , el cual se ha descrito como un fuerte inhibidor de la adiponectina *in vitro*.¹²

Resistencia a la insulina

El término «resistencia a insulina» normalmente connota resistencia del organismo a los efectos de la insulina, principalmente relacionados con la captura, el metabolismo o el almacenamiento de la glucosa por el hígado, el músculo y el tejido adiposo. Se caracteriza por niveles elevados de glucosa en la sangre, un incremento de las VLDL y un incremento de los niveles circulantes de ácidos grasos libres. La resistencia a la insulina puede ocasionar la disfunción del músculo cardíaco, al afectar a la captura de glucosa. Para adaptarse a estas alteraciones, el organismo sintetiza más insulina como consecuencia de la hiperglucemia y la mayor entrada de glucosa a la célula β , que utiliza canales GLUT-2 que no requieren insulina; sin embargo, sus efectos metabólicos no se manifiestan, debido a que en condiciones de obesidad se interrumpe la vía de señalización de la insulina. La señalización normal de insulina en los tejidos diana está mediada por dos vías diferentes: la vía de la cinasa 3 del fosfatidilinositol, que regula las actividades metabólicas de la insulina, y la vía Ras/MAP-cinasas, responsable de mediar las acciones de la insulina como factor de crecimiento.¹⁴⁻¹⁶

En condiciones fisiológicas normales, la insulina liberada por el páncreas se une a sus receptores en la membrana celular, que, al activarse, fosforilan residuos de tirosina

en proteínas conocidas como «sustratos del receptor de insulina» (IRS-1, IRS-2), las cuales transmiten la señal de la insulina a través de una serie de reacciones en una cascada de fosforilación-desfosforilación, que finalmente se manifiestan en captura de la glucosa, inhibición de la lipólisis, almacenamiento de grasas y otros efectos metabólicos de la insulina.⁸

Sin embargo, en condiciones de obesidad, el exceso de TNF- α e IL-6 y los ácidos grasos libres liberados por el tejido adiposo activan las cinasas PKC, IKK- β y JNK, que en consecuencia fosforilan residuos de serina en los IRS, impidiendo la fosforilación por parte del receptor de insulina activado y, con ello, cancelan la señal de la insulina. Se ha visto que esta alteración se presenta en la mayoría de los casos de resistencia sistémica a la insulina, tanto en animales experimentales como en humanos. La inhibición de la señalización de la insulina, inducida por el estado inflamatorio, también se estimula por la degradación de los IRS. Existen informes que muestran que, al menos, tres miembros de la familia de proteínas supresoras de la señalización de citocinas (SOCS1, SOCS3 y SOCS6) participan en la inhibición de la señalización de la insulina a través de dos mecanismos, ya sea inhibiendo la fosforilación de los residuos de tirosina de los IRS-1 y 2, o mediante la degradación de ambos sustratos a través de la vía ubiquitina-proteosoma. Las proteínas IRS son ubiquitinadas y, posteriormente, degradadas por el proteosoma 26S durante la estimulación de la insulina o durante el estrés celular, pero aún se desconoce el mecanismo por el cual las ubiquitinligasas se reclutan hacia las proteínas IRS. Se sabe que, en condiciones fisiológicas, al aumentar las demandas metabólicas, debido al aumento progresivo en la acumulación de lípidos o por la demanda elevada de secreción de insulina en las células β del páncreas, aumenta consecuentemente la carga de trabajo del retículo endoplásmico.^{4,9,13-16}

Obesidad central

En la obesidad, las células adiposas secretan en exceso varias proteínas, péptidos y citocinas que afectan a las vías de señalización intracelular de la insulina. Por ejemplo, los adipocitos producen TNF- α , una citocina que disminuye la captación de glucosa por las células musculares adyacentes a los adipocitos. La leptina, otro producto de los adipocitos, disminuye el apetito y aumenta la utilización de los ácidos grasos como fuente de energía. En la obesidad, la producción de leptina y su concentración plasmática aumentan de manera directamente proporcional a la masa de tejido adiposo, lo que debería producir sensación de saciedad y aumentar el metabolismo energético. Sin embargo, aparece resistencia a la leptina, lo que lleva a la acumulación intracelular de triglicéridos y a la disminución de la captación de glucosa dependiente de insulina en el músculo estriado y en el

hígado. Los adipocitos secretan también adiponectina, una proteína que sensibiliza varias células a las acciones de la insulina. En personas con síndrome metabólico, la concentración plasmática de adiponectina disminuye de manera proporcional a la masa de tejido adiposo, el peso corporal y la cantidad de tejido adiposo. La reducción de la producción de adiponectina por los adipocitos está asociada a la resistencia a la insulina.^{11,12}

La disminución de la sensibilidad a la insulina de las células musculares y hepáticas produce un aumento ligero de la glucemia, lo que incrementa la secreción de insulina y hace que la tolerancia a la glucosa se mantenga normal durante varios años. Sin embargo, la hiperinsulinemia acentúa la resistencia a la insulina mediante la regulación a la baja de los receptores insulínicos y la desensibilización de sus vías de señalización intracelular.¹²

A nivel hepático, el aumento del aporte de ácidos grasos a través de la vena porta estimula el proceso de gluconeogénesis y la síntesis de triglicéridos (lipogénesis), disminuyendo la extracción de insulina por los hepatocitos. Se genera resistencia hepática a la insulina, que es más importante para la aparición del síndrome metabólico que la resistencia muscular a la insulina previamente descrita.⁵⁻⁹

Hipertensión arterial

690

La hiperinsulinemia activa varios mecanismos: 1) aumenta la reabsorción de sodio en los túbulos contorneados proximal y distal (efecto natriurético), con el incremento secundario de volumen; 2) estimula la bomba Na⁺, H⁺-ATPasa que ocasiona alcalosis intracelular, con lo que se activa el factor de crecimiento, la síntesis de colágeno y el acúmulo de LDL, con la consecuente alteración de la función endotelial, y 3) tiene efectos vasculotóxicos a nivel endotelial, ya que favorece la producción de endotelina 1, bloqueando la producción de óxido nítrico, y favorece las respuestas vasoconstrictoras y mitogénicas sobre el endotelio, lo cual ocasiona el aumento de la presión arterial.^{6,10,17}

El sistema nervioso simpático (SNS) es una parte del sistema nervioso autónomo que juega un papel vital en los mecanismos reguladores de la presión arterial, el equilibrio de sodio y el mantenimiento del estado homeostático. El SNS es fundamental en el control del gasto energético diario mediante la regulación de la tasa metabólica en reposo y la termogénesis en respuesta a estímulos fisiológicos, estados energéticos cambiantes, consumo de alimentos, consumo de carbohidratos e hiperinsulinemia; además, resulta crucial en la activación de los nervios simpáticos en órganos como el hígado, el páncreas, el músculo esquelético y el tejido adiposo, provocando respuestas catabólicas agudas (es decir, glucogenólisis y lipólisis).¹⁹

La sobreactivación del SNS está fuertemente asociada con dos componentes del síndrome metabólico, es decir, la obesidad y la hipertensión. De hecho, la activación mejorada del SNS ejerce efectos desfavorables como hipertrofia cardíaca, remodelación arterial y disfunción endotelial en el sistema cardiovascular. El aumento de la actividad simpática aumenta el derrame sistémico y regional de noradrenalina y eleva la frecuencia cardíaca en reposo. Esta condición ha sido vinculada a la hipertensión, la obesidad y la resistencia a la insulina. En vista de la fuerte relación entre la obesidad, el síndrome metabólico y el desarrollo de factores de riesgo cardiovascular, es importante elucidar las alteraciones autonómicas que ocurren en individuos obesos.¹⁸⁻²¹

Parámetros para el diagnóstico

Para el diagnóstico de síndrome metabólico es necesaria la presencia de dos de los siguientes datos:^{1,7,18,22-24}

- Hipertensión arterial: ≥ 150 mg/dl.
- Colesterol de HDL:
 - Hombres: < 35 mg/dl.
 - Mujeres: < 39 mg/dl.
- Obesidad abdominal.
- Circunferencia abdominal (cresta ilíaca):
 - Hombres: > 102 cm.
 - Mujeres: > 88 cm.
- Índice de masa corporal (IMC): 30 kg/m^2 .

Conclusión

El síndrome metabólico constituye un problema de salud evidente no solo por su alta prevalencia, sino también por su papel como factor de riesgo para la enfermedad vascular, que implica una gran morbilidad. A pesar de que existen discrepancias, se reconoce la resistencia a la insulina como el núcleo en la fisiopatología del síndrome. Lograr un cambio en los hábitos de vida es complejo, pero imprescindible. Las dietas equilibradas y el ejercicio físico previenen la aparición de diabetes mellitus y el descenso de los niveles lipídicos.^{1,10,15,17,23}

RESUMEN

El síndrome metabólico —conocido también como «síndrome plurimetabólico», «síndrome de resistencia a la insulina» o «síndrome X»— es una entidad clínica controvertida que aparece, con amplias variaciones fenotípicas, en personas con una predisposición endógena, determinada genéticamente y condicionada por factores ambientales.

La propuesta de la OMS, primera definición internacionalmente aceptada, considera que hay síndrome metabólico si existen los siguientes criterios: intolerancia

a la glucosa, DM2 o resistencia a la insulina, junto con dos o más de las siguientes alteraciones: hipertensión arterial, dislipidemia, obesidad central y microalbuminuria.

Por otra parte, el NCEP ATP III presenta cambios respecto a prescindir de la resistencia a la insulina y conferir mayor importancia a la hipertrigliceridemia y la fracción de colesterol de HDL. Sin embargo, a pesar de la disparidad de criterios y aún más de las controversias de su existencia como entidad, existe consenso de que su base fisiopatológica radica en la resistencia a la insulina.

El exceso de tejido adiposo u obesidad se asocia con una serie de desajustes metabólicos como la hipertrigliceridemia, la dislipidemia, la hipertensión, la resistencia a la insulina y el estado inflamatorio. En conjunto, este grupo de alteraciones se denomina «síndrome metabólico». La dislipidemia se considera una alteración del metabolismo de los lípidos que se caracteriza por un exceso de triglicéridos (hipertrigliceridemia), de colesterol total (hipercolesterolemia) o de ambos (hiperlipidemias), y/o por una concentración baja de colesterol de HDL.

Las LDL ricas en triglicéridos se hidrolizan rápidamente por la LH, dando como resultado LDL pequeñas y densas, propensas a la oxidación y la glucosilación, lo que genera LDL-ox, proinflamatorias y aterogénicas. Las LDL pequeñas y densas, en lugar de seguir su ruta

de eliminación hacia el hígado, mediante el receptor de LDL, incrementan sus niveles en el plasma, y, debido a su diámetro reducido, pueden moverse a través del endotelio. Cuando estas partículas se oxidan, atacan la capa interna arterial y sus efectos citotóxicos desencadenan el proceso inflamatorio local, a través del incremento en la actividad de genes proinflamatorios y factores de crecimiento celular; también provocan disfunción endotelial, al estimular la agregación plaquetaria y la expresión de metaloproteasas, y favorecen la trombogénesis. Normalmente, el tejido adiposo no se reconoce como un órgano inflamatorio; sin embargo, en condiciones de obesidad, los adipocitos tienen una secreción elevada de citocinas proinflamatorias (IL-6 y TNF- α), lo que establece una relación directa entre la obesidad y la inflamación sistémica. En personas con síndrome metabólico, la concentración plasmática de adiponectina disminuye de manera proporcional a la masa de tejido adiposo, el peso corporal y la cantidad de tejido adiposo. La reducción de la producción de adiponectina por los adipocitos está asociada a la resistencia a la insulina.

El resultado final de todos estos procesos metabólicos es la aterogénesis y la trombogénesis, que son los procesos responsables de la mayor incidencia de alteraciones vasculares que ocasionan isquemia, principalmente al miocardio y al cerebro (evento vascular cerebral).

CASO CLÍNICO

Hombre de 58 años de edad, de raza blanca, casado, con dos hijos y con estudios universitarios. Trabajador autónomo con nivel económico alto. Familia desestructurada. La esposa presenta un trastorno de la personalidad que la ha llevado a ingerir cantidades excesivas de psicofármacos y a realizar un intento autolítico. El hijo pequeño, que trabaja con el padre, ha realizado un desfalco en el negocio familiar a causa de su drogodependencia.

Como antecedentes familiares relata que su abuelo materno presentaba DM2.

Entre sus antecedentes personales destacan obesidad, IMC: 31,24 kg/m². Talla: 173 cm. Peso: 92,6 kg. Dislipidemia mixta diagnosticada en 2004, en tratamiento con simvastatina, 20 mg (0-0-1), y ezetimiba, 10 mg (1-0-0). Hipertensión arterial diagnosticada en 2005, en tratamiento con valsartán/hidroclorotiazida, 160/12,5 mg (1-0-0), y amlodipino, 10 mg (1-0-0). DM2 diagnosticada en 2005, en tratamiento con metformina, 850 mg (0-1-1), y glicazida, 30 mg de liberación modificada (2-0-0). Hiperuricemia asintomática. Ha presentado de forma ocasional episodios de ansiedad, siempre en relación con los problemas familiares. Toma habitualmente zolpidem, 10 mg, como inductor del sueño. No consume tabaco. Consumo semanal de alcohol: 188,4 g.

Paciente en seguimiento en el centro de salud por sus patologías crónicas. No presenta cefaleas ni alteraciones visuales. Niega disnea, precordialgias y palpitaciones. Sin alteraciones del ritmo intestinal ni dolor abdominal. No hay edema de miembros inferiores, calambres ni parestias; tampoco alteraciones de la fuerza ni de la sensibilidad.

En la exploración física realizada en la última revisión presentaba peso, 92,6 kg; talla, 173 cm; IMC, 31,24 kg/m²; presión arterial, 125/80 mmHg; circunferencia abdominal, 110 cm; glucemia capilar basal, 194 mg/dl; cálculo del riesgo cardiovascular según la tabla SCORE, 2,11%; riesgo coronario a 10 años según REGICOR, 5-7%; riesgo relativo: 2,42; riesgo proyectado a la edad, 6,3%; agudeza visual corregida conservada en ambos ojos, 1/1; auscultación cardíaca rítmica, sin soplos; abdomen blando, depresible, sin masas ni megalias, ruidos hidroaéreos positivos; miembros inferiores con pérdida de vello en el tercio inferior de ambas piernas, y conservación de los pulsos tibiales posteriores y pedios; pies cuidados, con las uñas bien cortadas, y conservación de la sensibilidad vibratoria y dolorosa.

Las pruebas analíticas mostraron los siguientes resultados: glucosa, 108 mg/dl; HbA1c, 6,7%; colesterol total: 149 mg/dl; HDL, 46 mg/dl; LDL, 33 mg/dl; triglicéridos, 350 mg/dl; creatinina, 1,09 mg/dl; ácido úrico, 7,4 mg/dl, y microalbuminuria, 3,3 mg/l.



Fisiopatología del síndrome metabólico. AGL, ácidos grasos libres; C-HDL, colesterol de lipoproteínas de alta densidad; CL, colesterol; DM2, diabetes mellitus de tipo 2; HDL, lipoproteínas de alta densidad; HTA, hipertensión arterial; IL, interleucina; LDL, lipoproteínas de baja densidad; LPL, lipoproteína lipasa; NF- κ B, factor nuclear κ B; NO, óxido nítrico; PAI, inhibidor del activador de plasminógeno; PCR, proteína C reactiva; PPAR- β , receptor β activado por el proliferador de peroxisomas; RI, resistencia a la insulina; SRAA, sistema renina-angiotensina-aldosterona; TG, triglicéridos; TNF- α , factor de necrosis tumoral α ; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad.

1. Kasper LD, Fauci A, Hauser LS, Longo LD, Jameson J, Loscalzo J. Harrison. Principios de medicina interna. 19.^a ed. Madrid: McGraw-Hill; 2016.
2. López M, Sosa M, Labrousse N. Síndrome Metabólico. Revista de Posgrado de la VI^a Cátedra de Medicina 2007;174:12-5.
3. Carrillo R, Elizondo S, Sánchez M. Síndrome metabólico. Rev Fac Med Méx 2006;49(3):98-104.
4. Reilly MP, Rader DJ. The Metabolic Syndrome: more than the sum of its parts? Circulation 2003;108(13):1546-51.
5. Ferrannini E. Metabolic Syndrome: a solution in search of a problema. J Clin Endocrinol 2007;92(2):396-8.
6. Bustillo-Solano E, Yarelis-Pérez F, Brito-García A, et al. Síndrome Metabólico: un problema no diagnosticado. Rev Cuba Endocrinol 2011;22(3):167-81.

7. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome; 2006. Disponible en: <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/60-idfconsensus-worldwide-definition-of-the-metabolic-syndrome> [consultado el 30 de septiembre de 2013].
8. Hall JE, ed. Guyton y Hall. Tratado de Fisiología Médica. 13.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2016.
9. Sherwood L. Fisiología Humana. México, D.F: Cengage Learning; 2011.
10. Sattar N, McConnachie A, Shaper AG, et al. Can metabolic syndrome usefully predict cardiovascular disease and diabetes? Outcome data from two prospective studies. *Lancet* 2008;371(9628): 1927-35.
11. Ziki MD, Mani A. Metabolic syndrome: genetic insights into disease pathogenesis. *Curr Opin Lipidol* 2016;27(2):162-71.

12. Laclaustra M, Corella D, Ordovas J. Metabolic Syndrome Pathophysiology: The role of adipose tissue. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006;17(2):125-39.
13. Mendizábal Y, Llorens S, Nava E. Hypertension in Metabolic Syndrome: Vascular Pathophysiology. *Int J Hypertens* 2013;2013:230868.
14. Murphy R, Carrol R, Krebs J. Pathogenesis of the metabolic Syndrome: Insights From Monogenic Disorders. *Mediators Inflamm* 2013;2013:920214.
15. Bayturan O, Tuzcu EM, Lavoie A, et al. The metabolic syndrome, its component risk factors, and progression of coronary atherosclerosis. *Arch Intern Med* 2010;170(5):478-84.
16. Purkayastha S, Cai D. Neuroinflammatory basis of metabolic syndrome. *Mol Metab* 2013;2(4):356-63.
17. Diane A, Pirce WD, Kelly SE, et al. Mechanisms of comorbidities associated with the metabolic syndrome: insights from the JCR:LA-cp corpulent rat strain. *Front Nutr* 2016;3:44.
18. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome; a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung and Blood Institute; American Heart Association; World Health Federation; International Atherosclerosis Society and International Association for the Study of the Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-5.
19. Moreira MC, Pinto IS, Mourao AA, et al. Does the sympathetic nervous system contribute to the pathophysiology of metabolic syndrome? *Front Physiol* 2015;6:234.
20. Thorp AA, Schlaich MP. Relevance of sympathetic nervous system activation in obesity and metabolic syndrome. *J Diabetes Res* 2015;2015:341583.
21. Lemeche E, Chaban OS, Lemeche AV. Neuroendocrine and epigenetic mechanisms subserving autonomic imbalance and HPA dysfunction in the metabolic syndrome. *Front Neurosci* 2016;10:142.
22. Pradhan AD. Sex differences in the metabolic syndrome: implications for cardiovascular health in women. *Clin Chem* 2014;60(1):44-52.
23. Castelo L, Arnold Y, Trimiño A, Armas Y. Epidemiología y prevención del Síndrome Metabólico. *Rev Cubana Hig Epidemiol* 2011;50(2):250-6.
24. Winter AG, Zhao F, Lee RK. Androgen deficiency and metabolic syndrome in men. *Transl Androl Urol* 2014;3(1):50-8.

Página deliberadamente en blanco

Diabetes mellitus

Sergio Enrique Cifuentes Gordillo

INTRODUCCIÓN

El término «diabetes» deriva del vocablo griego que significa «pasar a través», y «mellitus» deriva del vocablo latino que significa «miel» o «dulce». La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad endocrina crónica que comparte trastornos inicialmente originados por la hiperglucemia, los cuales se atribuyen a la inadecuada función de la insulina.

La DM tiene orígenes multifactoriales, tales como la deficiencia absoluta de la liberación de insulina por parte de las células β del páncreas y el desequilibrio entre la insulina disponible y la insulina necesaria, por receptores para insulina insuficientes o defectuosos, o bien por la producción de insulina inactiva o insulina que se degrada antes de que pueda ejercer sus efectos. Así, una persona que padece diabetes es incapaz de transportar la glucosa al interior de las células y, por lo tanto, estas son ineficaces para realizar sus funciones metabólicas adecuadas. Los continuos niveles de glucosa elevados en la sangre ocasionan diversos daños a los nervios y vasos sanguíneos, los cuales conducen a complicaciones como enfermedades cardíacas y derrame cerebral, cuyas complicaciones son las causas más comunes de muerte en las personas que padecen diabetes. El mal control de la diabetes generalmente conduce a otros problemas de salud como la pérdida de la visión, nefropatía, neuropatía o amputaciones de pies o piernas, entre otros.

CONCEPTO

La DM es un trastorno del metabolismo de la glucosa heterogéneo caracterizado por la presencia de hiperglucemia, que se debe a la deficiencia funcional de la acción de la insulina, la cual puede deberse a defectos en la secreción de insulina, su acción o ambas. A largo plazo, la hiperglucemia crónica de la DM se asocia a daño, disfunción e insuficiencia de diferentes órganos, especialmente los ojos, los riñones, los nervios, el corazón y los vasos sanguíneos. Las contribuciones relativas de cada uno de estos tres factores, además de constituirse en la base de la clasificación en subtipos, ayudan a explicar la forma de presentación clínica^{1,2} (fig. 62-1).

Existen varios tipos de DM directamente influenciados por factores genéticos y factores ambientales, sin embargo, la clasificación se basa en el proceso patógeno que origina la hiperglucemia. Las dos categorías amplias de DM se denominan «DM de tipo 1» (DM1) y «DM de tipo 2» (DM2), las cuales se caracterizan por la fase anormal del metabolismo de la glucosa. La DM1 se caracteriza por la destrucción de las células β del páncreas, mientras que la DM2 es originada por la resistencia a la insulina por parte de las células diana¹ (cuadro 62-1).

BASES ANATOMOFISIOLÓGICAS

El páncreas es una glándula que está localizada detrás y debajo del estómago, encima de la primera curva del duodeno. Está constituido por dos tipos de tejido: los ácinos pancreáticos y los islotes de Langerhans. Los ácinos pancreáticos segregan jugos digestivos a la luz duodenal, mientras que los islotes de Langerhans segregan hormonas a la circulación sanguínea.³

Cada islote de Langerhans está compuesto por tres tipos de células: las células β secretoras de insulina y amilina, las células α secretoras de glucagón y las células δ secretoras de somatostatina^{3,4} (fig. 62-2).

La insulina es una hormona compuesta de dos cadenas de polipéptidos: la cadena A y la cadena B; se encarga de reducir la concentración sanguínea de glucosa para facilitar su transporte hacia el interior de los tejidos corporales o de las células que los integran, también interviene en el almacenamiento de glucosa en forma de glucógeno, impide la degradación de las grasas y del glucógeno, inhibe la glucólisis y la lipólisis (es decir, la degradación de lípidos), aumenta la síntesis de proteínas e impide la liberación de ácidos grasos libres (AGL) de los adipocitos, con la finalidad de que los tejidos tengan el suficiente combustible para abastecer sus demandas energéticas y realicen sus funciones metabólicas adecuadamente.⁴

La liberación de insulina por las células β del páncreas está mediada por la concentración de glucosa, es decir, las células β del páncreas aumentan la liberación de insulina a medida que la glucemia aumenta en la circulación sanguínea y la disminuyen a medida que la concentración

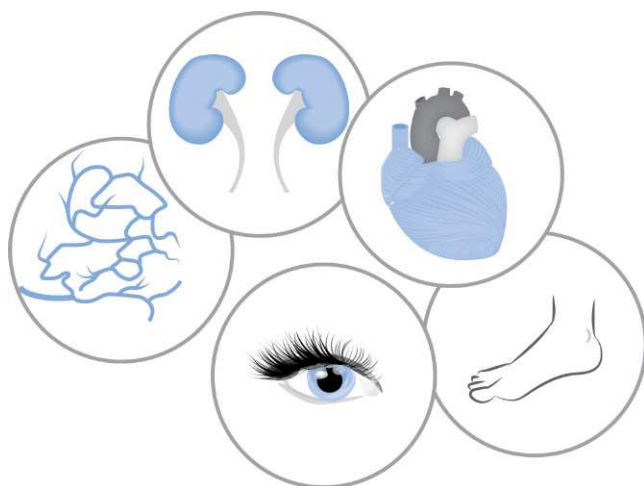


FIGURA 62-1

Complicaciones en diversos órganos causadas por la diabetes mellitus.

de glucemia disminuye. La glucosa requiere de la insulina para entrar en las células corporales y, una vez dentro, actuar como combustible para que las células tengan energía y realicen sus funciones metabólicas adecuadamente. La insulina es liberada inmediatamente como respuesta ante el estímulo del aumento de los niveles de la glucosa sanguínea. La concentración normal de glucosa sanguínea en ayuno es de 80 a 90 mg/100 ml de sangre. Cuando la glucosa sanguínea aumenta a más de 100 mg/100 ml de sangre, la secreción de insulina por parte de las células β del páncreas aumenta con rapidez y regresa a su concentración basal en 2 o 3 h.^{3,4}

FISIOPATOLOGÍA

La DM1 se caracteriza por la destrucción de las células β del páncreas, la insuficiencia absoluta de insulina, el incremento de la glucemia, la degradación de grasas y la degradación de proteínas. Se subdivide en dos tipos: la DM1-A, que está originada por procesos autoinmunitarios, y la DM1-B, también conocida como «diabetes idiopática».^{1,5}

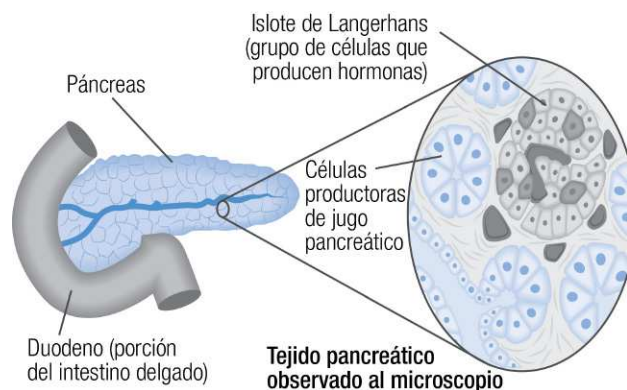


FIGURA 62-2

Estructura macroscópica e histológica del páncreas.

La DM1-A, cuyo proceso patológico consiste en la destrucción autoinmunitaria de las células β del páncreas y que afecta con mayor frecuencia a personas jóvenes (anteriormente se la conocía como «diabetes juvenil»), se considera etiológicamente que es consecuencia de una predisposición genética. El proceso fisiopatológico se inicia con la presencia de anomalías en los genes hereditarios del complejo principal de histocompatibilidad (MHC, *major histocompatibility complex*), especialmente los de clase II. Estos normalmente codifican tres antígenos leucocitarios humanos: HLA-DP, HLA-DQ y HLA-DR, los cuales están presentes en la superficie de las células corporales^{6,7} (v. capítulo 21).

El principal gen de predisposición a la DM1 se localiza en la región HLA del cromosoma 6. Esta región contiene genes que son codificados por las moléculas del MHC de clase II, por lo tanto, ante alguna anomalía genética en el MHC de clase II se puede alterar el antígeno y ser expresado como extraño, posteriormente ser reconocido por las células T colaboradoras y así originar la reacción autoinmunitaria.⁶

La capacidad de las moléculas del MHC de clase II para presentar el antígeno como normal depende de la composición de los aminoácidos que están en los lugares de

CUADRO 62-1 CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE LA DIABETES MELLITUS

I. Diabetes mellitus de tipo 1 (destrucción de células β):

1. Mediada inmunitariamente
2. Idiopática

II. Diabetes mellitus de tipo 2 (puede variar desde una resistencia a la insulina predominantemente con relativa deficiencia de insulina a defectos secretorios predominantemente con resistencia a la insulina)

III. Otros tipos específicos de diabetes:

1. Defectos genéticos de la función de las células β :
 - a. Defectos genéticos de la función de las células β (MODY 1-6)

b. ADN mitocondrial

c. Otros

2. Defectos genéticos de la acción de la insulina
 3. Enfermedades del páncreas exocrino
 4. Endocrinopatías
 5. Inducida por drogas o químicos
 6. Infecciones
 7. Formas infrecuentes de diabetes mediada inmunitariamente
 8. Otros síndromes genéticos asociados a diabetes
- IV. Diabetes gestacional

unión del antígeno, ya que las sustituciones de aminoácidos pueden influir en la especificidad de la respuesta inmunitaria, alterando la afinidad de los diferentes antígenos; dicha composición de aminoácidos esta mediada por las moléculas del MHC de clase II. Por lo tanto, si las moléculas del MHC de clase II contribuyen a la sustitución anómala de los aminoácidos, se mostrará el antígeno HLA modificado en las células β del páncreas y se originará el ataque autoinmunitario. Los alelos asociados a la DM1 son, principalmente, el HLA-DQ, el HLA-DR y el HLA-D4; entre otras variantes se encontraron DR15, DQB1 y DQA1.^{6,7}

El ataque autoinmunitario está mediado por anticuerpos que atacan a las células β del páncreas, los cuales pueden estar presentes varios años antes de que sean expresados y causen problemas metabólicos. Se han identificado dos tipos de anticuerpos: autoanticuerpos contra insulina, autoanticuerpos antiinsulínicos y autoanticuerpos contra las células de los islotes, también anticuerpos que se dirigen contra otros autoantígenos de las células de los islotes y la proteína tirosina fosfatasa IA-2. Estos anticuerpos también ejercen funciones como marcadores para el diagnóstico de la diabetes. El ataque autoinmunitario se dirige contra las células β del páncreas (presentadoras del antígeno), destruyéndolas, y, como consecuencia, hay una producción disminuida de insulina y, por tanto, concentraciones elevadas de glucosa.⁸

Diversos factores intervienen en la destrucción de las células β . Primero, la infiltración de linfocitos citotóxicos que migran hacia el interior del tejido pancreático y atacan a las células productoras de insulina; después, la activación de macrófagos iniciales; posteriormente, la liberación de citocinas (cuya reacción abarca IFN- γ , TFN- α e IL-10) y la aparición de los autoanticuerpos, y finalmente la respuesta inflamatoria mediada por células. Así bien, se dice que la destrucción de las células β está mediada por citocinas que se liberan durante la hipersensibilidad tardía y por enzimas líticas liberadas desde los macrófagos activados. Los autoanticuerpos contra las células β pueden contribuir a la destrucción celular al facilitar la lisis por anticuerpo y complemento, o bien por citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpo.⁸⁻¹¹

Existen también factores ambientales que pueden contribuir a la destrucción de las células en los islotes del páncreas, sobre todo las infecciones virales. Se han asociado infecciones por virus, como el virus de la parotiditis, el de la rubéola, el de Coxsackie B o el citomegalovirus, entre otros, los cuales pueden inducir alteraciones de tipo autoinmunitario en el páncreas. Para esto, se han propuesto tres mecanismos diferentes: el primero explica que las infecciones virales se alojan en las células de los islotes del páncreas, posteriormente inducen inflamación y lesión a los islotes, que conducen a la liberación de antígenos de células β , y, en consecuencia, serán atacados por el sistema inmunitario, secuestrando y activando linfocitos autorreactivos. El

segundo mecanismo manifiesta la similitud molecular, en la que las infecciones virales producen proteínas similares a los antígenos de las células β , y la respuesta inmunitaria frente a la proteína viral tiene una reacción cruzada con el propio tejido y lo ataca. La tercera hipótesis sugiere que las infecciones en los primeros años de vida podrían persistir en el páncreas y una reinfección posterior por un virus relacionado que comparta epítomos similares activará una respuesta inmunitaria contra los islotes, mecanismo conocido como «*déjà vu viral*».⁶⁻¹⁰

La **DM1-B** o **idiopática** se caracteriza por la destrucción de las células β del páncreas pero sin antecedentes de ataque autoinmunitario. En esta categoría hay muy pocos afectados y la mayoría son africanos o asiáticos. Su etiología es desconocida, aunque se asocia a factores hereditarios. Los aquejados por este trastorno padecen cetoacidosis episódica, períodos de variantes de insulina y problemas cardiovasculares.^{1,6-10}

La **DM2** es la segunda clasificación, cuyo grupo es al que pertenecen el mayor número de personas (aproximadamente el 95%). Se caracteriza por la hiperglucemia crónica, a pesar de la presencia de insulina (ya sea en valores séricos normales, elevados o reducidos); sin embargo, en esta alteración la insulina no tiene la capacidad para actuar con eficacia y ello conduce a la hiperglucemia. La DM2, a diferencia de la DM1, no se asocia a marcadores HLA ni anticuerpos, sino a alteraciones de la cantidad de insulina (por disfunción de las células β del páncreas) o una mala captación de glucosa por la ineficacia de la insulina (resistencia a la insulina). No obstante, la resistencia a la insulina se define como un defecto en la respuesta de los tejidos diana.^{1,5}

El proceso fisiopatológico de esta alteración comprende: 1) alteraciones de las funciones de las células β del páncreas y menor secreción de insulina; 2) una resistencia periférica a la insulina, y 3) un aumento de la producción hepática de glucosa y el metabolismo anormal de la grasa.¹²

En las primeras etapas de la enfermedad, los niveles de glucosa en la sangre siguen siendo normales, a pesar de la resistencia a la insulina, esto ocurre porque las células β del páncreas logran incrementar la cantidad de insulina y, de este modo, compensar; pero, debido a que la DM2 es una enfermedad metabólica crónica, los niveles séricos de glucosa continuarán elevados junto con la resistencia a la insulina, en consecuencia, en los islotes pancreáticos, las células β continuarán tratando de compensar los niveles de hiperglucemia. Sin embargo, este mecanismo de adaptación será insuficiente en algún punto, ya que las células β del páncreas agotarán su capacidad de adaptación ante las demandas prolongadas de glucosa. Posteriormente, la compensación de las células β será inadecuada, aparecerá la diabetes manifestada con hiperglucemia en ayuno y finalmente ocurrirá la insuficiencia y la ausencia de las células β . A este proceso también se le conoce como «resistencia a la insulina».¹³

La resistencia a la insulina es la causa de que las células β del páncreas incrementen la producción de insulina y que finalmente se agoten y se instale la DM2. Dicho mecanismo está originado por la mala captación de insulina por parte de las células diana de los tejidos.^{1,12}

Para que la insulina pueda ejercer sus efectos en los órganos diana, esta hormona se fija a receptores de membrana en las células de los tejidos efectores. El receptor de insulina es una glucoproteína conformada por una combinación de cuatro subunidades: 1) un par de subunidades α que se extienden por fuera de la membrana celular, y que se caracterizan por ser las subunidades de mayor tamaño y porque tienen los sitios de unión a la insulina, y 2) un par de subunidades β transmembrana, unidas a la subunidad α por puentes disulfuro; estas subunidades se caracterizan por ser de menor tamaño y porque poseen la enzima tirosina cinasa, que se activa durante la fijación de la insulina^{1,12,13} (fig. 62-3).

Después de que la insulina se una a su receptor, la subunidad α sufre cambios conformacionales, lo que permite las fosforilaciones en la subunidad β en residuos de tirosina, y se lleva a cabo el transporte de glucosa hacia el interior de las células.¹⁴

En la DM2, los niveles de receptor de insulina y la actividad de la tirosina cinasa están disminuidos, lo cual

es consecuencia de la deficiencia de señalización de la insulina, que puede estar originada por mutaciones o modificaciones postraduccionales en los receptores de insulina, lo que implica problemas en la unión de la insulina; dicho mecanismo puede contribuir a la hiperinsulinemia. Sin embargo, también se han atribuido alteraciones posteriores a la unión de la insulina, lo cual induce la alteración de la funcionalidad de los receptores (encargados de desempeñar funciones importantes en la señalización de la insulina), donde se ve reflejada la transfiguración desde la funcionalidad de los receptores hasta la actividad de proteínas localizadas en los mismos. Entre las alteraciones más frecuentes se encuentran la disminución del número de receptores para la insulina y su hipoactividad enzimática en las células diana, el aumento en el estado de fosforilación en residuos de serina y tirosina, defectos en la expresión y función de los transportadores de glucosa (GLUT) y alteraciones en las vías de señalización de la insulina.¹⁵

El aumento en la fosforilación en residuos de serina/tirosina en el receptor de insulina y en el sustrato del receptor de la insulina ha sido considerado como uno de los mecanismos clave en el desarrollo de la resistencia a la insulina, ya que el aumento excesivo en el estado de la fosforilación de estas proteínas puede intervenir en la asociación de otras proteínas que no deban unirse,

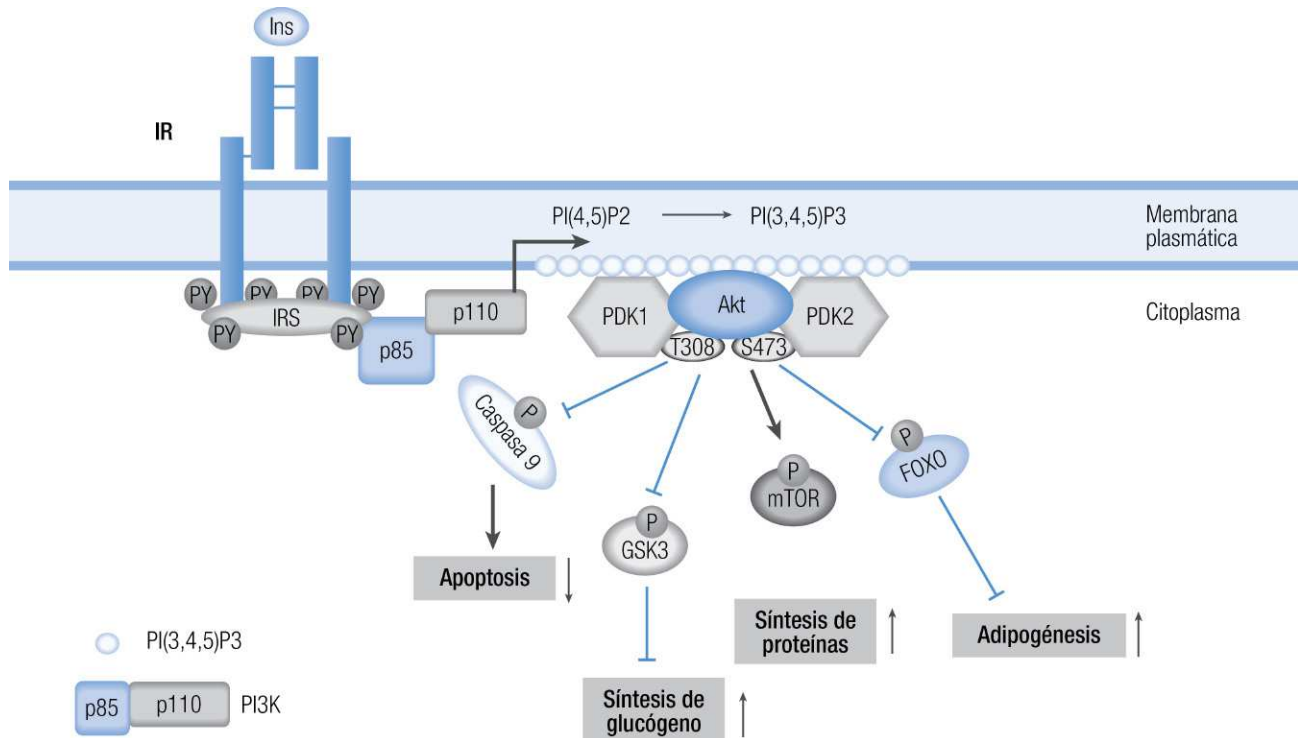


FIGURA 62-3

Esquema del mecanismo de acción de la insulina: activación de la vía PI3K/Akt. Esta vía representa el principal mecanismo por el que la insulina (Ins) ejerce sus funciones en el metabolismo. El receptor de insulina (IR) activa el sustrato del receptor de insulina (IRS), activando p110 y generando PI(3,4,5)P3 que sirve como sitio de unión para cinasas (PDK1, PDK2), lo que regula la activación de diferentes sustratos. (Adaptado de Olivares Reyes JA, Arellano Plancarte A. Bases moleculares de las acciones de la insulina. REB 2008;27[1]:9-18.)

bloquear sitios de fosforilación en la tirosina cinasa, intervenir en la cascada de fosforilación, disminuir su activación y, finalmente, inducir su degradación.^{15,16}

Otro mecanismo involucrado son los GLUT. Dado que la glucosa es incapaz de atravesar la membrana celular por sí sola (ya que la membrana es impermeable a la glucosa), es necesaria la participación de proteínas transportadoras para facilitarle el paso hacia el interior de la célula; a dichas proteínas se las conoce como «GLUT». Son una familia de proteínas compuestas por GLUT-1, GLUT-2, GLUT-3, GLUT-4, etc. El GLUT-4 es considerado el transportador de glucosa más importante e insulino-dependiente, ya que para ejercer sus funciones es necesario que una señal proveniente de la insulina induzca su migración desde su punto de origen hacia el interior de la célula^{1,4,14} (fig. 62-4).

Los pacientes con DM2 tienen una disminución marcada de los GLUT, lo que puede estar ocasionado por translocaciones en el momento de la síntesis de estos transportadores. Por tanto, ante la falta de estas proteínas transportadoras, la glucosa será incapaz de entrar en la célula, aun cuando esté presente en la circulación sanguínea, por lo que se producirá hipoglucemia en los tejidos y, como mecanismo compensatorio, las células β

del páncreas, para compensar la bajada de glucosa detectada por los tejidos, incrementarán la secreción de insulina, hasta que las células β no sean suficientes y finalmente se agotan o mueren por apoptosis.¹⁴

La **obesidad central** o **visceral** es muy frecuente en la DM2 y se cataloga como un importante factor de riesgo para adquirir la enfermedad (acompañada de una vida sedentaria y mala alimentación). La obesidad tiene efectos notables sobre la sensibilidad y las anomalías de los tejidos para captar la insulina y, por lo tanto, la homeostasis sistémica de la glucosa, porque el exceso de grasa que caracteriza a la obesidad puede originar anomalías fundamentales en la señalización de la insulina. La obesidad no solo influye en la sensibilidad a la insulina en su cantidad absoluta, sino también en su distribución. Los depósitos de grasa de la obesidad abdominal se asocian a una mayor probabilidad de resistencia a la insulina que los depósitos periféricos de grasa, es por eso por lo que la obesidad central es la que más se tiene en cuenta como un factor predisponente a DM2.¹⁶

Los adipocitos secretan cierto número de productos químicos (leptina, factor de necrosis tumoral α , AGL, resistina y adiponectina) que, entre otras funciones, también modulan la acción de la insulina. En las personas que

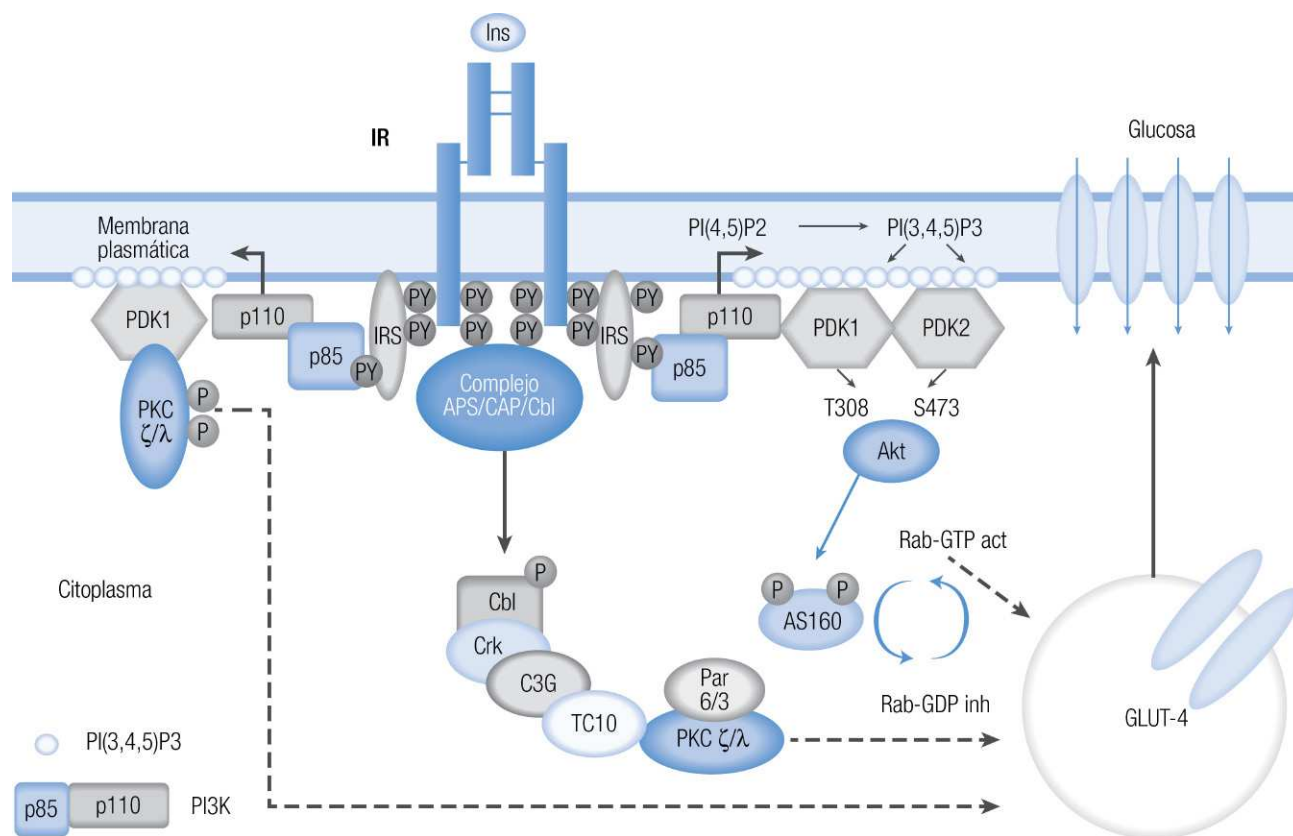


FIGURA 62-4

Regulación del transporte de glucosa por la insulina (Ins). La insulina promueve la translocación del transportador GLUT-4. (Adaptado de Olivares Reyes JA, Arellano Plancarte A. Bases moleculares de las acciones de la insulina. REB 2008;27[1]:9-18.)

presentan obesidad, el tejido adiposo está aumentado y, por lo tanto, también la secreción de sus contenidos químicos; los que más se asocian a la fisiopatología de la DM2 son los ácidos grasos y la adiponectina.^{1,4}

El aumento de la concentración de los AGL puede llevar a alteraciones en los receptores de insulina, las cuales comprenden una inadecuada unión de la insulina con su receptor, o bien la intervención en la fosforilación con su dominio de cinasa, asimismo, puede inhibir enzimas que actúan en el inicio de la fosforilación del receptor de la insulina e interferir en la cascada de fosforilación necesaria para la captación de insulina.⁴

Las adipocinas, además de regular el peso corporal, el apetito y el gasto de energía, son un péptido insulinosensibilizante que ayuda también a modular la sensibilidad a la insulina para su mejor captación. Sin embargo, en la obesidad se ve disminuida, lo cual puede contribuir a la resistencia a la insulina.^{3,4}

Hormonas contrarreguladoras ante la hipoglucemia

Frente a la baja concentración de glucosa, además de la insulina, existen otras hormonas que también intervienen en la regulación de los niveles de glucosa en la sangre. Estas normalmente son secretadas en períodos de depleción de los depósitos de glucosa o de limitación de la ingesta de glucosa. Dado que en la diabetes se registran niveles hipoglucémicos en los tejidos y la insulina es incapaz de actuar, se segregan otras hormonas para contrarrestar la hipoglucemia, es decir, hormonas contrarreguladoras, las cuales comprenden el glucagón, la hormona del crecimiento, las catecolaminas y las hormonas glucocorticoides.^{3,4,17}

Es importante conocerlas, ya que actúan como mecanismo adaptativo frente a bajos niveles de glucemia; sin embargo, se ven influenciadas en los mecanismos fisiopatológicos que se reflejan con las diversas manifestaciones clínicas de la DM.

El **glucagón** es una molécula polipeptídica sintetizada a partir de las células α del páncreas. Su función es mantener los niveles de glucemia entre comidas, durante períodos de ayuno y en períodos de ejercicio intenso, ya que se encarga de prevenir el descenso de la glucemia en la sangre, gracias a que induce la glucogenólisis o degrada el glucógeno en el hígado. Las bajas concentraciones de glucemia en los tejidos se acompañan con el incremento inmediato del glucagón. Las altas concentraciones de glucagón activan la lipasa de las células adiposas con la liberación resultante de los ácidos grasos, pueden aumentar la fuerza de contracción cardíaca, aumentar la secreción de la bilis e inhibir la secreción ácida gástrica.⁴

Las **catecolaminas**, adrenalina y noradrenalina, están involucradas en el mantenimiento de la glucosa ante situaciones de estrés. La adrenalina inhibe la liberación de insulina y promueve la glucogenólisis mediante la

conversión de glucógeno muscular y hepático en glucosa. El glucógeno muscular no puede ser liberado en la circulación, para conservar la glucosa y liberar los tejidos como el cerebro y el tejido nervioso periférico ante situaciones de estrés. Por lo tanto, la inhibición de insulina por parte de la adrenalina reduce el pasaje de glucosa hacia las células musculares y permite la llegada de glucosa al cerebro, sin embargo, contribuye a niveles aún más bajos de glucosa en los tejidos.¹⁷

Por otra parte, las catecolaminas aumentan la actividad de la lipasa y, por lo tanto, el aumento de los ácidos grasos, mecanismo que fisiopatológicamente puede contribuir a la cetosis.

La **hormona del crecimiento** aumenta la síntesis de proteínas en todas las células del cuerpo, moviliza los ácidos grasos del tejido adiposo y es antagonista de los efectos de la insulina, también reduce la captación y el consumo de glucosa a nivel celular, lo cual contribuye al aumento de la glucemia en la circulación sanguínea. La secreción de la hormona del crecimiento es inhibida por la insulina y las concentraciones de glucosa. Los niveles hipoglucémicos captados por los tejidos inducen la liberación de hormona del crecimiento y, en consecuencia, los mecanismos que esta ejerce. Esta hormona puede contribuir a la liberación excesiva de ácidos grasos, que induce la instalación de cetosis y también contribuye a la inhibición de la glucosa en las células β .^{4,17}

Las **hormonas glucocorticoides** se sintetizan en la corteza suprarrenal y son esenciales para la supervivencia durante los períodos de ayuno o de carencia de glucosa. Su mecanismo adaptativo es la estimulación de la gluconeogénesis hepática y el aumento de la producción hepática de glucosa. En personas con DM, los niveles prolongados de glucocorticoides ante la carencia de glucosa en los tejidos pueden conducir a la hiperglucemia y agravar la enfermedad. Hay diversas hormonas que intervienen en este mecanismo fisiopatológico, pero la más importante es el cortisol, ya que los niveles hipoglucémicos son un potente estimulador para su síntesis.^{4,17}

Las concentraciones elevadas de glucosa pueden resultar tóxicas, ya que causan glucosilación no enzimática de proteínas y contribuyen a los productos avanzados de glucosilación, que, además de producir alteraciones de las matrices proteicas y su metabolismo, interactúan con receptores específicos que a su vez estimulan los mecanismos de inflamación y oxidación que permiten la llegada de glucosa al cerebro; sin embargo, contribuyen a niveles aún más bajos de glucosa en los tejidos musculares. Por otra parte, las catecolaminas aumentan la actividad de la lipasa y, por lo tanto, el aumento de los ácidos grasos, mecanismo que fisiopatológicamente puede contribuir a la cetosis.¹⁷

Manifestaciones clínicas de la diabetes

Existen diversas manifestaciones clínicas en la DM, que van desde las agudas hasta las crónicas.

HIPERGLUCEMIA

Es la manifestación característica en ambos tipos de DM y se deriva de la disminución de la utilización tisular de glucosa y de un aumento de la producción de glucosa hepática (glucogenólisis y gluconeogénesis), que son favorecidos por la disminución de la insulina y la acción de las hormonas contrarreguladoras. Las altas concentraciones de glucosa plasmática condicionan la instalación de glucosuria, con pérdida de agua y electrolitos.^{1,4}

GLUCOSURIA, POLIURIA Y POLIDIPSIA

La glucosa es considerada una molécula osmóticamente activa, ya que tiene la capacidad de reabsorber y retener agua, tal como lo hacen las proteínas. Dicha propiedad interviene en el mecanismo fisiopatológico de la glucosuria, que secundariamente desencadena la poliuria y, por último, la polidipsia. La glucosuria ocurre cuando las concentraciones elevadas de glucosa en la sangre rebasan los niveles que se pueden reabsorber en los túbulos renales, lo que permite que se excrete la glucosa sobrante en la orina y consigo grandes pérdidas de agua, ya que es una molécula osmóticamente activa. Consecuentemente, se presenta la poliuria (excesiva micción), dado que los altos niveles de glucosa persistirán y, por lo tanto, el mecanismo de excreción en la orina, a la par que la pérdida de agua y electrolitos. La poliuria también suele ser un factor desencadenante de la deshidratación de los tejidos corporales. El proceso de la deshidratación se asocia a las altas pérdidas hidroelectrolíticas durante el filtrado de los túbulos renales y a las propiedades de la glucosa, ya que, al ser una molécula osmóticamente activa y al estar elevada en el plasma, tiene la capacidad de atraer el líquido intracelular de los tejidos y así deshidratarlos.^{1,4}

Posteriormente, aparece la polidipsia (sed excesiva), debido a las grandes pérdidas de agua durante la excreción de la glucosa y a la deshidratación de los tejidos. También se ha atribuido a que la deshidratación tisular afecta al centro de la sed en el hipotálamo y, por lo tanto, desencadena el reflejo de la sed. La polifagia (hambre excesiva) se manifiesta comúnmente en la DM1. Es probable que se deba a la inanición celular y al agotamiento de las reservas celulares de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas. La resistencia a la insulina en los tejidos diana altera la captación de glucosa por los tejidos sensibles y, como mecanismo adaptativo, se aumenta la producción hepática de glucosa, a pesar de la glucosa presente.⁴

CETOSIS

Es una complicación muy frecuente en la DM1. La excesiva liberación de los ácidos grasos por los adipocitos (lipólisis) es utilizada en gran parte por las células como fuente alternativa de energía frente a la hipoglucemia intracelular; sin embargo, el uso aumentado de los ácidos grasos en el hígado contribuye a la liberación de los cuerpos cetónicos en la sangre, lo que conduce a la cetosis. Es importante mencionar que los cuerpos cetónicos pueden ser responsables de originar acidosis metabólica, la cual

contribuye a la depresión del cerebro y conduce al coma diabético y, en el peor de los casos, a la muerte. La disminución de los valores séricos de la insulina y la hormona del crecimiento aumenta la liberación de los AGL y la lipólisis; los ácidos grasos normalmente son convertidos en triglicéridos y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) en el hígado, pero en la cetosis los niveles de glucagón elevados (secundarios a la hiperinsulinemia) contribuye a alteraciones del metabolismo hepático favoreciendo la formación de los cuerpos cetónicos.⁴

Los cuerpos cetónicos con pH fisiológico son considerados cetoacidosis y son neutralizados por el bicarbonato (HCO_3^-), pero la acidosis metabólica es secundaria a la liberación excesiva y crónica de los cuerpos cetónicos y, dada su persistente liberación por el hígado, agota los niveles del HCO_3^- y también aumenta la producción de ácido láctico, condicionando la instalación de acidosis metabólica. El incremento de los AGL aumenta la producción hepática de VLDL, mientras que su depuración está disminuida por la menor actividad lipasa de la lipoproteína sensible a la insulina.

La intensidad de la hipertrigliceridemia puede ser suficiente para originar pancreatitis.

CETOACIDOSIS DIABÉTICA

La cetoacidosis diabética (CAD) es una complicación aguda que compromete la vida de los aquejados, principalmente a los de DM1, sin embargo, también la pueden presentar los afectados por DM2. Se caracteriza por hiperglucemia, cetosis y acidosis metabólica. Su manifestación puede ser útil para diagnosticar la DM1. Los mecanismos fisiopatológicos son debidos a la falta de glucosa en las células, la ausencia de insulina y los efectos de las hormonas contrarreguladoras.

Las células, frente a la hipoglucemia tisular, recurrirán a fuentes de energía de las reservas corporales, induciendo la degradación rápida de estas en los músculos y la grasa, lo que conduce al mayor movimiento de aminoácidos en el hígado, para posteriormente ser convertidos en glucosa, y al movimiento de AGL, lo cual contribuirá a la formación hepática de cuerpos cetónicos y, por lo tanto, a la persistencia de la acidosis metabólica. El proceso de acidosis metabólica es responsable de gran parte de las manifestaciones clínicas, como anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal, dilatación gástrica, íleon paralítico, aliento cetósico y respiración de Kussmaul.^{1,4}

El aliento cetósico característico de olor a «frutas» es originado ante la presencia de cetonas volátiles. La profundidad y la frecuencia respiratoria (mecanismo conocido como «respiración de Kussmaul») aumentan a medida que el cuerpo intenta disminuir la acidosis metabólica. Algunas hormonas contrarreguladoras, como el glucagón, el cortisol, la hormona del crecimiento y las catecolaminas, suelen originar la liberación de más cuerpos cetónicos, ya que, además de contrarrestar los niveles hipoglucémicos, también son las responsables de movilizar ácidos grasos en los adipocitos.⁴

Es posible que haya hipotensión y taquicardia, secundarias a la reducción del volumen sanguíneo, ya que el exceso de glucosa en la sangre se acompaña de la excreción excesiva de glucosa en la orina, y, dado que es una molécula osmóticamente activa, se contribuye a la eliminación de grandes cantidades de agua. Las manifestaciones clínicas se relacionan con los mecanismos adaptativos de la cetoacidosis. La frecuencia cardíaca acelerada se comporta como un mecanismo regulador, dado que el cuerpo trata de compensar la pérdida de volumen sanguíneo. La fatiga y la debilidad son secundarias a la disminución del volumen plasmático.

PÉRDIDA DE PESO

Esta se manifiesta principalmente en la DM1 y se encuentra estrechamente relacionada con la cetoacidosis. Es secundaria a las grandes cantidades de pérdida de líquidos junto con el vómito y la anorexia secundarios a la cetoacidosis. También es la causa de la pérdida del tejido corporal, ya que la falta de insulina obliga al cuerpo a usar las reservas almacenadas, tales como las proteínas y las grasas de las células corporales, para ser usadas como fuentes de energía ante la depleción de glucosa.^{1,4}

INFECCIONES

Las infecciones son muy frecuentes en la DM. Las más frecuentes son las del tracto urinario por candidiasis vaginal y las infecciones en las extremidades inferiores. La DM es considerada como una enfermedad inmunosupresora, que acarrea un riesgo mayor de desarrollar infecciones, dado que la hiperglucemia puede alterar los mecanismos de defensa del huésped, tales como la función de los neutrófilos y las células inmunitarias; disminuir la función de los leucocitos polimorfonucleares (neutrófilos), y causar anomalías en la adherencia de los granulocitos, la quimiotaxis, la fagocitosis y la función microbicida. Es necesario tener en cuenta que la diabetes es un trastorno crónico y, por lo tanto, la hiperglucemia es persistente. Ahora bien, el conjunto de estas alteraciones originará la supresión del sistema inmunitario del huésped y lo hará más vulnerable a infecciones oportunistas o infecciones altamente patógenas.¹⁸

Infecciones cutáneas

Las infecciones están estrechamente relacionadas con la inmunosupresión y son más frecuentes en los que padecen DM2. Las manifestaciones cutáneas se caracterizan por una lenta cicatrización de las heridas y la formación de úlceras cutáneas. Estas lesiones se deben a traumatismos mecánicos, generalmente ocasionados por las parestesias. Posteriormente a la lesión, se favorece el crecimiento de microorganismos como las levaduras o las bacterias, ya que la hiperglucemia favorece el medio para que estas puedan colonizar.

Complicaciones crónicas de la diabetes

Las complicaciones crónicas de la DM están relacionadas con las afecciones en los grandes y pequeños vasos.

Las afecciones en los pequeños vasos dan lugar a las denominadas «complicaciones microvasculares», cuyas manifestaciones comprenden retinopatía, nefropatía, y neuropatía diabética.^{1,5,14}

NEFROPATÍA DIABÉTICA

La DM es la principal causa de nefropatía, y se ven afectados ambos grupos de diabéticos por igual. Esta se caracteriza por la presencia de albuminuria persistente, un aumento de la presión arterial y una disminución del filtrado glomerular. También se caracteriza por que no es producida por otras enfermedades del aparato urinario y, finalmente, se origina la insuficiencia renal terminal. Es una complicación crónica que es originada por un inadecuado control de la hiperglucemia, y su fisiopatogénesis es multifactorial.¹⁹

El mecanismo al que más se atribuye el proceso fisiopatológico de la nefropatía diabética (ND) es la hipertensión. En la diabetes, el traumatismo intraglomerular está relacionado con la hipertensión arterial, ya que la hiperglucemia induce la vasodilatación de las arteriolas aferentes, lo que tiende a aumentar la presión intraglomerular. Dado que los glomérulos son estructuras meramente elásticas, la hipertensión provoca que se distiendan y permite activar diversos mecanismos patogénicos como la activación de los receptores de angiotensina II.^{17,19}

La distensión de la matriz mesangial se correlaciona con la aparición de proteinuria y el deterioro de la función renal, que es debido a la alteración de la barrera de la filtración glomerular, la cual está formada por el endotelio, la membrana basal y los podocitos. La proteinuria se ha atribuido a la pérdida de selectividad para la carga eléctrica de la membrana basal por pérdida de los proteoglicanos cargados negativamente, sin embargo, estos cambios aparecen de forma muy tardía en la evolución de la ND.⁵

Ahora bien, se ha demostrado que la barrera antiproteínica se halla en el diafragma de las ranuras interpodocitarias. Los podocitos extienden pedicelos sobre la membrana basal; los pedicelos de los podocitos adyacentes se disponen en forma imbricada, separados por las ranuras interpodocitarias, que son espacios de 30-40 nm que están cerrados por el diafragma. Este diafragma es una barrera ultrafina y microporosa, permeable al agua y a los solutos de bajo peso molecular, pero impermeable a las proteínas plasmáticas. Por lo tanto, la pérdida de integridad del diafragma de las ranuras interpodocitarias ante la distensión es el factor desencadenante de la proteinuria.¹⁹

Es importante mencionar que el sustrato molecular del diafragma es una proteína denominada «nefrina», que contribuye a propiedades antiapoptóticas de los podocitos, ya que estos no son capaces de proliferar. En la DM se han observado lesiones podocitarias con ensanchamiento de los pedicelos, reducción de la expresión de nefrina y pérdida de podocitos, lo que contribuye a la proteinuria constante. Finalmente, la fase de proteinuria que aparece por los cambios iniciales en la ND también contribuye en el proceso de deterioro renal, ya

que la sobrecarga de proteínas en el filtrado glomerular obliga a una intensa reabsorción tubular. Esta situación desencadena la liberación de citocinas inflamatorias, quimiotácticas y vasoactivas, que a su vez inducen lesiones tubulointersticiales, contribuyendo al establecimiento de la insuficiencia renal. Por otra parte, la proteinuria induce atrofia tubular y fibrosis intersticial, que conducen a la pérdida de la función renal.^{5,19}

También el estrés mecánico ocasionado por la hipertensión intraglomerular favorece la activación de la proteína cinasa C β . Este mediador estimula la expresión del factor de crecimiento transformante β , que está implicado en la producción de fibronectina y la inducción de glomerulosclerosis. Para métodos diagnósticos, se ha encontrado excreción urinaria de nefrina que aumenta ante la progresión de la nefropatía y también la albuminuria, ya que es una proteína que se excreta ante la presencia del daño glomerular.

RETINOPATÍA DIABÉTICA

Es una de las principales causas de ceguera en la población y se dice que el riesgo en diabéticos es 25 veces mayor que el del resto de la población; se puede manifestar hasta 20 años después de la aparición de la enfermedad, sin embargo, un diagnóstico temprano reduce el riesgo de pérdida de la visión. La retinopatía diabética (RD) se caracteriza por el aumento de la permeabilidad vascular retiniana, la formación de microaneurismas, la neovascularización y hemorragias relacionadas, la formación de cicatrices y, finalmente, el desprendimiento de la retina. Es secundaria a la hiperglucemia, la hiperlipidemia y la hipertensión arterial. Las lesiones de la RD comprenden cambios en la estructura y la composición celular de la microvasculatura, y daño en las células endoteliales, cuya función es formar una barrera al flujo sanguíneo de la retina; su lesión aumenta la permeabilidad vascular. También hay lesiones en los pericitos, células que, en condiciones normales, regulan la permeabilidad; su daño se correlaciona con los microaneurismas.²⁰

Los mecanismos fisiopatológicos son originados a partir de diversas alteraciones, tales como la glucosilación no enzimática de proteínas, ya que ante las altas concentraciones de glucosa los hidratos de carbono interactúan con las proteínas sin necesidad de requerir los procesos enzimáticos, posteriormente se forman los compuestos denominados «productos de Amadori», y estos finalmente se transforman en productos de glucosilación. Las interacciones de estos productos con receptores específicos pueden producir señales proinflamatorias y proateroescleróticas. Todos estos procesos dan como resultado alteraciones en la hemodinámica de la retina y/o daño de las células endoteliales.^{5,20}

La angiogénesis es estimulada ante la respuesta isquémica de la retina, la cual se puede presentar por pérdida de los capilares y/o formación de microaneurismas. La angiogénesis se da gracias al factor de crecimiento endotelial vascular y el factor de crecimiento fibroblás-

tico. La hiperglucemia se incrementa con la actividad de la enzima fosfolipasa C, lo que aumenta el glicerol, y este a su vez aumenta la proteína cinasa, la cual favorece la proliferación vascular, la pérdida de los pericitos, anomalías en el flujo endotelial, microaneurismas y edema macular de retina. La RD es la manifestación secundaria a la microangiopatía diabética y evoluciona en tres fases que se caracterizan por la incorporación sucesiva de distintas estructuras oculares: microangiopatía retiniana, retinopatía y vitreoretinopatía.²⁰

En la microangiopatía retiniana se afectan las estructuras vasculares de la retina con alteraciones hemorrágicas y engrosamiento de la membrana basal, sin embargo, en este estadio no hay manifestaciones oftalmológicas, por lo cual la enfermedad progresa. En la RD se afecta el parénquima retiniano. Su cuadro suele ser exudativo, isquémico o proliferativo con afectación del vítreo. La aparición del vítreo en la progresión de la retinopatía configura un cuadro grave multiforme que comprende hemorragias en el vítreo, desprendimiento de la retina, maculopatía vitreoretiniana, etc., y se instala el tercer estadio de la enfermedad, la vitreoretinopatía.

ENFERMEDADES VASCULARES (HIPERTENSIÓN ARTERIAL)

Es un problema muy frecuente en la DM y comprende el desarrollo de diversas patologías. Es un factor de riesgo clásico para el desarrollo de la enfermedad coronaria, la enfermedad cardiovascular y la vasculopatía isquémica. Es desencadenada por diversos mecanismos fisiopatológicos que interactúan entre sí y originan la presión arterial.

La resistencia a la insulina se ha asociado a la hipertensión arterial, ya que la insulina ejerce un efecto estimulador en el sistema nervioso simpático y, además, promueve la absorción de sodio y agua en el túbulo renal, mecanismos por los cuales puede aumentar la presión arterial. También se ha asociado a la ineficaz función que ejerce la insulina en el endotelio, ya que normalmente estimula a las células endoteliales para que liberen óxido nítrico (NO; sustancia vasodilatadora de las arterias), por lo que la resistencia a la insulina podría aumentar la resistencia periférica característica de la hipertensión arterial. Además, los diabéticos tienen una disminuida elasticidad arterial debido a la glucosilación proteica y a la aterosclerosis, lo que conduce a un aumento de la presión arterial principalmente sistólica.^{5,17,18}

Otro mecanismo fisiopatológico que interviene en la hipertensión arterial es la expansión del volumen, ya que la retención de sodio y el exceso de glucosa filtrada junto con la hiperinsulinemia contribuyen a la expansión del volumen, induciendo la hipertensión. El sistema renina-angiotensina-aldosterona no está directamente implicado en la patogénesis de la hipertensión, sin embargo, la hiperglucemia estimula la producción intrarrenal de angiotensina II, que se asocia con la retención de sodio y agua por el túbulo proximal.

DISLIPIDEMIA

Hace referencia a las alteraciones de los lípidos y las lipoproteínas plasmáticas producidas fundamentalmente en la DM2. La característica fundamental de la dislipidemia diabética es la hipertrigliceridemia por aumento de las VLDL asociada a descenso del colesterol HDL. La dislipidemia en la diabetes se trata de un fenómeno complejo que implica una serie de factores, entre los que destacan la resistencia a la insulina, la hiperglucemia y la alteración del metabolismo de los ácidos grasos.¹⁷

La insulina presenta una potente acción antilipolítica en el tejido adiposo; por lo tanto, en situaciones de resistencia a la acción de esta hormona, aumenta la liberación de AGL, los cuales se dirigen al hígado y dan lugar a las VLDL, sin embargo, estas lipoproteínas también son incrementadas por estímulo directo de la propia insulina. Por otro lado, la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia estimulan también la síntesis hepática de apolipoproteína B-100 (LDL). Todas estas alteraciones constituyen el eje central de las alteraciones lipídicas asociadas a la resistencia a la insulina.

El aumento de partículas ricas en triglicéridos produce un incremento del intercambio de estos con ésteres de colesterol provenientes de las partículas LDL mediante la acción de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol. Este mecanismo da lugar a unas partículas LDL enriquecidas en triglicéridos, con lo que se hacen sensibles a la acción de la lipasa hepática (que en situaciones de resistencia a la insulina aumenta su actividad), enzima que hidroliza los triglicéridos de las LDL; por medio de esta acción enzimática, se incrementa la formación de partículas LDL más pequeñas y densas, que son retenidas en la pared arterial y son más sensibles a la oxidación. Este patrón de partículas LDL está claramente incrementado en la DM2, ya que se observa hasta en un 90% de los pacientes con triglicéridos superiores a 180 mg/dl; además, no existen pruebas que apunten hacia un origen diferente al de la hipertrigliceridemia.^{5,17,18}

ATEROESCLEROSIS

Es una condición patológica que contribuye a una serie de acontecimientos vasculares, tales como la enfermedad coronaria, el accidente cerebrovascular y la enfermedad vascular periférica, entre otros. Es un proceso progresivo caracterizado por el acúmulo de lípidos y elementos fibrosos en las arterias originado por daño endotelial. Las células endoteliales proporcionan una barrera metabólicamente activa entre la sangre y la pared vascular, ya que controlan la permeabilidad de las macromoléculas, modulan los tonos vasomotores, evitan la coagulación y la trombosis, e intervienen en la diapédesis de los leucocitos. Además, sintetizan sustancias vasoactivas como el NO, las prostaglandinas, la endotelina y la angiotensina II, que participan en la regulación de las funciones y de las estructuras de los vasos. La vasodilatación dependiente del endotelio se encuentra disminuida en el diabético aun antes de la aparición de la aterosclerosis,

ya que la hiperglucemia impide la producción de NO, porque bloquea la activación de la sintetasa endotelial del NO y aumenta la producción de radicales libres oxigenados tales como el anión superóxido.^{17,18}

La migración de los linfocitos T y de los monocitos hacia la capa íntima ocupa un papel central en la aterogénesis. La adherencia de los monocitos al endotelio implica la unión de moléculas de estructura expresadas en la superficie endotelial. Estas moléculas de adherencia se expresan también en la superficie del endotelio normal, pero se encuentran fuertemente aumentadas en el curso de la aterosclerosis. Las células T que se acumulan en las placas de aterosclerosis secretan citocinas, en particular interferón, para transformarse en células espumosas. Los macrófagos captan e incorporan grandes cantidades de colesterol de LDL oxidado por medio de receptores que, a la inversa de los receptores clásicos del colesterol de LDL normal, no son regulados negativamente por el contenido intracelular de colesterol.¹⁸

La hiperglucemia, al disminuir la producción de NO, estimula la generación de radicales libres y la expresión de receptores para los productos de glucosilación, aumenta la activación del factor de transcripción inflamatoria, que regula la expresión de gran cantidad de genes que codifican mediadores inflamatorios. Las anomalías lipídicas comúnmente asociadas a la diabetes, como el aumento de las VLDL y el exceso de AGL, estimulan igualmente la activación del factor de transcripción inflamatoria a nivel endotelial, aumentando la expresión de citocinas y de moléculas de adherencia.

Además de acentuar el proceso ateromatoso que conduce a la aparición de las lesiones ateroscleróticas, la diabetes favorece la inestabilidad de las placas y desencadena la aparición de eventos clínicos. Un estudio reciente confirma que las placas de aterosclerosis de los pacientes diabéticos son más inflamatorias que las placas de los no diabéticos, con acumulación aumentada de macrófagos y de linfocitos T y sobreexpresión de la molécula HLA-DR del complejo mayor de histocompatibilidad. Por otra parte, las placas de los diabéticos contienen un núcleo lipídico más importante, asociado con la presencia de mayor número de macrófagos y de células musculares lisas en apoptosis, lo que acentúa su vulnerabilidad.¹⁴

DISFUNCIÓN ERÉCTIL

Esta manifestación está muy ligada a los problemas vasculares que el paciente diabético presenta. La hiperglucemia en diabéticos contribuye a la formación de productos finales de la glucosilación avanzada (AGE). Los AGE son los productos resultantes de las reacciones enzimáticas entre la glucosa, los lípidos, las proteínas o los ácidos nucleicos. Los AGE forman enlaces covalentes con el colágeno vascular, lo cual contribuye al engrosamiento vascular, al decremento de la elasticidad, la disfunción endotelial y la aterosclerosis. Los AGE están primordialmente en los cuerpos cavernosos del paciente

diabético, ejerciendo sus efectos fisiopatológicos en el tejido endotelial y ocasionando la disfunción eréctil. Otro posible proceso que origina la disfunción eréctil es la poca producción del NO de las arterias del pene, ya que el óxido nítrico ejerce la función de la relajación de los cuerpos cavernosos.²¹

NEUROPATÍA DIABÉTICA

Es una alteración crónica que afecta a los dos tipos de diabetes. Se puede manifestar en tres formas diferentes: polineuropatía, mononeuropatía y neuropatía vegetativa (autónoma). La hiperglucemia y la deficiencia de insulina son consideradas importantes promotoras de la neuropatía diabética (ND); el trastorno probablemente resulte de una serie compleja de interacciones metabólicas, vasculares y neurotróficas. Las alteraciones metabólicas inician el daño crónico con la subsecuente pérdida axonal de fibras provistas o no de mielina.^{5,14,22}

Se distinguen los siguientes tipos de ND:

- **Polineuropatía:** es el tipo de manifestación más frecuente, se caracteriza por la pérdida de la sensibilidad distal, con presencia de hiperestesias, parestesias y disestesias. Los síntomas consisten en la sensación de adormecimiento, hormigueo, pinchazos o ardor quemante que se inicia en los pies y se extiende proximalmente.
- **Mononeuropatía:** es la disfunción de los nervios craneales o periféricos aislados. Es poco frecuente y se manifiesta en forma de dolor o debilidad motora en el territorio de un solo nervio.
- **Neuropatía vegetativa:** se diferencia porque afecta a los sistemas colinérgico, noradrenérgico y peptidérgico, llevando secundariamente a la afección de otros aparatos y sistemas, como el digestivo, el genitourinario y el pseudomotor (fig. 62-5).

PIE DIABÉTICO

Es una complicación crónica y es resultante de la interacción de factores sistémicos (angiopatía, neuropatía e infecciones) y factores ambientales (estilo de vida, higiene, calzado). La gravedad del pie diabético se debe al elevado riesgo de amputaciones. La polineuropatía periférica diabética es una complicación crónica causada por la suma de complicaciones micro- y macrovasculares. Ocasiona pérdida de la sensibilidad superficial y profunda y, por lo tanto, facilita los traumatismos. Altera las presiones plantares dando lugar a zonas de hipertensión y cizallamiento con formación de hiperqueratosis (callos) y úlceras^{1,23} (fig. 62-6).

La enfermedad vascular periférica genera obstrucción de las arterias dando lugar a una menor irrigación, necrosis tisular y favorecimiento de la ulceración. Además, interfiere en el aporte de nutrientes y de elementos de defensa frente a infecciones. Una vez que se pierde la protección por parte de la piel ante la presencia de las úlceras, se facilita la entrada de agentes infecciosos, lo cual agrava las lesiones y favorece la destrucción tisular.^{5,14}

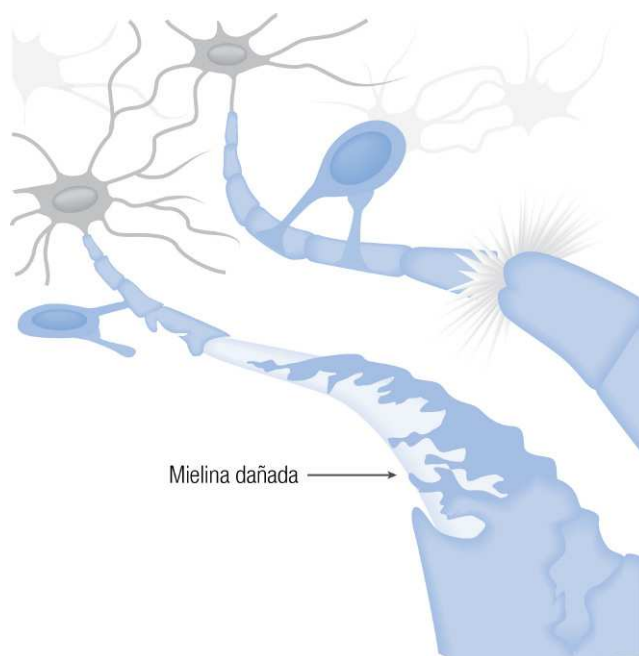


FIGURA 62-5

La complicación más frecuente de la diabetes mellitus a largo plazo es la neuropatía, debido al daño en la capa de mielina de las fibras nerviosas por la hiperglucemia persistente.

La microangiopatía también contribuye, ya que la afección arterioesclerótica de los vasos de mediano y gran calibre dificulta el tránsito de oxígeno y nutrientes, conduciendo a la necrosis subcutánea, y se dificulta la cicatrización de las heridas y la efectividad de los tratamientos.

La neuropatía afecta a las fibras nerviosas tanto motoras como sensitivas, por lo cual contribuye a la disminución sensitiva profunda (sentido de posición de los dedos) y la superficial (táctil, térmica y dolorosa). El sujeto no

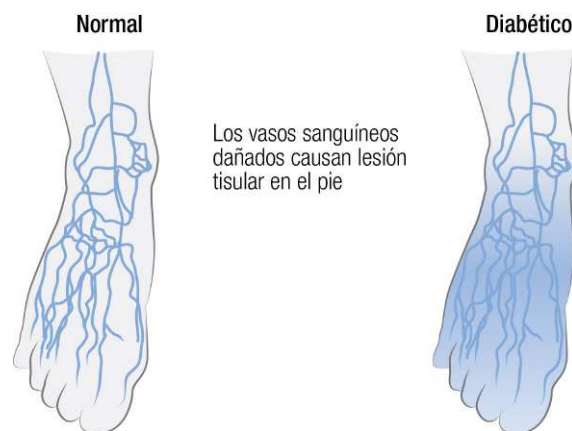


FIGURA 62-6

El daño vascular en el diabético (ateroesclerosis) reduce el aporte sanguíneo a los tejidos del pie, causando la lesión tisular denominada «pie diabético».

siente agresiones en los pies (zapatos ajustados, cuerpo extraño dentro del zapato o traumatismos), y esto contribuye a la aparición de lesiones y ulceraciones.^{22,23}

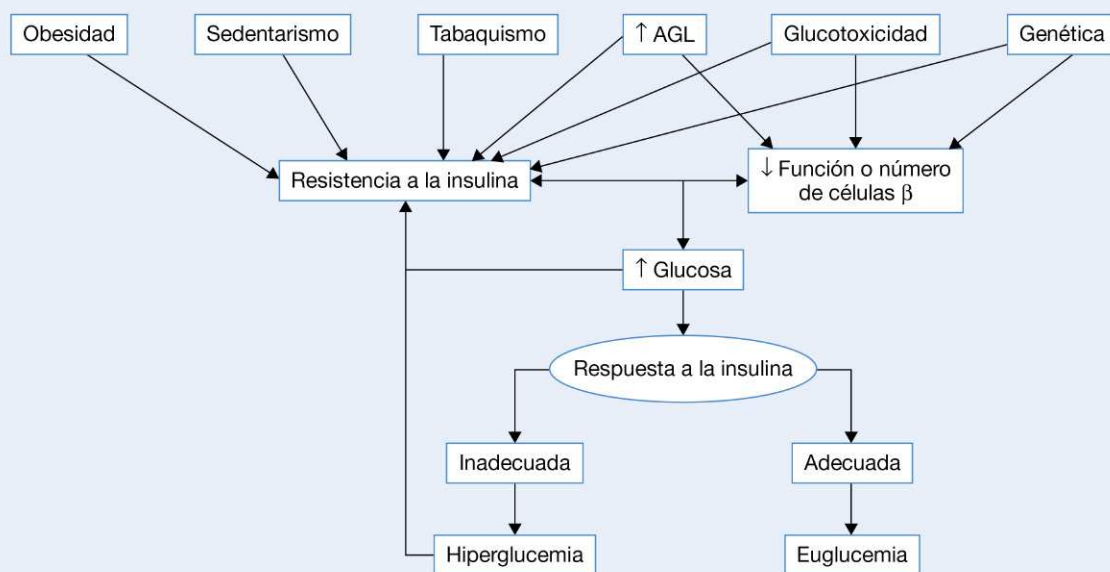
La deformación de los pies es originada por la pérdida motora, ya que produce atrofia de la musculatura intrínseca del pie; posteriormente, se establece el desequilibrio de los músculos tensores y flexores, la alteración en la distribución del peso y un desplazamiento hacia delante de la grasa que se encuentra bajo la cabeza de los metatarsianos. Finalmente, ocurre la afección autonómica que se caracteriza por la pérdida de la sudoración en el pie, la piel se vuelve reseca y agrietada, y pueden formarse fisuras que permiten la entrada a microorganismos infecciosos.²³

RESUMEN

La DM es un grupo de trastornos muy heterogéneo del metabolismo de la glucosa, definido por la presencia de hiperglucemia, que se debe a la deficiencia funcional de la acción de la insulina, la cual puede

deberse a una disminución de la secreción de insulina por las células β del páncreas, una disminución de la respuesta a la insulina por los tejidos diana (resistencia a la insulina) o un incremento de hormonas contrarreguladoras que se oponen a los efectos de la insulina. Las contribuciones relativas de cada uno de estos tres factores, además de constituirse en la base de la clasificación en subtipos, ayudan a explicar la forma de presentación clínica.

Existen varios tipos de DM directamente influenciados por factores genéticos y factores ambientales, sin embargo, la clasificación se basa en el proceso patógeno que origina la hiperglucemia. Las dos categorías amplias de DM son la de tipo 1 y la de tipo 2, y se caracterizan por la fase anormal del metabolismo de la glucosa. La DM1 se caracteriza por la destrucción de las células β del páncreas, mientras que la DM2 es originada por la resistencia a la insulina por parte de las células diana. Otras variantes de DM es la diabetes gestacional.



MAPA CONCEPTUAL

Fisiopatología de la diabetes mellitus de tipo 2.

Bibliografía

1. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2011;34(Suppl 1):S62-9.
2. Olivares Reyes JA, Arellano Plancarte A. Bases Moleculares de las acciones de la insulina. *REB* 2008;27(1):9-18. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revdubio/reb-2008/reb081c.pdf> [consultado el 19 de julio de 2017].
3. Saladin KS. Anatomía y fisiología. La unidad entre forma y función. 6.ª ed. Madrid: McGraw-Hill; 2013.
4. Hall JE, ed. Guyton y Hall. Tratado de Fisiología Médica. 13.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2016.
5. Mckenney RL, Short DK. Tipping the balance: The Pathophysiology of obesity and type 2 Diabetes Mellitus. *Surg Clin N Am* 2011;91(6):1139-48.
6. Concannon P, Rich SS, Nepom GT. Genetics of type 1A diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:1646.
7. Pietropaolo M, Towns R, Eisenbarth GS. Humoral autoimmunity in type 1 diabetes: prediction, significance, and detection of distinct disease subtypes. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2(10).a012831.
8. Allen JS, Pang K, Skowera A, et al. Plasmacytoid dendritic cells are proportionally expanded at diagnosis of type 1 diabetes and enhance islet autoantigen presentation to T-cells through immune complex capture. *Diabetes* 2009;58(1):138-45.
9. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LM, et al. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2014;37(7):2034-54.
10. Bonner SM, Pietropaolo SL, Fan Y, et al. Sequence variation in promoter of Ica1 gene, which encodes protein implicated in type 1 diabetes, causes transcription factor autoimmune regulator (AIRE) to increase its binding and down-regulate expression. *J Biol Chem* 2012;287(71):17882-93.
11. Frederiksen B, Kroehl M, Lamb MM, et al. Infant exposures and development of type 1 diabetes mellitus: The Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *JAMA Pediatr* 2013;167(9):808-15.
12. Yagihashi S, Inaba W, Mizukami H. Dynamic pathology of islet endocrine cells in type 2 diabetes: b-Cell growth, death, regeneration and their clinical implications. *J Diabetes Investig* 2016;7(2):155-65.
13. Tomita T. Apoptosis in pancreatic b-islet cells in Type 2 diabetes. *Bosn J Basic Med Sci* 2016;16(3):162-79.
14. Cornell S. Continual evolution of type 2 diabetes: an update on pathophysiology and emerging treatment options. *Ther Clin Risk Manag* 2015;11:621-32.
15. Myers SA. Zinc transporters and zinc signaling: new insights into their role in type 2 diabetes. *Int J Endocrinol* 2015;167503.
16. Lukacs K, Hosszufalusi N, Dinya E, et al. The type 2 diabetes-associated variant in TCF7L2 is associated with latent autoimmune diabetes in adult Europeans and the gene effect is modified by obesity: a meta-analysis and an individual study. *Diabetologia* 2012;55(3):689-93.
17. Chevalier N, Fénichel P. Endocrine disruptors: new players in the pathophysiology of type 2 diabetes? *Diabetes Metab* 2015;41(2):107-15.
18. Garcia C, Feve B, Ferré P, et al. Diabetes and inflammation: Fundamental aspects and Clinical implications. *Diabetes Metab* 2010;36(5):327-38.
19. Whaley-Connell A, Sowers JR. Basic science: Pathophysiology: the cardiorenal metabolic syndrome. *J Am Soc Hypertens* 2014;8(8):604-6.
20. Crosby-Nwaobi R, Sivaprasad S, Forbes A. A systematic review of the association of diabetic retinopathy and cognitive impairment in people with type2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;96(2):101-10.
21. Thorve VS, Kshirgar AD, Vyawahare NS, Joshi VS, Ingale KG, Mohite RJ. Diabetes-Induced Erectile dysfunction: epidemiology, pathophysiology and management. *J Diabetes Complications* 2011;25(2):129-36.
22. Kucerova J, Babinska Z, Horska K, Kotolova H. The common pathophysiology underlying the metabolic syndrome, schizophrenia and depression. A review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomuc Czech Repub* 2014;159(2):208-14.
23. Clayton W, Elasy TA. A Review of the Pathophysiology, Classification and treatment of Foot ulcers in Diabetes Patients. *Clin Diabetes* 2009;27(2):52-8.

Página deliberadamente en blanco

Trastornos de la hipófisis: acromegalia, gigantismo e hiperprolactinemia

Marisol Rivas González

INTRODUCCIÓN

La acromegalia y el gigantismo se producen por el exceso de hormona del crecimiento (GH), la cual es secretada por las células somatotropas de la adenohipófisis. Su principal etiología son los adenomas hipofisarios. Se produce acromegalia cuando se presenta en la edad adulta y gigantismo, en la niñez. Sus manifestaciones clínicas se relacionan con los efectos de la GH en sus órganos diana: hígado, hueso, riñón, tejido adiposo, músculo, ojo, cerebro, corazón y células del sistema inmunitario. Su mortalidad está dada por complicaciones vasculares, respiratorias y por el aumento en la incidencia de cáncer de colon.

La prolactina es secretada en las células lactótropas de la adenohipófisis, estimula el desarrollo de la glándula mamaria, la producción de la leche materna, la lactación y la liberación de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH). La hiperprolactinemia es causada por un prolactinoma, que es el tumor hipofisario más común, y se manifiesta clínicamente con galactorrea, amenorrea, esterilidad e hipogonadismo.

CONCEPTO

Se debe prestar atención a la acromegalia y el gigantismo, por una parte, y a la hiperprolactinemia, por otro:

- **Acromegalia y gigantismo:** secundarios a un exceso de GH y de los niveles del factor de crecimiento insulínico de tipo 1 (IGF-1) que tiene como resultado la proliferación anormal de los tejidos. Cuando se produce durante la niñez y la adolescencia, antes del cierre de las epífisis de los huesos largos, se denomina «gigantismo»; si se presenta en la edad adulta, se desarrollará acromegalia.
- **Hiperprolactinemia:** aumento en la secreción de prolactina, generalmente con niveles por encima de 100 ng/ml.

BASES ANATOMOFISIOLÓGICAS

El eje hipotálamohipofisario juega un papel central en el funcionamiento de las glándulas endocrinas y en las respuestas fisiológicas del organismo.

La glándula hipófisis se divide anatómicamente en dos partes, una anterior llamada «adenohipófisis» y una posterior denominada «neurohipófisis».

La adenohipófisis contiene diferentes tipos celulares, cuya función es la producción de diversas hormonas. Se producen seis hormonas: GH, prolactina, hormona estimulante de la tiroides (TSH), corticotropina (ACTH) y células gonadotropas productoras de hormona luteinizante (LH) y hormona foliculoestimulante (FSH)¹ (fig. 63-1).

La GH es una hormona peptídica que está formada por 191 aminoácidos y tiene un peso molecular de 22 kDa². Se libera por las células somatotropas de la hipófisis anterior (adenohipófisis), las cuales son las más abundantes, ya que representan aproximadamente el 50% de las células adenohipofisarias. Su péptido precursor (pre-GH) tiene un peso molecular de 28.000 kDa, pero no tiene efectos fisiológicos.¹

La prolactina es una hormona también producida por las células lactótropas de la hipófisis anterior, las cuales representan hasta el 25% de la población celular hipofisaria.¹ También se produce en el epitelio mamario, la próstata, el endotelio, la piel y las células del sistema inmunitario. Es un polipéptido de 198 aminoácidos, con una estructura similar a la de la GH y la del lactógeno placentario humano.

Regulación de la secreción de hormona del crecimiento

Principalmente dada por dos hormonas producidas en el hipotálamo: la hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH) y la somatostatina.²

709

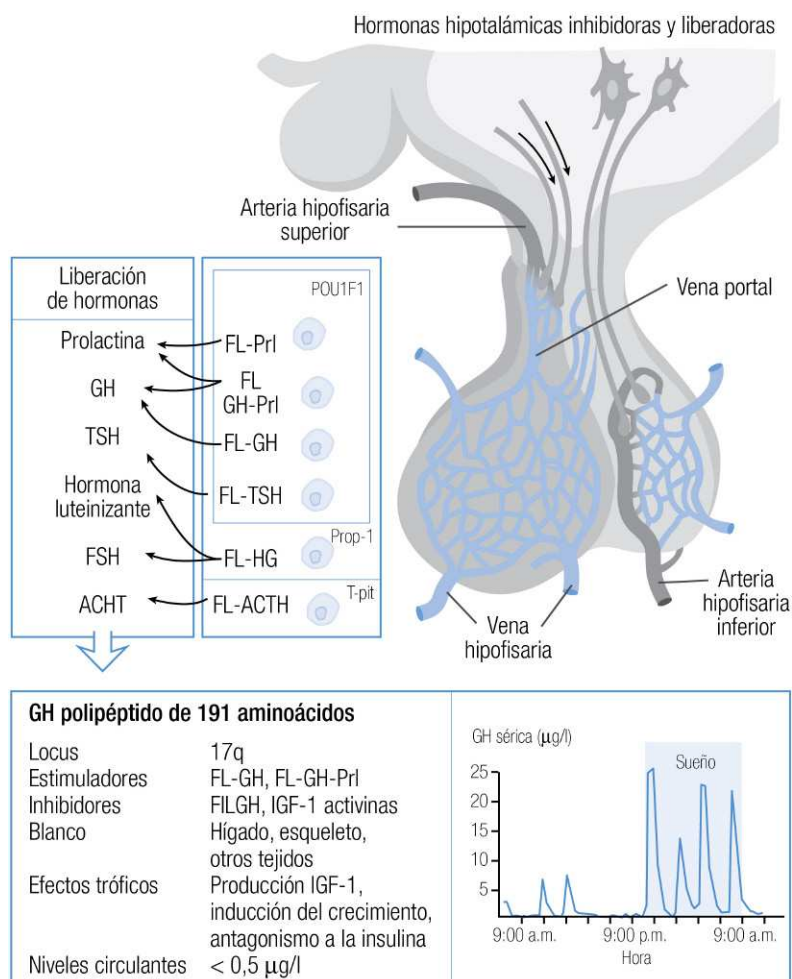


FIGURA 63-1

Control hipotálamohipofisario de la secreción de la hormona del crecimiento. ACHT, corticotropina; FILGH, factor inhibidor de la liberación de la hormona del crecimiento; FL, factor liberador; FSH, hormona foliculoestimulante; GH, hormona del crecimiento; HG, hormonas gonadótropas; Prl, prolactina; TSH, tirotropina. (Adaptado de Melmed S. *Acromegaly*. *N Engl J Med* 2006;355[24]:2558-73.)

710

La GHRH estimula su secreción, la cual tiene una vida media de 3-7 min.¹

La somatostatina inhibe la secreción de la GH. Se secreta en el hipotálamo, aunque también en el páncreas, la mucosa gastrointestinal y la tiroides. Su vida media es de 2-3 min. Además, tiene un efecto inhibitorio de la insulina, el glucagón, la gastrina, la secretina, la TSH y el péptido intestinal vasoactivo.¹

Se ha identificado otro secretagogo de la GH, llamado «greлина», el cual es un péptido que es liberado principalmente en el estómago, además de en el páncreas, el riñón, el hígado y el hipotálamo; es sintetizado en respuesta a la disponibilidad de nutrientes.²⁻³

Hay otros factores que también regulan la GH y se representan en el cuadro 63-1.

Regulación de la secreción de prolactina

Su secreción es inhibida principalmente por la dopamina, además del neurotransmisor GABA y por vías colinérgicas.¹

Se libera por efecto de la TSH, el péptido intestinal vasoactivo, la serotonina y los estrógenos, los cuales aumentan durante el embarazo y, en consecuencia, aumentan los niveles de prolactina.²

Fisiológicamente, se libera, además, durante el sueño, el estrés y la estimulación mamaria.

Liberación pulsátil de la hormona del crecimiento

En las personas sanas, por la mañana, en ayuno y sin estrés, hay una concentración de GH de menos de 2 ng/ml.¹ Se producen varios pulsos intermitentes de GH (principalmente durante el sueño), que llega a niveles de hasta 30 µg/l.³ En los adultos se secretan normalmente 400 µg/día y en adolescentes jóvenes, hasta 700 µg/día.¹

Esta secreción está regulada por factores neurales, metabólicos y hormonales. El control neural produce su secreción pulsátil de manera que se alcanza su concentración máxima de 1 a 4 h después del inicio del sueño. El estrés desencadena la liberación de GH.¹ El control

CUADRO 63-1 REGULACIÓN DE LA LIBERACIÓN DE HORMONA DEL CRECIMIENTO Y DE LA PROLACTINA**Hormona del crecimiento**

Estimulan su liberación:

- Hormona liberadora de hormona del crecimiento
- Dopamina
- Catecolaminas
- Aminoácidos
- Hormonas tiroideas

Inhiben su liberación:

- Somatostatina
- Factor de crecimiento insulínico de tipo 1
- Glucosa
- Ácidos grasos

Prolactina

Estimulan su liberación:

- Hormona liberadora de tiotropina
- Estrógenos
- Péptido intestinal vasoactivo
- Serotonina
- Situaciones de estrés
- Estimulación mamaria

Inhiben su liberación:

- Dopamina
- Ácido γ -aminobutírico
- Vías colinérgicas

metabólico es dado por los carbohidratos, las proteínas y las grasas. En cuanto a los efectos hormonales, los estrógenos aumentan la secreción de GH.¹

Otros agentes que afectan su secreción son los agonistas de la dopamina (levodopa, apomorfina y bromocriptina) y los antagonistas β -adrenérgicos (propranolol), que aumentan su secreción. Los antagonistas dopaminérgicos como las fenotiazinas y los agonistas β -adrenérgicos inhiben la secreción de GH.¹

Una vez liberada por la adenohipófisis, la GH llega a la circulación sistémica. El 60% de su producción se une a proteínas transportadoras de GH (GHBP), lo que prolonga su vida media (hasta 6-20 min).^{1,2}

Liberación pulsátil de prolactina

Al igual que la GH, su secreción es pulsátil y es también mayor durante la noche, con una concentración máxima entre las 4:00 y las 7:00 h. Diariamente se producen 400 mg/día de prolactina, con una vida media de 25-50 min; su eliminación es vía renal y hepática.

En las mujeres se producen niveles más altos de prolactina, que alcanzan los 13 ng/ml, mientras que en los hombres son de 5 ng/ml.^{1,2}

Efectos de la hormona del crecimiento

Los receptores de la GH se encuentran en el hígado, el hueso, el riñón, el tejido adiposo, el músculo, el ojo, el cerebro, el corazón y las células del sistema inmunitario.² En estos tejidos, la GH se une a un receptor específico, el cual se encuentra en la superficie celular, formando un complejo hormona-receptor, que se internaliza y posteriormente es degradado por los lisosomas. Los receptores de unión de la GH pertenecen a una superfamilia de receptores de citocinas de clase I. Al unirse la GH a su receptor, se produce un cambio en su estruc-

tura conocido como «dimerización», posteriormente, se activa una cinasa llamada «Janus cinasa 2», la cual activa proteínas de transcripción llamadas «STAT», que dimerizan y translocan el núcleo, transmitiendo señales que regulan la respuesta del ADN.² Recientemente, se ha identificado la presencia de un receptor de GH en el núcleo de diversas células, lo que se asocia a una proliferación celular mucho más rápida.⁴ Los efectos de la GH en dichos tejidos se realizan a través del IGF-1, este factor es un péptido de 7,5 kDa, con una estructura similar a la de la proinsulina.² Se produce principalmente en el hígado en respuesta a la unión de la GH a su receptor, por lo que, a su vez, produce inhibición de la secreción de GH mediante un efecto de retroalimentación negativa.² También se sintetiza en tejidos extrahepáticos como el hueso, el músculo, el riñón y en la misma hipófisis. Sus principales efectos son la regulación del crecimiento somático, la proliferación celular, la transformación y la apoptosis.² Tiene efectos endocrinos (mediando el crecimiento de los tejidos) y autocrinos/paracrinos (cuando se sintetiza localmente, regulando el crecimiento del tejido órganos diana).⁵

Efectos de la hormona del crecimiento en los órganos diana

La GH ejerce los siguientes efectos sobre los órganos diana:

- Formación de hueso y cartílago en las epífisis de los huesos largos, lo que promueve el crecimiento.
- Liberación y oxidación de ácidos grasos libres.
- Captación de aminoácidos, formación de proteínas.
- Producción y liberación de IGF-1 en el hígado, glucogénesis hepática.
- Afecta a la respuesta inmunitaria, influye en las células B y su producción de anticuerpos, las células citolíticas naturales (*natural killer*), los macrófagos y la función de las células T.²

TABLA 63-1 Efectos metabólicos de la hormona del crecimiento (GH) y el factor de crecimiento insulínico de tipo 1 (IGF-1)

Efecto	GH	IGF-1
Metabolismo de los carbohidratos		
Captación de glucosa en tejidos extrahepáticos	Disminuye	Aumenta
Producción de glucosa hepática	Aumenta	Disminuye
Reservas de glucógeno hepáticas	Aumenta	Aumenta
Glucosa plasmática	Aumenta	Disminuye
Sensibilidad a la insulina	Disminuye	Aumenta
Metabolismo de los lípidos		
Lipólisis en adipocitos, concentración de ácidos grasos libres en el plasma	Aumentan	Disminuyen
Cuerpos cetónicos plasmáticos	Aumentan	Disminuyen
Metabolismo de las proteínas		
Captación de aminoácidos	Aumenta	Aumenta
Síntesis de proteínas	Aumenta	Aumenta
Excreción de nitrógeno	Disminuye	Disminuye

En la [tabla 63-1](#) se representan los efectos metabólicos de la GH y de la IGF-1.

Efectos de la prolactina en los órganos diana

La prolactina ejerce los siguientes efectos sobre los órganos diana:

- Promueve el crecimiento y desarrollo de la glándula mamaria.
- Estimula la lactación: durante el embarazo se mantienen elevados sus niveles, pero sus efectos son atenuados por los estrógenos; en el posparto disminuyen los estrógenos y la progesterona, lo que inicia la lactación. En este período disminuyen los niveles de prolactina, pero se mantiene la secreción de leche materna por el estímulo de la succión de la mama.
- Interviene en la liberación de GnRH, la formación de progesterona y la hipertrofia del cuerpo lúteo.²

FISIOPATOLOGÍA

Causas de acromegalia y gigantismo

En general, la acromegalia y el gigantismo se producen por exceso de GH (hipofisaria o extrahipofisaria) o de GHRH:³

- Exceso hipofisario de GH (primario):
 - Adenomas hipofisarios (90%).
 - Carcinoma de la hipófisis.

- Tumor extrahipofisario.
- Síndromes familiares: neoplasia endocrina múltiple de tipo 1, síndrome de McCune-Albright, acromegalia familiar, síndrome de Carney.
- Exceso de GH extrahipofisario:
 - Tumor de células de islotes pancreáticos.
 - Linfoma.
 - Iatrogénico.
- Exceso de GHRH:
 - Carcinoide bronquial.
 - Tumor de islotes pancreáticos.
 - Cáncer de pulmón de células pequeñas.
 - Adenoma suprarrenal.
 - Cáncer medular de tiroides.
 - Feocromocitoma.

Principalmente, son secundarios a adenomas hipofisarios. La mayoría son de dos tipos: densa y escasamente granulados. El 15% de estos adenomas contiene, además, células lactótropas, por lo que también secretan prolactina.^{1,6}

Los densos son de crecimiento lento y se presentan en los mayores de 50 años de edad, los escasamente granulados son de crecimiento rápido y se encuentran en los menores de 50 años de edad. Más del 70% son macroadenomas en el momento del diagnóstico.³

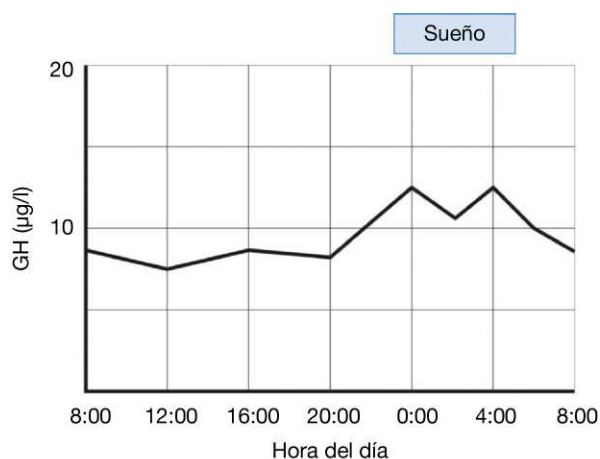
Se producen diversos cambios genéticos en las células del adenoma, lo que facilita el crecimiento de las células tumorales somatotropas.^{3,5}

En el 40% de estos tumores se ha encontrado una mutación en la subunidad α de la proteína G estimuladora, que produce activación de AMPc; además, se pierde la expresión de un factor que favorece la apoptosis, la detención del crecimiento y de la proteína GADD 45y (la cual inhibe la proliferación celular). En cambio, se sobreexpresa el gen de la proteína transformante del tumor hipofisario (PTTG) que se correlaciona con el tamaño tumoral.^{3,5}

Recientemente se encontró una mutación en el gen *GPR101* en algunos adultos con acromegalia; además, se describió un trastorno causado por la duplicación genómica de Xq26.3, que produce gigantismo de inicio temprano por el exceso de GH.⁷

En la acromegalia, los altos niveles de GH inducen respuestas celulares que sobrepasan sus mecanismos de regulación.⁵

El exceso de GH se caracteriza por tener un control anormal, sus pulsos de liberación son mayores, tienen mayor duración y amplitud y se presentan de forma aleatoria durante todo el día. No se produce el aumento nocturno habitual de su secreción. Se pierde la supresión de GH con la administración de glucosa, la hipoglucemia no estimula su secreción. Además, se producen cantidades altas de IGF-1, lo que promueve el crecimiento de los tejidos órganos diana¹ ([fig. 63-2](#)).

**FIGURA 63-2**

Niveles séricos de la hormona del crecimiento (GH) en un paciente con acromegalia que muestra la pérdida de la secreción en forma de pulsos de predominio nocturno durante el sueño, la cual, por el contrario, se mantiene persistentemente alta durante el sueño.

Causas de hiperprolactinemia⁸

(fig. 63-3)

Las hiperprolactinemia puede deberse a:

- Prolactinomas (60% de los casos).
- Enfermedades sistémicas: insuficiencia renal crónica, cirrosis, hipotiroidismo primario, crisis convulsivas.
- Tumores hipotálamicos.
- Estados fisiológicos: embarazo, durante la lactancia materna, estrés, ejercicio, durante el sueño.
- Medicamentos.
- Neurogénicas.

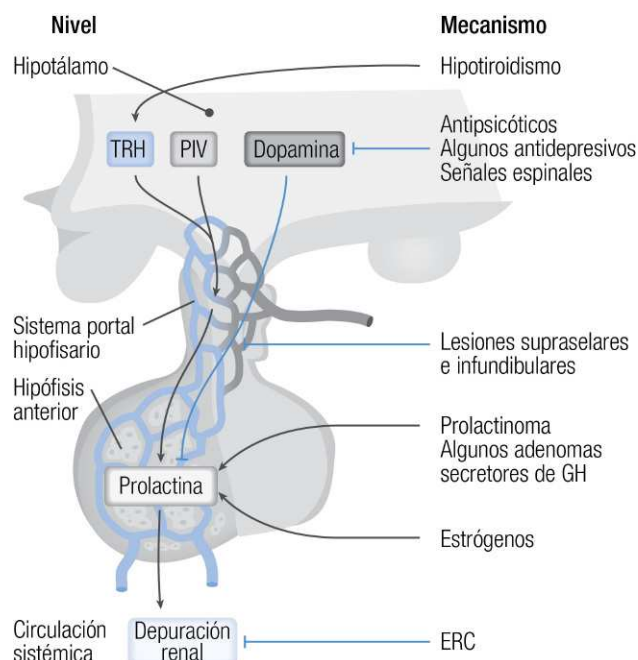
La causa más común son los prolactinomas, la mayoría de ellos son microadenomas.

Los tumores hipofisarios no funcionantes, los craneofaringiomas o la infiltración en el hipotálamo producen hiperprolactinemia por compresión del tallo hipofisario, lo que produce una pérdida de la inhibición de prolactina por la dopamina.

El exceso de prolactina se relaciona, además, con enfermedades autoinmunitarias como el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide, la esclerosis sistémica y el síndrome de Sjögren.⁹

También puede presentarse hiperprolactinemia junto con hipotiroidismo con una relación 4:1, como lo pone de manifiesto un estudio realizado en mujeres hindúes con infertilidad.¹⁰ Esto es debido al aumento de la secreción de hormona liberadora de tirotropina (TRH), lo que estimula a las células tirótropas y lactótropas, aumentando los niveles de dicha hormona.¹¹

Diversos medicamentos pueden producir hiperprolactinemia: los agonistas dopaminérgicos, como la

**FIGURA 63-3**

Regulación de los niveles de prolactina en condiciones normales y patológicas. Las flechas grises indican estimulación y las líneas azules, inhibición. ERC, enfermedad renal crónica; GH, hormona del crecimiento (Adaptado de Huang W, Molitch ME. Evaluation and management of galactorrhea. Am Fam Physician 2012;85[11]:1073-80.)

bromocriptina, disminuyen su secreción, mientras que los antagonistas dopaminérgicos (fenotiazinas y metoclopramida) la aumentan. Los agonistas de la serotonina aumentan su secreción y sus bloqueadores la disminuyen.¹

Recientemente se ha detectado una mutación en el gen del receptor de prolactina visto en la hiperprolactinemia familiar que produce insensibilidad a la prolactina.¹²

Manifestaciones clínicas de la acromegalia y el gigantismo

Son producidas por el crecimiento anormal de los tejidos órganos diana en respuesta a los niveles elevados de GH. Estas manifestaciones se desarrollan en un largo período de tiempo, aproximadamente de 10 años.⁵

Se presentan principalmente cambios óseos y en los tejidos blandos, además de diversas manifestaciones sistémicas, que coexisten con otras anormalidades endocrinas.

Entre los cambios óseos se producen cambios faciales progresivos con engrosamiento del cráneo, agrandamiento de la nariz, las manos y los pies, prognatismo, separación de los dientes y engrosamiento de la piel (figs. 63-4 a 63-6). Se producen compresión del túnel de carpo,



FIGURA 63-4

Rasgos faciales en un paciente con acromegalia. La nariz es ancha y gruesa, los pómulos son sobresalientes, la frente es protuberante, los labios son gruesos y las líneas faciales son marcadas. (Tomado de Chanson P, Salenave S. *Acromegaly*. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:17.)

dolor articular y artritis degenerativa.¹ Se relacionan también con patologías respiratorias como la apnea obstructiva del sueño, que se ha relacionado con un aumento del riesgo de presentar arritmias, algunas mortales.

En gran parte de los pacientes se desarrolla hipertensión arterial, lo que conlleva cambios estructurales en el corazón (cardiomegalia, enfermedades valvulares) e incluso insuficiencia cardíaca.^{1,3} En algunos casos, la hipertensión puede ser secundaria a hiperaldosteronismo secundario a un adenoma suprarrenal.¹³ Además, se han comunicado diversas arritmias hasta en el 40% de estos pacientes.¹⁴

También se presentan alteraciones electrolíticas como hipercalcemia, hipercalciuria e hiperfosfatemia por la alteración del metabolismo de la vitamina D.

Se presenta visceromegalia generalizada, manifestada clínicamente por un aumento del tamaño de la tiroides y las salivales, la lengua, el corazón, los riñones, las cuerdas vocales y el tejido colónico.^{1,3}

Entre las anormalidades endocrinas, se presentan principalmente hipogonadismo (en los hombres y las mujeres), el cual se produce en conjunto por la alteración en la secreción de gonadotrofinas por la hipófisis y la hiperprolactinemia; resistencia a la insulina, lo que conduce a intolerancia a la glucosa e hiperinsulinismo; galactorrea, secundaria a hiperprolactinemia en el caso de tumores hipofisarios de celularidad mixta; ginecomastia en los hombres, y disfunción sexual.¹

Pueden desarrollarse, además, cefalea y alteraciones visuales que se relacionan con el tamaño tumoral (se produce efecto de masa).¹

Se ha descrito un aumento en el riesgo de cáncer de colon.

Manifestaciones clínicas de la hiperprolactinemia

Galactorrea, amenorrea y esterilidad en las mujeres son las manifestaciones más comunes, debido a que la prolactina inhibe la secreción de LH y FSH, produciendo anormalidades menstruales y ciclos anovulatorios. Además, se produce osteopenia y aumento de peso.

En los hombres se produce impotencia y disminución de la libido, secundarias a la disminución de los niveles de testosterona; también se produce esterilidad.¹

714

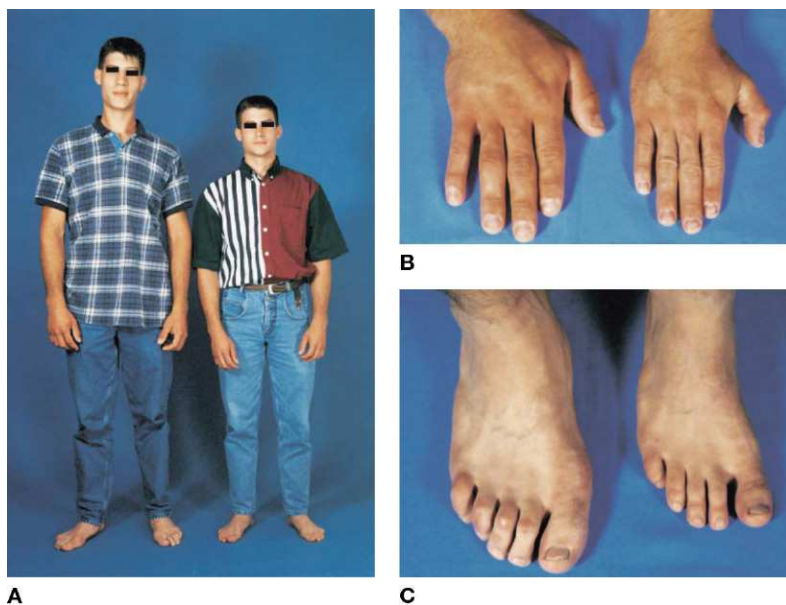


FIGURA 63-5

Hermanos gemelos, uno de los cuales presenta gigantismo. Obsérvense la diferencia de estatura (A) y las características manos y pies ensanchados (B y C) en comparación con el hermano normal a la derecha. (Tomado de Gagel RF, McCutcheon IE. *Images in clinical medicine*. *N Eng J Med* 1999;340:524.)

**FIGURA 63-6**

Ejemplos representativos de las características faciales de hombres y mujeres con acromegalia grave (A), moderada (B) y leve (C). (Tomado de Schneider HA, Kosilek RP, Günter M, et al. A novel Approach to the Detection of Acromegaly: Accuracy of Diagnosis by Automatic Face Classification. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96[7]:2074-80.)

El hipogonadismo es una manifestación también común, recientemente se ha identificado un gen denominado «kisspeptina», el cual estimula la secreción de la GnRH. En los pacientes con hiperprolactinemia se disminuyen los niveles de este gen, lo que reduce los niveles de GnRH, y esto a su vez reduce los niveles de LH y FSH.¹⁵

Pruebas analíticas y complementarias

En caso de sospecha de acromegalia o gigantismo, el diagnóstico debe basarse inicialmente en la medición de los niveles de IGF-1 y de GH, los cuales se encontrarán elevados; posteriormente, se deben solicitar estudios de imagen cuya finalidad es documentar la presencia de un tumor hipofisario, es de elección la resonancia magnética (RM) de la hipófisis. Se solicitan, además, radiografías simples en las que puede encontrarse un agrandamiento de la silla turca y los cambios óseos característicos de la enfermedad.¹

Los niveles normales de GH en ayuno son de 1-5 ng/ml; existe una variación en estos durante el día, que van desde 5 hasta 500 ng/ml con una media de 50 ng/ml. La mayoría de los pacientes tienen niveles de más de 10 ng/ml.¹

Si los niveles de IGF-1 son menores de 1 ng/ml, se descarta el diagnóstico; de encontrarse por encima de este nivel, se procede a realizar una curva de tolerancia a la glucosa, que consiste en la administración de glucosa exógena (carga de 75 g) y una medición de los niveles

de GH a las 2 h de su administración.³ Si se suprime la liberación de GH, se descarta el diagnóstico; en caso de no haber respuesta a la prueba (los niveles no disminuyen a menos de 1 ng/ml), se continúa el protocolo de estudio.

De encontrarse el tumor hipofisario, se evalúa la probabilidad de realizar una resección del mismo o un tratamiento conservador; de no encontrarse tumor hipofisario, deberán buscarse tumores extrahipofisarios productores de exceso de GH.¹

Recientemente, se han utilizado programas de ordenador para reconocer cambios faciales típicos de acromegalia y así identificar de una forma más rápida a estos pacientes. Se basan en la toma de fotografías de la cara del paciente y su posterior análisis por ordenador, que encuentra una mayor tasa de detección de características acromegálicas incipientes.¹⁶

Para el diagnóstico de hiperprolactinemia se requiere medir los niveles de prolactina, que se deben encontrar por encima de 100 ng/ml. También debe solicitarse una RM de la hipófisis para la detección de un tumor hipofisario.

Mortalidad en la acromegalia y el gigantismo

Es secundaria a complicaciones cardiovasculares, cerebrovasculares, respiratorias y al cáncer de colon.¹

Existen varias hipótesis sobre el mecanismo por el cual se produce el cáncer de colon, la más importante de ellas se relaciona con los niveles elevados de IGF-1 que ocasionan una promoción de la formación de pólipos hiperplásicos y adenoma colorrectal, aunque también se han postulado factores genéticos, alteraciones metabólicas, como la diabetes mellitus, la hiperinsulinemia, la disminución de los niveles de vitamina D, la alteración de la secreción de ácidos biliares y la alteración del tránsito intestinal, así como alteraciones en la respuesta inmunitaria.¹⁷

Un metaanálisis demostró el aumento del riesgo de desarrollar neoplasias colónicas en estos pacientes.¹⁸

La apnea obstructiva del sueño es una complicación frecuente, según lo han demostrado diversos estudios; la de tipo obstructivo es la más común.¹⁹ Esta es secundaria, principalmente, al engrosamiento de la faringe y la macroglosia. Se ha encontrado, además, que puede persistir aun remitiendo la acromegalia, por lo que se ha recomendado evaluar a todo paciente con acromegalia con una polisomnografía.²⁰

RESUMEN

La GH y la prolactina son péptidos con una estructura similar, producidos por las células somatotropas y lactótropas de la adenohipófisis. El exceso de su secreción produce diversas manifestaciones clínicas y complicaciones a largo plazo, principalmente secundarias a la presencia de un adenoma hipofisario, en cuya génesis intervienen diversas alteraciones genéticas que llevan a su desarrollo y al aumento de la secreción de GH y prolactina.

La acromegalia y el gigantismo tienen una larga evolución (aproximadamente 10 años), durante la cual se producen cambios físicos importantes, principalmente

en el hueso y los tejidos blandos, que producen malformaciones faciales y artropatía degenerativa a largo plazo; se presenta una hipertensión arterial en gran parte de estos pacientes que ocasiona cambios estructurales cardíacos que pueden producir insuficiencia cardíaca y visceromegalia generalizada, y coexiste con alteraciones endocrinas como hipogonadismo, hiperprolactinemia e hiperinsulinismo. Además, pueden presentarse cefalea y alteraciones visuales relacionadas con el aumento del tamaño del tumor hipofisario. El abordaje diagnóstico se realiza midiendo los niveles circulantes de IGF-1; de estar elevados, se realiza una prueba de tolerancia a la glucosa y se miden los niveles de GH; si no disminuyen los niveles, se solicitará una RM de la hipófisis para excluir un adenoma hipofisario; de resultar normal, deberá realizarse una búsqueda de un tumor extrahipofisario productor de GH. Se ha documentado un aumento en la mortalidad secundaria a complicaciones cardiovasculares y cerebrovasculares, a complicaciones respiratorias, como apnea obstructiva del sueño, y a un aumento en la incidencia del cáncer de colon.

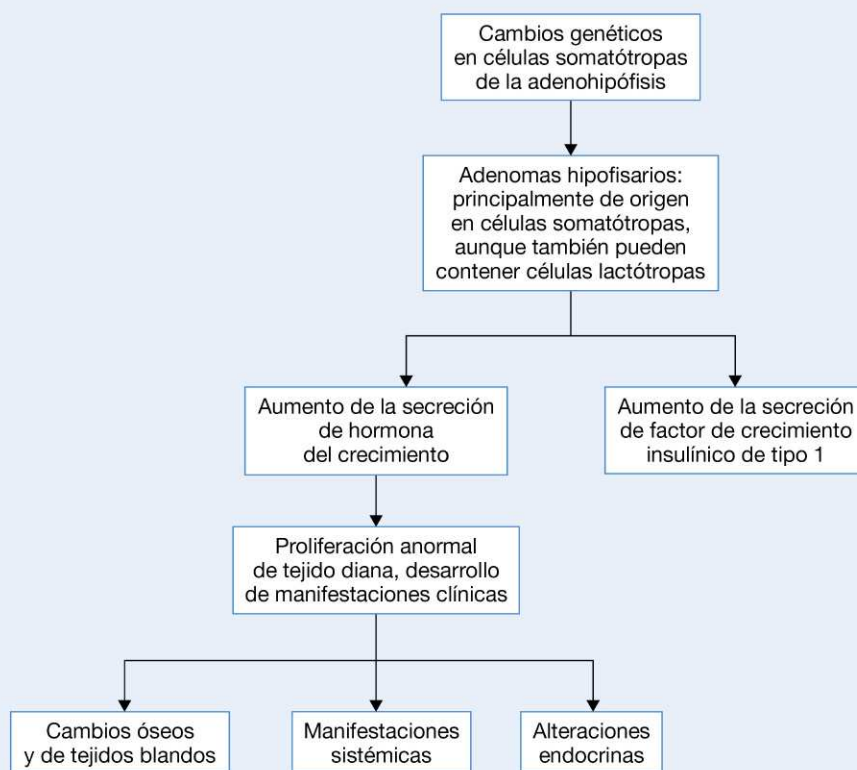
La prolactina es inhibida principalmente por la dopamina y estimulada por la TRH y los estrógenos circulantes, entre otros. Interviene en el desarrollo mamario, la producción de leche materna, la liberación de GnRH y progesterona. La hiperprolactinemia principalmente se manifiesta por galactorrea, hipogonadismo, amenorrea, esterilidad y disminución de la libido, relacionados con la disminución de la liberación de la GnRH, que disminuye a su vez la secreción de LH y FSH, así como la secreción de testosterona. El diagnóstico se basa en documentar el aumento de los niveles basales de prolactina y en la realización de una RM de la hipófisis para excluir la presencia de un tumor hipofisario; de ser negativa, deberán descartarse enfermedades sistémicas y uso de medicamentos.

716

CASO CLÍNICO

Mujer de 40 años de edad, recepcionista en una oficina. Acude a consulta porque ha notado que sus rasgos faciales han cambiado, desde hace tiempo ha notado agravamiento de su tono de voz, protrusión de la mandíbula, separación de los dientes y aumento del tamaño de manos y pies. Desde hace 7 años no presenta períodos menstruales. No se conoce que sea diabética ni hipertensa. A la exploración física, presenta un aumento del tamaño de la nariz, protrusión de la mandíbula, aumento del tamaño de manos y pies, y se encuentra hipertensa, con presión arterial de 180/100 mmHg.

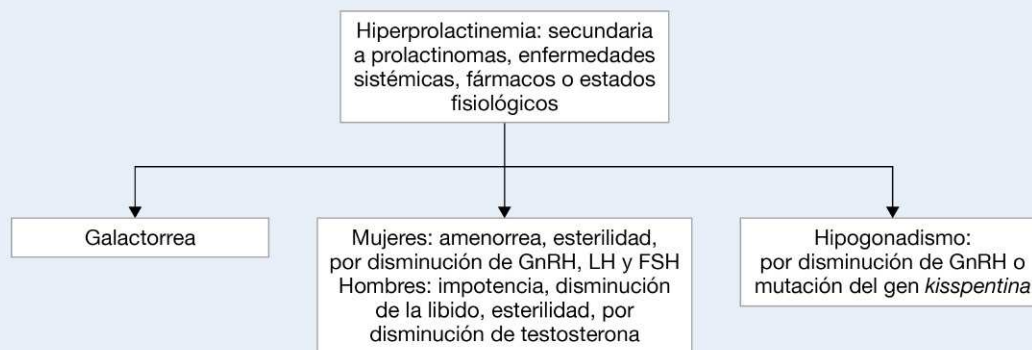
Se le solicitan pruebas analíticas que ponen de manifiesto glucosa en ayuno de 200 mg/dl, niveles de GH de 90 ng/ml, IGF-1 de 2 ng/ml y prolactina mayor de 100 ng/dl. Se realiza una prueba de tolerancia a la glucosa que pone de manifiesto GH de 3 ng/ml, por lo que se solicita una RM de la hipófisis, la cual puso de manifiesto una tumoración hipofisaria. En vista de lo anterior, se le diagnostica acromegalia secundaria a un probable adenoma hipofisario.



717

MAPA CONCEPTUAL

Fisiopatología de la acromegalia y el gigantismo.

**MAPA CONCEPTUAL**

Fisiopatología de la hiperprolactinemia.

Bibliografía

1. Javorsky BR, Aron DC, Findling JW, Tyrrell JB. Hipotálamo y glándula hipófisis. En: Gardner DG, Shoback D, eds. Greenspan. Endocrinología básica y clínica. 9.ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2012. p. 65-114.
2. Molina PE. Anterior Pituitary Gland. En: Weitz M, Naglieri C, eds. Endocrine Physiology. 3.ª ed. Nueva York: McGraw-Hill; 2010. p. 49-73.
3. Melmed S. Acromegaly. N Engl J Med 2006;355(24):2558-73.
4. Herington AC, Lobie PE. Signal Transduction Mechanisms Underlying Growth Hormone Receptor Action. The Open Endocrinology Journal 2012;6(Suppl. 1):13-21.
5. Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. J Clin Invest 2009;119(11):3189-202.
6. Katznelson L, Laws ER, Melmed S, Molitch MH, Utz A, Wass H. Acromegaly: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2014;99(11):3933-51.
7. Trivellin G, Daly AE, Fauz FR, Yuan B, Rostomyan L, Larco DO, et al. Gigantism and Acromegaly Due to Xq26 Microduplications and GPR101 Mutation. N Engl J Med 2014;371:2363-74.
8. Melmed S, Casanueva F, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, et al. Diagnosis and Treatment of hyperprolactinemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011;96(2):273-88.
9. Orbach H, Shoenfeld Y. Hyperprolactinemia and autoimmune diseases. Autoimmunity Reviews 2007;6(8):537-42.
10. Kumkum A, Jasmine K, Shweta G, Ajeshwar NP. Hyperprolactinemia and its correlation with hypothyroidism in infertile women. J Obstet Gynecol India 2006;56(1):68-71.
11. Jungare S, Vaidya S. Hyperprolactinemia and its Comparison with Hypothyroidism in Infertile Women. Int J Rec Trends Sci Technol 2013;8(2):106-8.
12. Newey PJ, Gorvin C, Cleland SJ, et al. Mutant Prolactin Receptor and Familial Hyperprolactinemia. N Engl J Med 2013;369:2012-20.
13. Gen R, Akbay E. Acromegaly Presented as Severe Hypertension due to primary Hyperaldosteronism. Endocrinol Metab Synd 2012;1:106.
14. Scacchi M, Cavagnini F. Acromegaly. Pituitary 2006;9:297-303.
15. Kaiser UB. Hyperprolactinemia and infertility: new insights. J Clin Invest 2012;122(10):3467-8.
16. Schneider HA, Kosilek RP, Günter M, et al. A novel Approach to the Detection of Acromegaly: Accuracy of Diagnosis by Automatic Face Classification. J Clin Endocrinol Metab 2011;96(7):2074-80.
17. Vilar L, Naves LA, Caldato C, Caldato M. Acromegaly and colorectal cancer. Transl Gastrointest Cancer 2015;4(1):28-33.
18. Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Margantinis G, Koukoulis G. Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly: A meta-analysis. World J Gastroenterol 2008;14(22):3484-9.
19. Haute FR, Taboada GF, Correa LL, Lima GA, Fontes R, Riello AP. Prevalence of sleep apnea and metabolic abnormalities in patients with acromegaly and analysis of cephalometric parameters by magnetic resonance imaging. Eur J Endocrinol 2008;158(4):459-65.
20. Davi MV, Carbonare LD, Giustina A, et al. Sleep apnoea syndrome is highly prevalent in acromegaly and only partially reversible after biochemical control of the disease. Eur J Endocrinol 2008;159 :533-40.

Trastornos de la tiroides

Rebeca Albarrán Anthony

INTRODUCCIÓN

Las hormonas tiroideas tiroxina (T_4) y triyodotironina (T_3) intervienen en casi todas las funciones celulares del cuerpo durante todas las etapas de la vida, desde el desarrollo fetal hasta la vejez, y tienen su mayor efecto en el consumo de oxígeno y el metabolismo.¹ Su producción está regulada por el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. La raíz etimológica de «tiroides» se deriva del griego *thyreos*, «escudo», y *eidos* «forma».

CONCEPTO

La enfermedad tiroidea puede ser resultante de estas situaciones: ya sea por exceso o por deficiencia de hormonas circulantes, por una alteración en el metabolismo de las hormonas tiroideas en la periferia y/o por resistencia tisular periférica a las hormonas tiroideas.²

El hipertiroidismo es resultado de la hiperfunción tiroidea; los trastornos primarios son la causa más común, dentro de ellos están la enfermedad de Graves, el bocio multinodular tóxico y el adenoma tóxico.³ Asimismo, el hipotiroidismo es la disminución en la producción de hormonas tiroideas, que puede ser grave o moderada.⁴

Para el diagnóstico y el tratamiento de estos trastornos nos guiamos con la hormona estimulante de la tiroides (TSH) y la tiroxina de fracción libre (T_{4L}).

Dependiendo del sitio afectado del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, se clasifican en primarios (tiroides), secundarios (hipófisis) y terciarios (hipotálamo).

BASES ANATOMOFISIOLÓGICAS

La glándula tiroidea se encuentra en la zona anterior del cuello, por debajo de la laringe, está conformada por dos lóbulos unidos por un istmo, su peso es de alrededor de 20 g, tiene células foliculares que forman un anillo, en el centro hay un líquido rico en proteínas llamado «coloide» que conforma el 30% de la masa tiroidea y que contiene la proteína llamada «tiroglobulina» (Tg); en los folículos se sintetizan las hormonas tiroideas, la zona apical de las células foliculares se encuentra en contacto

con el coloide y la zona basolateral hace contacto con el intersticio y el flujo sanguíneo. En algunos casos, puede existir tejido tiroideo ectópico en cualquier zona del conducto tirogloso, o puede extenderse de la base de la lengua hasta el mediastino. También tiene células parafoliculares o células C que secretan calcitonina, su irrigación está dada por las arterias tiroideas inferior y superior, el drenaje venoso se origina en el plexo que se encuentra en la superficie de la glándula que da origen a las venas superior, media e inferior que drenan en la yugular interna y la innominada.^{2,5}

La síntesis de hormonas es regulada por el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides y se encuentra bajo contrarregulación negativa; la hormona liberadora de tirotropina es un tripéptido (pGlu-His-Pro-NH₂), se produce en el núcleo paraventricular del hipotálamo, y su función principal es la regulación de la homeostasis de las hormonas tiroideas; se une al receptor acoplado a la proteína G situada en la membrana de las células tirótropas de la región anterior en la hipófisis y estimula la síntesis de TSH o tirotropina.⁶

La TSH es una glucoproteína de 28-30 kDa formada por dos cadenas, comparte una subunidad α con la hormona foliculoestimulante, la hormona luteinizante y la hormona gonadotropina coriónica y una subunidad δ específica para esta, se une a los receptores ubicados en la membrana basolateral del folículo tiroideo, el cual es un receptor de membrana acoplado a la proteína G; es esencial para el desarrollo, el crecimiento y la función de la glándula tiroidea, que al unirse inicia una señalización a través del AMPc principalmente.⁷⁻⁹

Tiene la función de estimular la síntesis de hormonas tiroideas, la captura de yodo, la organificación, la producción y la liberación de T_4 y T_3 , las cuales inhiben la síntesis de TSH vía conversión de T_4 a T_3 por la desyodinasas II en la hipófisis.^{9,10} La TSH interactúa con el receptor de la TSH en la membrana basolateral, regulando la expresión del cotransportador Na^+/I^- (NIS) y la pendrina localizada en la membrana apical, lo que favorece el ingreso y el transporte de yodo dentro de la célula folicular.¹¹⁻¹³ Estimula la síntesis de Tg, una proteína que sirve como andamiaje para la formación

de hormonas tiroideas, almacenamiento de las mismas y del yodo. La tiroperoxidasa (TPO) es una enzima que tiene un papel importante en la formación de hormonas tiroideas, ya que cataliza la oxidación del yodo, la yodación de la Tg (organificación) y el ensamblaje de residuos de yodotirosilo de la Tg que resulta en monoyodotirosina (MIT) y diiodotirosina (DIT); posteriormente, se acoplan dos residuos DIT (T_4) o un MIT y un DIT (T_3)¹³⁻¹⁵ (figs. 64-1 y 64-2).

El yodo (I^-) es un ion hidrosoluble que se encuentra de manera escasa en el medio ambiente, la mayor parte se encuentra en el agua salada del mar ($50 \mu\text{g/l}$), en las zonas montañosas es escaso; la mayoría de la ingesta se obtiene de la dieta, en la sal yodada, la leche o mariscos, su aclaramiento se da principalmente por los riñones y la tiroides; el 10% del yodo es tomado de la circulación en los sujetos sanos, pero en situaciones de deficiencia puede ser de hasta el 80%. La ingesta baja de yodo causa

hipotiroidismo, bocio, retraso en el crecimiento, retraso psicomotriz y retraso mental irreversible (cretinismo). La ingesta diaria recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y UNICEF es de $90 \mu\text{g}$ en preescolares (0-59 meses), $120 \mu\text{g}$ en niños (6-12 años), $150 \mu\text{g}$ en adolescentes y adultos (mayores de 12 años) y $250 \mu\text{g}$ en el embarazo y en mujeres lactantes.¹⁶⁻¹⁷ Si se administra en grandes cantidades, se bloquea la síntesis de hormonas tiroideas, por inhibición de la organificación del mismo, efecto llamado «Wolff-Chaikoff»¹² (fig. 64-3).

La tiroides libera T_4 y la más potente T_3 ; la T_4 es 40 veces más abundante, en el momento de liberarse, que la T_3 . Solo el 0,03% de T_4 circula de forma libre, el resto va unido a su proteína transportadora (globulina de unión a hormona tiroidea [TBG]), albúmina y prealbúmina; y aproximadamente el 0,3% de la T_3 circula de manera libre, el resto va unido a la TBG, las hormonas

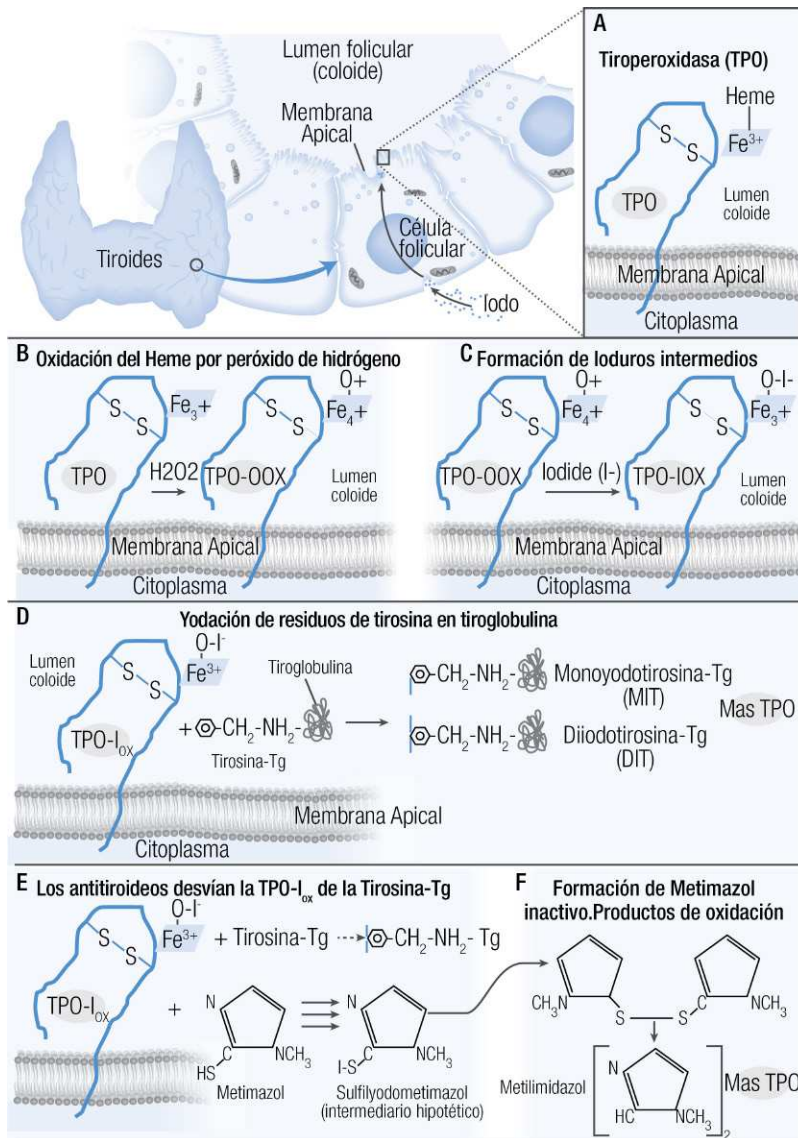


FIGURA 64-1

Glándula tiroidea y foliculo tiroideo; ejemplificación de la toma de yodo de la circulación, y su paso a través de la célula folicular para la síntesis de hormonas tiroideas.

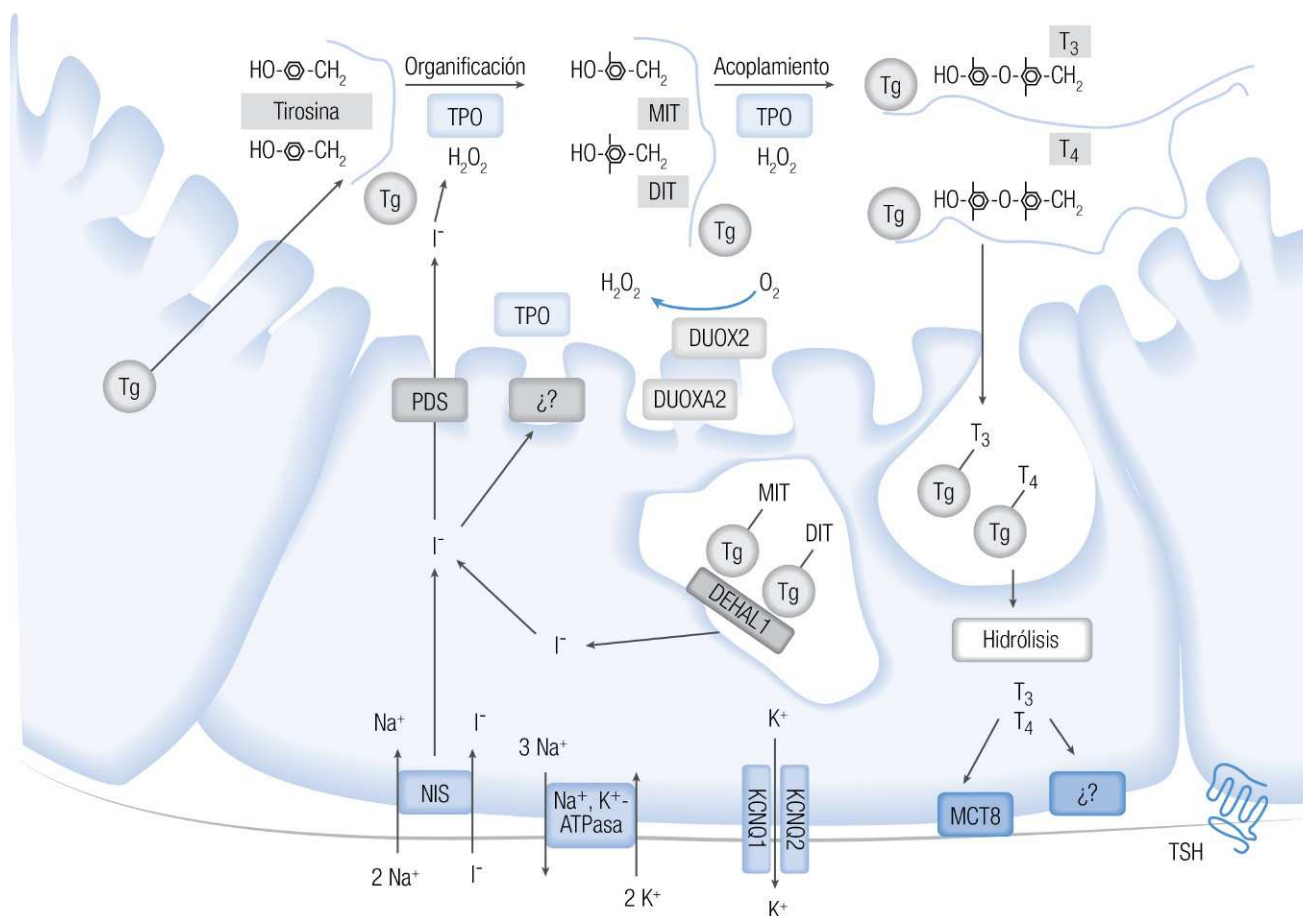


FIGURA 64-2

La hormona estimulante de la tiroides (TSH) estimula el paso del yodo por el cotransportador Na^+/I^- (NIS), por la célula folicular y en la membrana apical; la pendrina regula el paso del yodo al coloide, donde se encuentran la tiroglobulina y la tiroperoxidasa, que se encarga de la organificación y la síntesis de hormonas tiroideas para formar los complejos MIT y DIT. (Adaptado de Pesce L, Koop P. Iodide transport: implications for health and disease. *Int J Pediatr Endocrinol* 2014;2014[1]:8.)

libres son las que generan un efecto biológico en las células diana.¹⁰ La mayor parte de la T_3 proviene de la desyodación de T_4 a nivel periférico por acción de la desyodinasas tipo I, que se encuentra principalmente en el hígado y el riñón; la desyodinasas tipo II se encuentra en la hipófisis, el cerebro y el tejido adiposo pardo; la desyodinasas tipo III transforma la T_3 en T_3 reversa (T_3r) y se encuentra en la placenta, el cerebro y la piel, juega un papel fundamental en la inactivación de las hormonas tiroideas.^{10,18}

Efectos biológicos sobre órganos específicos

- **Hueso:** las hormonas tiroideas estimulan el crecimiento y el desarrollo óseos, actúan estimulando los osteoblastos y los osteoclastos.¹⁰
- **Corazón:** disminuyen las resistencias vasculares, aumentan el volumen sanguíneo circulante y tienen efectos inotrópicos y cronotrópicos.
- **Tejido adiposo:** estimulan el desarrollo de tejido adiposo blanco y tejido adiposo pardo; la T_3 regula

de manera coordinada la lipogénesis y la lipólisis; el tejido graso pardo está involucrado en la termogénesis en respuesta al frío.

- **Hígado:** gluconeogénesis, lipogénesis, señalización de la insulina, señalización de la adenilciclase, proliferación celular y apoptosis.
- **Hipófisis:** regulan la liberación e inhibición de la TSH y la liberación de la hormona del crecimiento (GH).
- **Cerebro:** crecimiento y desarrollo axonal.^{10,18,19}

FISIOPATOLOGÍA

Si se conocen los efectos metabólicos que tienen las hormonas tiroideas, de manera clínica se podrá tener sospecha diagnóstica del padecimiento que aqueja al paciente.

Hipotiroidismo

El hipotiroidismo es la disminución de hormonas tiroideas; recordando que la glándula tiroidea produce 86 μg de T_4 diariamente, y que la T_3 que se produce diariamente

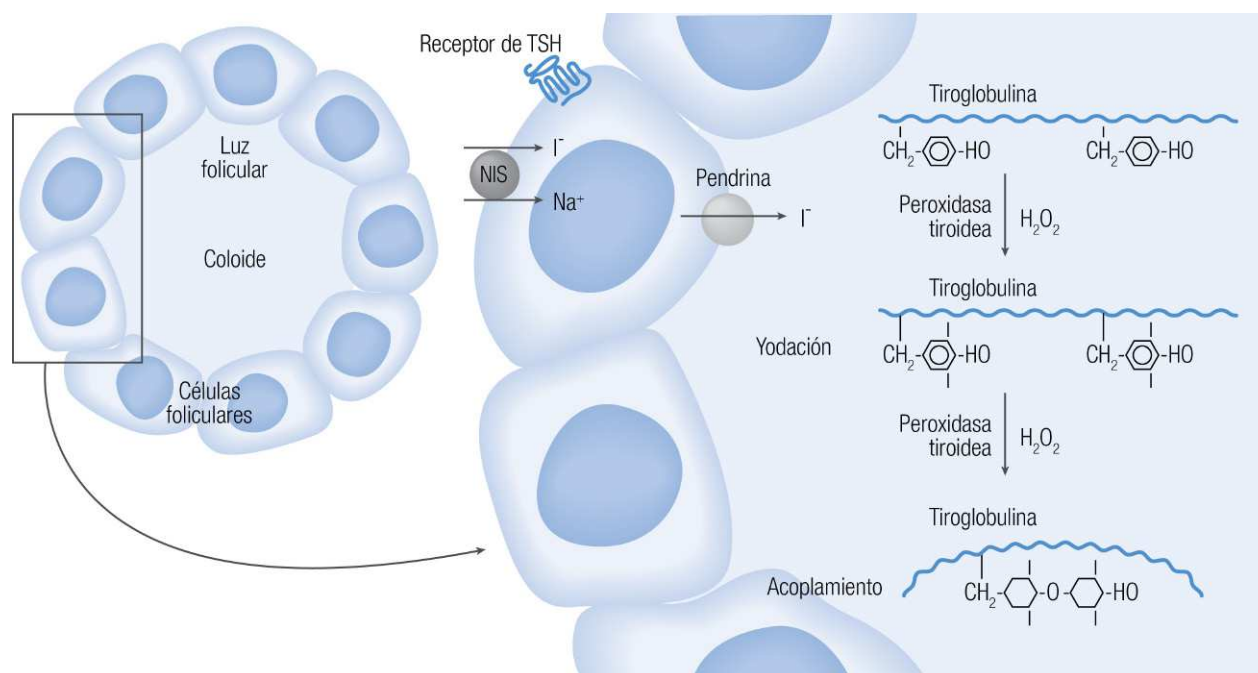


FIGURA 64-3

Ruta metabólica del yodo en la célula folicular para la formación de hormonas tiroideas.

722

es de 33 µg en el hombre normal, aproximadamente el 80% de esta proviene de la conversión periférica de T_4 a T_3 , que equivale a alrededor de 26 µg, y solo un 20% (6,5 µg) de T_3 proviene de la glándula tiroidea.³ Esta causa se denomina «primaria» (p. ej., tiroidectomía o administración de yodo radioactivo para el tratamiento de hipertiroidismo, tiroiditis autoinmunitaria en su fase hipotiroidea), los síntomas pueden ser de leves a graves, como en el caso de coma mixedematoso; puede haber casos donde se encuentran niveles de TSH elevados pero con niveles de hormonas tiroideas normales (hipotiroidismo subclínico), ingesta excesiva (efecto Wolff-Chaikoff) por medicamentos como la amiodarona, el litio o la deficiencia de yodo, en casos muy raros también se puede deber a resistencia a las hormonas tiroideas. Si

existe un problema de la secreción de TSH en la hipófisis, se habla de «problema secundario»; si el problema es con la liberación de TRH en el hipotálamo, entonces se dice que es «terciario»²⁰ (cuadro 64-1).

En el caso de la etiología primaria, la causa más común es la tiroiditis autoinmunitaria (tiroiditis de Hashimoto); generalmente, se ve en personas mayores de 60 años aproximadamente, principalmente mujeres. La enfermedad tiroidea autoinmunitaria se caracteriza por la infiltración de linfocitos T en la glándula, lo que causa la producción de autoanticuerpos; los linfocitos T producen una apoptosis de las células foliculares.²¹ La autoinmunidad es el resultado de la reacción cruzada de la TPO y la Tg. Se observan autoanticuerpos contra la TPO (TPO-Ab) y la Tg (Tg-Ab) en la tiroiditis de Has-

CUADRO 64-1 ETIOLOGÍA DEL HIPOTIROIDISMO

Primario

Tiroiditis de Hashimoto
Silente, dolorosa o posparto en su fase hipotiroidea
Tiroiditis subaguda granulomatosa en su fase hipotiroidea
Medicamentos: amiodarona, litio, interferón α
Administración de yodo radioactivo para enfermedad de Graves, radiación del cuello
Tiroidectomía
Resistencia a hormonas tiroideas
Deficiencia o exceso de yodo

Secundario

Disfunción de la hipófisis
Cirugía de la hipófisis
Menos frecuente: radiación de la cabeza y el cuello para tratamiento de tumores laríngeos o nasofaríngeos
Sarcoidosis y hemocromatosis
Hipofisitis autoinmunitaria en mujeres posparto
Tumores en la hipófisis

Terciario

Disfunción hipotalámica

himoto, y contra el receptor de TSH, en la enfermedad de Graves, que se verá más adelante.

La deficiencia de hormona tiroidea tiene efectos sistémicos derivados, ya sea efectos en los procesos metabólicos, o efectos directos de la infiltración mixedematosa (acumulación de glucosaminoglucanos en los tejidos).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- Intrauterinas: retraso en el crecimiento, cretinismo.
- En adultos:
 - Letargo, estreñimiento, intolerancia al frío, voz ronca, apnea del sueño, piel seca, caída de cabello, alteraciones menstruales, mixedema, reflejos osteotendinosos disminuidos, disminución del inotropismo y cronotropismo cardíaco, dificultad en la concentración, somnolencia, derrame pleural, trastornos en la ventilación.
 - Bocio.
 - Coma mixedematoso.

Efectos sobre el crecimiento y el desarrollo

Cuando se combina el hipotiroidismo de la madre con el del bebé, se observa un efecto grave sobre el desarrollo neuromuscular, auditivo, cardiovascular, y los sistemas esquelético y respiratorio (cretinismo). Se ha observado que las hormonas tiroideas muestran interacción con la GH y los factores de crecimiento de

tipo insulínico (IGF). Es sabido que están involucradas en las modificaciones epigenéticas de los receptores en el hipocampo para los glucocorticoides que tienen efecto a largo plazo para la función en el adulto del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, específicamente, regulando el papel del eje somatotrópico y la expresión local en los tejidos para los IGF que tienen implicaciones en el crecimiento y el desarrollo del feto. También se ve afectado el retraso en el depósito normal de hueso. Sobre el sistema nervioso central causa daño grave; si se inicia el reemplazo de la hormona tiroidea en el nacimiento, se minimiza el riesgo de daño permanente cerebral, porque dos tercios del desarrollo cerebral y la diferenciación posnatal ocurren durante los 2 primeros años de la vida¹ (fig. 64-4).

Metabolismo

La intolerancia al frío es secundaria a la reducción del 30% del metabolismo basal, la disminución en el tejido graso pardo y la vasoconstricción periférica en la estimulación directa del sistema simpático.²² Las hormonas tiroideas inducen la expresión de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa, enzima que regula la síntesis de colesterol, el gen para el receptor y uno de sus principales factores reguladores, la proteína de unión al elemento de respuesta a los esteroides de tipo 2 (SREBP-2, *sterol regulatory element-binding protein-2*), contiene un elemento de respuesta a la hormona tiroi-

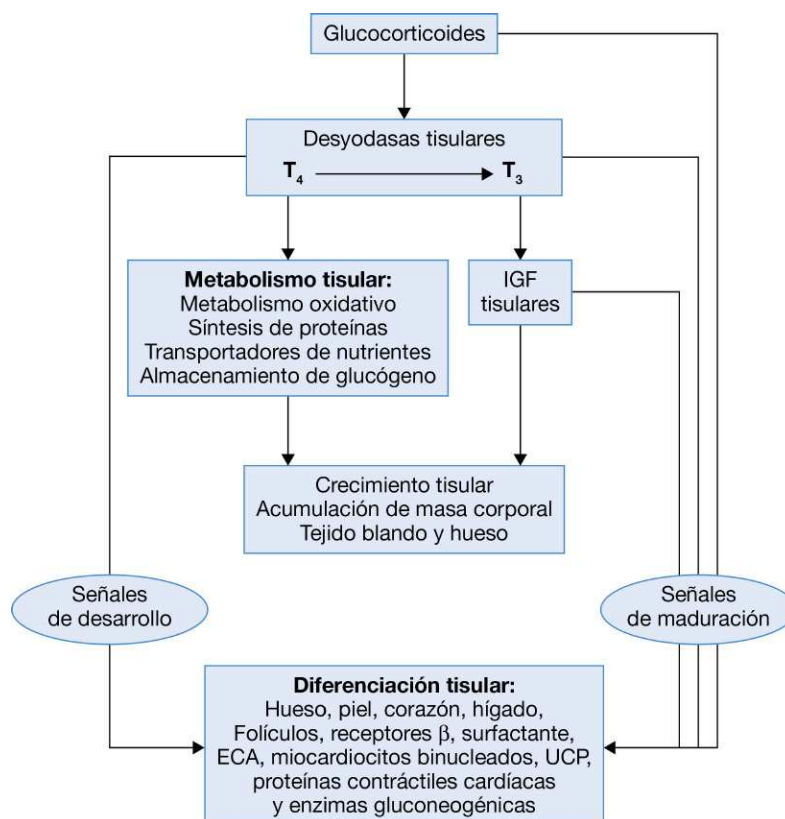


FIGURA 64-4

Impacto de las hormonas tiroideas sobre el desarrollo y la diferenciación de los tejidos en diferentes órganos. ECA, enzima convertidora de angiotensina; UCP, proteína desacoplante.

deja, lo que, en situaciones normales, resulta en niveles bajos de lipoproteínas de baja densidad (LDL), por lo tanto, en el hipotiroidismo hay un aclaramiento disminuido del LDL. Las hormonas tiroideas estimulan la δ -oxidación de ácidos grasos a nivel hepático, por ende, en ausencia de estas, hay acumulación de triglicéridos, que se traduce en un aumento de las VLDL con una disminución del aclaramiento por disfunción de la lipoproteína lipasa, lo que aumenta el riesgo cardiovascular²³ (fig. 64-5).

Sistema nervioso central

En el hipotiroidismo, el cerebro aparenta morfológicamente estar normal, pero se han comunicado asociación con anomalías neurológicas y del comportamiento así como retraso mental (previamente comentado), ataxia y espasticidad; los síntomas psiquiátricos pueden incluir psicosis, inestabilidad del humor, manía, hipersomnia, apatía, anergia y disminución de la memoria.²⁴ La microglía son los macrófagos residentes del SNC y se consideran las células inmunitarias primarias del cerebro, la T_3 es importante para el desarrollo de la microglía, y recientemente se ha demostrado que estimula su migración y fagocitosis *in vivo* e *in vitro*, por lo tanto, la disfunción de la microglía puede estar relacionada con un impedimento psicológico en el hipo- o el hipertiroidismo, lo cual aún está en investigación. La T_3 también es importante para la diferenciación de los astrocitos y los oligodendrocitos²⁴ (fig. 64-6).

Sistema cardiovascular

El hipotiroidismo genera una disminución de la contractilidad cardíaca y de la disfunción diastólica, y un aumento de las resistencias vasculares, por disminución del factor de relajación derivado del endotelio, así como un aumento del colesterol sérico, de la proteína C reactiva y de la homocisteína; se puede prolongar el QT, predisponiendo al paciente a irritabilidad ventricular. La contractilidad cardíaca está reducida por una disminución en la expresión genética cardíaca, específicamente, una reducción de la expresión del retículo sarcoplásmico Ca^{2+} -ATPasa, y un aumento de la expresión de su

inhibidor, fosfolambán; juntas estas proteínas funcionan en el ciclo del calcio intracelular, por lo tanto, regulan la función diastólica.²⁵

Sistema respiratorio

El hipotiroidismo tiene efectos sobre el sistema respiratorio, como obstrucción de la vía aérea superior, disminución de la fuerza de los músculos respiratorios, apnea obstructiva del sueño central y periférico, hipoventilación alveolar y derrame pleural. La obstrucción de la vía aérea superior se presume por el depósito de los mucopolisacáridos, los cuales también se depositan en el intersticio pulmonar causando una alteración en el intercambio gaseoso; asimismo, se ha demostrado que el hipotiroidismo puede afectar a nivel central el centro respiratorio, por lo que no hay una respuesta adecuada a la hipoxia o la hipercapnia.²⁶

Sistema musculoesquelético

Existe miopatía en los pacientes hipotiroideos, por lo tanto, también afecta a los músculos de la respiración, como el diafragma, lo que explica el fallo del sistema respiratorio. La T_3 se considera un regulador del desarrollo muscular que aumenta el diámetro de la fibra muscular, también juega un papel importante en la transición de isoformas de miocitos neonatales a las de adulto. En el músculo esquelético hay 10 tipos de isoformas de cadenas pesadas de miosina, todas responden a la T_3 . El músculo esquelético tiene cuatro tipos de fibras: desde fibras de contracción lenta (tipo I) a las de contracción más rápida de manera progresiva (tipo IIa, IIx, IIb); en el hipotiroidismo se ha observado un cambio total de fibras rápidas a lentas.²⁷

Sistema digestivo

En el hipotiroidismo hay disfagia por el mixedema, existe reflujo por disminución de la presión del esfínter esofágico inferior y retraso en el tiempo de vaciamiento gástrico. No es bien entendida la fisiopatología de la dismotilidad gástrica, pero una de las teorías refiere neuropatía autónoma, edema intersticial, reducción de receptores β -adrenérgicos o el rol de la secreción de grelina.²⁸

724

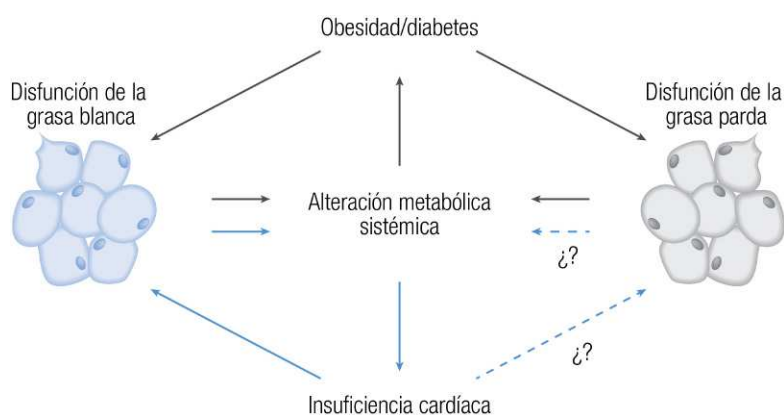
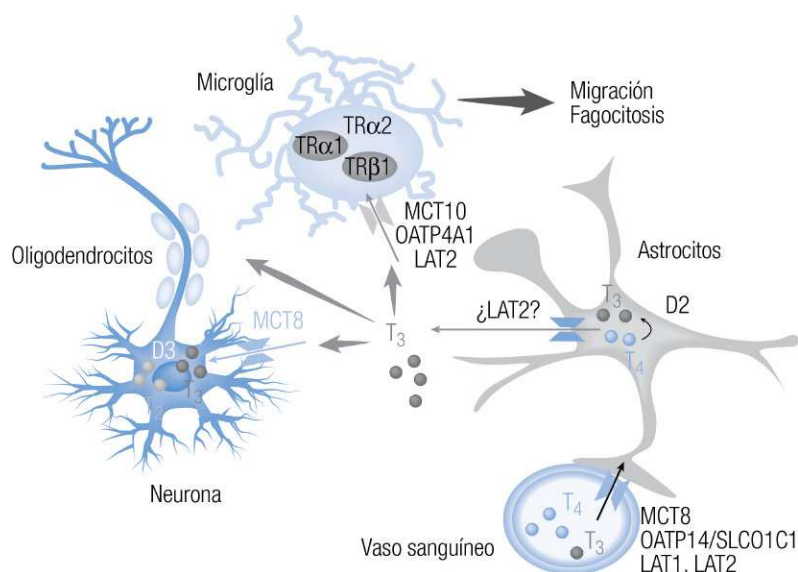


FIGURA 64-5

Ilustración de la grasa blanca y la grasa parda y su rol sobre el desarrollo de síndrome metabólico, principalmente por la grasa parda.

**FIGURA 64-6**

Efectos de las hormonas tiroideas sobre los astrocitos, la microglía y los oligodendrocitos. (Adaptado de Noda M. Possible role of glial cells in the relationship between thyroid dysfunction and mental disorders. *Front Cell Neurosci* 2015;9:194.)

Sistema hematopoyético

Las hormonas tiroideas tienen un efecto importante en la eritropoyesis. El hipotiroidismo puede causar varias formas de anemia (normocítica-normocrómica, microcítica-hipocrómica o macrocítica) mediante la reducción del metabolismo del oxígeno; pueden observarse leucopenia y trombocitopenia también.²⁹

Función renal

Se ha observado que el hipotiroidismo tiene un impacto en el tamaño y el desarrollo renales; en modelos experimentales se ven afectados el diámetro y la longitud tubulares, y, en menor grado, el volumen del glomérulo. Los niños con hipotiroidismo congénito tienen una masa renal disminuida y una alta prevalencia de anomalías renales y urológicas, como agenesia renal, riñones ectópicos, hidronefrosis, valvas uretrales posteriores e hipospadias. Las hormonas tiroideas también afectan a la función tubular, lo que a su vez afecta a la expresión o actividad de algunos canales de iones y transportadores. En algunas series se ha documentado disminución de la tasa de filtración glomerular.^{30,31}

Aparato reproductor

Tanto en hombres como en mujeres, el hipotiroidismo se ha asociado con infertilidad.^{32,33}

Coma mixedematoso

Es una situación grave que pone en riesgo la vida secundaria a un hipotiroidismo descompensado; la mortalidad puede ser del 25-60% aun con el mejor tratamiento. Las causas que lo precipitan son hipotermia; infecciones; accidente cerebrovascular; insuficiencia cardíaca; medicamentos como anestésicos, sedantes, narcóticos, la amiodarona o el litio, y el retiro de la levotiroxina.

Los pacientes pueden tener hipotermia, disminución de la sensibilidad a la hipoxia e hipercapnia a nivel central, macroglosia, derrame pleural, permeabilidad vascular alterada que deriva en derrames pleurales, pericárdico, retención de agua secundaria a una reducción en la tasa de filtración glomerular e hiponatremia dilucional; el cronotropismo y el inotropismo se ven disminuidos, lo que resulta en un gasto cardíaco bajo e hipotensión, lo que da lugar a un choque cardiogénico que no responde a vasopresores sin el reemplazo de la hormona tiroidea.

La gluconeogénesis disminuida y los factores precipitantes como la sepsis con insuficiencia suprarrenal concomitante pueden contribuir a la hipoglucemia, que, aunada a una depresión en la función cerebral, hiponatremia, hipoxemia y reducción del flujo cerebral, puede precipitar convulsiones focales o generalizadas que empeoran el nivel de conciencia.³⁴

Hipertiroidismo

La tirotoxicosis, es una condición que tiene múltiples etiologías, manifestaciones clínicas y terapias. El término «tirotoxicosis» se refiere a un estado clínico que resulta de una acción inapropiada en los tejidos secundaria a una elevación de las hormonas tiroideas. El término «hipertiroidismo» es una forma de tirotoxicosis debida a una elevación de la síntesis y la secreción de hormonas tiroideas.

La tirotoxicosis puede ocurrir por la estimulación de factores tróficos, la activación de la síntesis de hormonas tiroideas que lleva a la secreción excesiva de estas, la tiroides almacena hormona preformada que es liberada pasivamente en exceso debido a causas autoinmunitarias, infecciosas, químicas o mecánicas, o si hay una exposición a fuentes extratiroides, que pueden ser endógenas (estruma ovárico, cáncer diferen-

ciado de tiroides metastásico) o exógenas (tirotoxicosis facticia).³⁵

ETIOLOGÍA^{5,35}

Véase el [cuadro 64-2](#).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS³⁶

Véase el [cuadro 64-3](#).

Sistema nervioso

Los pacientes pueden presentarse con episodios de apatía, psicosis, o con la agudización un problema psiquiátrico subyacente, como trastorno bipolar; los mayores efectos y revisiones se enfocan hacia los efectos deletéreos del hipotiroidismo. Todas estas complicaciones mejoran una vez que el paciente se vuelve eutiroides.

Efectos sobre el crecimiento

Las hormonas tiroideas estimulan los osteoblastos y los osteoclastos; hay un aumento de la calcificación y un aumento de la reabsorción ósea; el intervalo temporal entre la mineralización del osteoide es acortado. Todo esto genera osteoporosis.¹⁰

Sistema cardiovascular

Las alteraciones cardiovasculares que puede generar el hipertiroidismo son fibrilación auricular, angina, hipertrofia cardíaca, edema periférico e insuficiencia cardíaca. La contractilidad cardíaca está elevada, y la frecuencia cardíaca está aumentada, así como el gasto cardíaco; la angina se precipita por un aumento del trabajo miocárdico. Si existe cardiopatía isquémica subyacente, en los ancianos, esta explica la angina; en los pacientes jóvenes, se ha observado que es secundaria a vasoespasmio. Una vez resuelto el problema, los signos y síntomas mejoran. También puede presentarse hipertensión arterial pulmonar, regurgitación valvular auriculoventricular, principalmente tricuspídea, e insuficiencia cardíaca derecha, las cuales son reversibles, ya que remiten una vez corregido el hipertiroidismo.³⁷

Sistema digestivo

Los pacientes con hipertiroidismo tienen trastornos de la motilidad y el tránsito intestinal, como disfagia, aumento en la motilidad intestinal, diarrea, malabsorción e incluso esteatorrea.³⁸ Las causas posibles son una disfunción neuromuscular, miopatías que involucran

el músculo estriado de la faringe y la zona superior del esófago, que responde bien a la administración de anti-tiroideos. El exceso de hormonas tiroideas aumenta la velocidad de propagación de las contracciones del esófago. La tirotoxicosis se caracteriza por un desequilibrio grave simpático-vagal en presencia de la disminución del tono vagal, sin embargo, los mecanismos exactos por los cuales hay trastornos gastrointestinales no están bien comprendidos aún.²⁸

Metabolismo

Debido al aumento del metabolismo y a la aceleración de las vías metabólicas de proteínas, carbohidratos y lípidos, se incrementa el consumo de ATP, lo que se traduce en un aumento de la producción de calor e intolerancia al mismo.²²

Enfermedad de Graves

Representa el 50-80% de las causas de hipertiroidismo. Esta resulta de la circulación de anticuerpos IgG que se unen para activar el receptor de la tirotropina unido a la proteína G. Esto causa una hipertrofia y una hiperplasia de la célula folicular, causando crecimiento de la glándula tiroidea, y un aumento en la producción de hormonas tiroideas. Los pacientes también cursan con exoftalmos, que es generado por un proceso autoinmunitario dirigido al receptor de tirotropina que se expresa en los fibroblastos de la órbita, reconocida por los autoanticuerpos contra el receptor de tirotropina (TRAb). Esto genera inflamación, depósito de hialuronato y adipogénesis³⁹ ([fig. 64-7](#)).

Los síntomas que predominan en la enfermedad de Graves son los cardiovasculares.

Los pacientes con enfermedad de Graves o adenoma tóxico pueden presentar una parálisis tirotóxica periódica, su patogénesis no es precisa, pero se debe a hipopotasemia, la cual es consecuencia de un cambio muy rápido del potasio del compartimento extracelular al intracelular relacionado con un aumento en la actividad de la bomba Na⁺, K⁺-ATPasa. Se regula una vez que el paciente se vuelve eutiroides.⁴⁰

Adenoma tóxico

Es un nódulo tiroideo solitario que produce grandes cantidades de T₃ y T₄. Debido a su sobreproducción autónoma de hormona tiroidea, la contrarregulación

CUADRO 64-2 ETIOLOGÍA DEL HIPERTIROIDISMO

Enfermedad de Graves (bocio tóxico difuso)

Adenoma tóxico (enfermedad de Plummer)

Bocio multinodular tóxico

Tiroiditis subaguda

Tiroiditis silenciosa

Tirotoxicosis facticia

Estruma ovárico, carcinoma tiroideo metastásico, mola hidatiforme, tumor hipofisario secretor de TSH, resistencia hipofisaria a hormonas tiroideas

Tomado de Cooper DS, Ladenson P. Glándula tiroides. En: Gardner DG, Shoback D, eds. Greenspan. Endocrinología básica y clínica. 9.ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2012. p. 198.

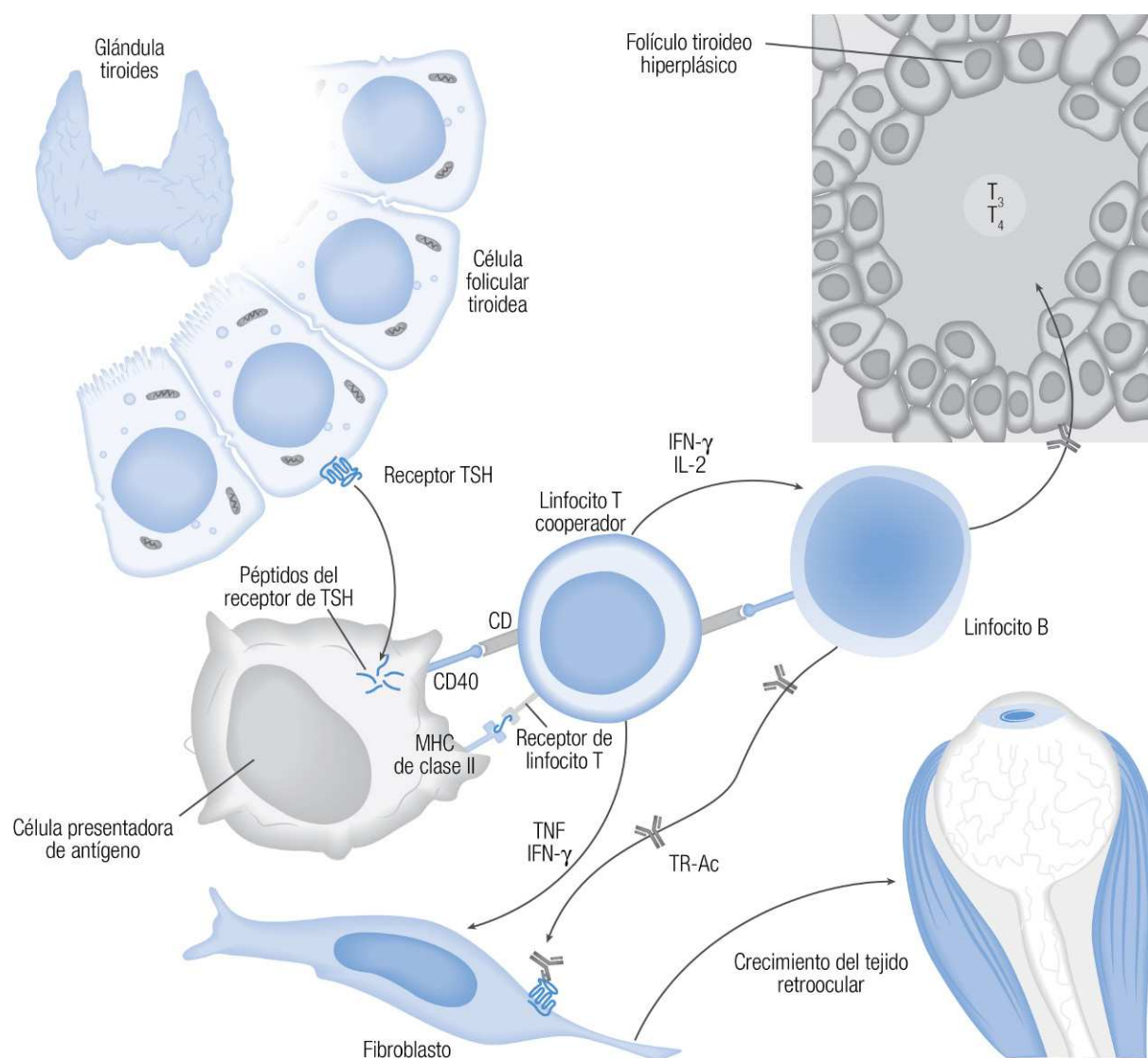
CUADRO 64-3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA TIROTOXICOSIS

Signos

Pérdida de peso, taquicardia, fibrilación auricular, temblor fino, eritema de la piel, sudoración y eritema palmar, onicólisis, retracción palpebral, exoftalmos, hipertensión sistólica, presión de pulso amplia, soplo tiroideo, datos de insuficiencia cardíaca

Síntomas

Palpitaciones, disnea, cansancio, intolerancia al calor, diaforesis, aumento del peristaltismo, ansiedad, nerviosismo, debilidad muscular, alteraciones menstruales, disminución de la libido

**FIGURA 64-7**

La oftalmopatía de Graves es generada por un proceso autoinmunitario dirigido al receptor de tirotrópicos que se expresa en los fibroblastos de la órbita, que es reconocido por los autoanticuerpos contra el receptor de tirotrópicos (TR-Ac). Esto genera inflamación, depósito de hialuronato y adipogénesis. (Adaptado de Bahn RS. *Grave's Ophthalmology*. *N Engl J Med* 2010;362:726-38.)

negativa da como resultado una supresión del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, y se encuentra una supresión de la TSH que suprime la función normal de la glándula tiroidea. La literatura médica refiere que el mecanismo por el cual la función de un nódulo tiroideo se vuelve autónomo e independiente de la TSH y sugiere que hay mutaciones en la activación crónica de la cascada del AMPc, lo cual lleva a una activación de nódulos tóxicos. Las primeras mutaciones somáticas en un adenoma tóxico fueron detectadas en el gen que codifica la subunidad α estimuladora de la proteína G ($G_{s\alpha}$). Existen varias mutaciones en los receptores acoplados a los receptores de la proteína G que se han encontrado responsables de varias enfermedades endocrinas, incluidos el síndrome de McCune-Albright y otros trastornos familiares. El fenotipo es determinado en función de si la mutación deriva en ganancia o pérdida de la función. Los adenomas tóxicos son un ejemplo de mutación de ganancia de la función. Estas mutaciones mantienen los genes $G_{s\alpha}$ en una posición crónica de encendido (*on*), lo que resulta en una activación continua de la vía AMPc que da origen a una hiperfunción y un crecimiento de la célula folicular independiente de la TSH.⁴¹

Bocio multinodular tóxico (enfermedad de Plummer)

Existen múltiples factores etiológicos involucrados en la formación de un bocio multinodular que posteriormente se vuelve autónomo y, finalmente, tóxico. Estos incluyen folículos con funcionalidad heterogénea, factores del crecimiento, bociógenos, la presencia o ausencia de yodo y anomalías genéticas. Se ha observado que hay un incremento de células foliculares que son más propensas a proliferar; en el proceso existen células foliculares hijas que son gradualmente formadas por células madre que tienen potencial metabólico alto o bajo. Los folículos calientes tienen una estructura similar a la de los fríos, pero los anteriores tienen un potencial alto de yodación, y también un potencial de proliferar más alto. Con el tiempo, la aparición de tirotoxicosis se vuelve dependiente del número de folículos calientes (autónomos) presentes en la glándula y su capacidad de producir hormona tiroidea.⁴¹

Los síntomas con los que el paciente se puede presentar son disfgia o dificultad respiratoria, debido a la compresión local. Dependiendo de la edad, la literatura médica describe que los pacientes jóvenes menores de 50 años se presentan con datos de tirotoxicosis: nerviosismo, pérdida de peso, palpitaciones, temblor fino e intolerancia al calor, y, en los mayores de 70 años, la anorexia y la fibrilación auricular se hacían presentes.⁴²

Bocio simple

Es clínicamente reconocible como un crecimiento de la glándula tiroidea en ausencia de disfunción tiroidea, enfermedad autoinmunitaria, tiroiditis o malignidad. El

bocio simple se relaciona principalmente con la deficiencia de yodo. La causa del bocio simple es multifactorial e involucra factores ambientales y genéticos que se interrelacionan, sin embargo, se toma la deficiencia de yodo como factor principal, ya sea en el bocio endémico o el esporádico.⁴³

Pruebas analíticas y complementarias

HORMONA ESTIMULANTE DE LA TIROIDES

La TSH es la prueba más fiable para diagnosticar hipo- o hipertiroidismo primario; el rango de referencia normal de TSH es 0,4-4-5 mIU/l. En todos los casos, la TSH debe ser repetida antes de iniciar el tratamiento de reemplazo con levotiroxina. La concentración de TSH refleja con certidumbre el reemplazo con T_4 en los pacientes con hipotiroidismo primario y es el mejor marcador para controlar la dosis de T_4 .

Se deben medir las fracciones libres de T_{3L} y T_{4L} , ya que estas son las metabólicamente activas; hay que recordar que la T_4 se transforma en T_3 a nivel periférico, vía desyodación en los tejidos periféricos. Se debe medir T_{4L} en combinación con TSH para el examen de rutina y el diagnóstico de la función tiroidea, y tras el tratamiento del hipertiroidismo; puede o no ser utilizado en el hipotiroidismo. La medición de fracciones totales solo debe utilizarse cuando hay discrepancias en los niveles de las fracciones libres. Los niveles normales para T_{4L} son 0,7-1,8 ng/dl y para T_{3L} 2,3-5 pg/ml.

ANTICUERPOS ANTITIROIDES

Hay tres antígenos tiroideos primarios involucrados en la patogénesis de las enfermedades autoinmunitarias de la tiroides: la Tg, la TPO y el receptor de la TSH. Los niveles de Tg-Ab y TPO-Ab deben ser combinados con la medición de la TSH y la T_{4L} . Los TPO-Ab son más prevalentes que los Tg-Ab y son los más sensibles para detectar la enfermedad tiroidea autoinmunitaria.⁴⁴

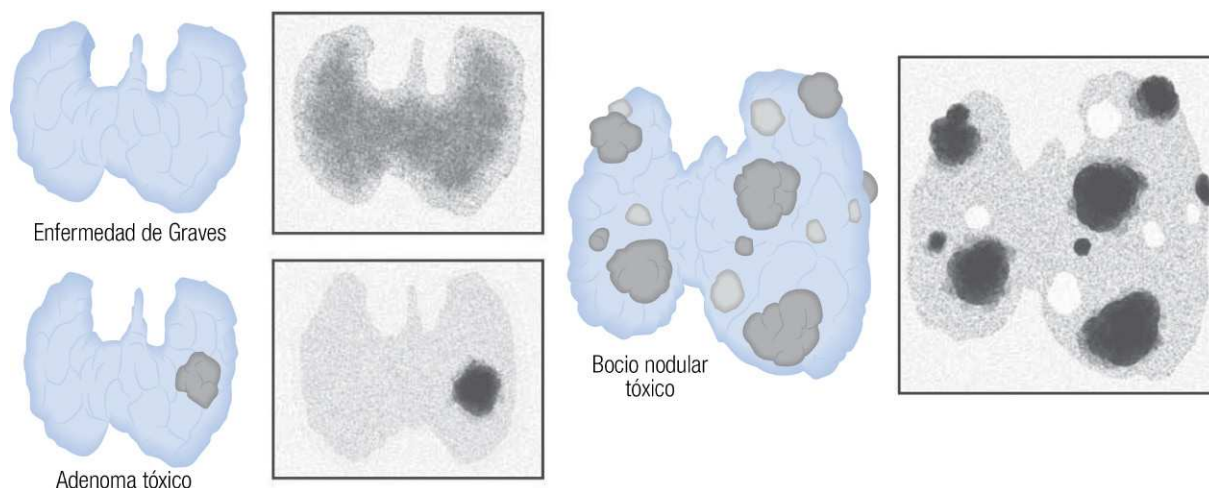
Deben ser medidos en los siguientes escenarios clínicos: 1) cuando se sospeche de enfermedad tiroidea autoinmunitaria; 2) en los pacientes en riesgo de disfunción tiroidea; 3) en los pacientes que usan interferón, litio o amiodarona, y 4) en los pacientes con un historial de infertilidad o de fallo de la terapia de reproducción asistida.

Los TPO-Ab pueden evaluar el riesgo de tiroiditis posparto.

No hay indicación de monitorizar los anticuerpos anti-tiroideos durante el tratamiento para el hipotiroidismo.

ANTICUERPOS CONTRA EL RECEPTOR DE TSH

La medición de anticuerpos contra el receptor de TSH (TR-Ab) tiene buena especificidad para el diagnóstico de la enfermedad de Graves, pero en la mayoría de los casos no es esencial para el diagnóstico.⁴⁴

**FIGURA 64-8**

Ejemplos de captación con la gammagrafía tiroidea, se observa que en la enfermedad de Graves la captación es difusa en toda la glándula tiroidea. En el adenoma tóxico se observa un nódulo hipercaptante con supresión de toda la glándula. En el bocio multinodular tóxico hay nódulos hipercaptantes e hipocaptantes (fríos y calientes).

CUADRO 64-4 CARACTERÍSTICAS DE BENIGNIDAD Y MALIGNIDAD EN LA ECOGRAFÍA

Características de benignidad

Halo uniforme alrededor de un nódulo
Predominantemente quístico
Sin vascularidad
Tiroides de gran tamaño con múltiples nódulos

Características de malignidad

Características muy específicas:

- Microcalcificaciones
- Extensión más allá del margen tiroideo

- Metástasis a nódulos linfáticos del cuello
- Más alto que ancho en el plano transversal
- Marcadamente hipoeoico

Características poco específicas:

- Sin halo alrededor de un nódulo
- Margen irregular
- Sólido
- Vascularidad central aumentada

729

GAMMAGRAFÍA⁹

Se puede realizar con tecnecio-99m pernectato ($^{99m}\text{TcO}_4$) o con yodo marcado (^{123}I) (fig. 64-8). Puede ayudar a orientar sobre la causa del hipertiroidismo:⁴⁵

- Si hay un aumento en la concentración:
 - Homogéneo: enfermedad de Graves.
 - Heterogéneo: bocio multinodular.
 - Nódulo caliente con supresión de la glándula: adenoma tóxico.
- Si hay una disminución en la concentración:
 - Tiroiditis posparto.
 - Estruma ovárico.
 - Administración de fármacos antitiroideos.
 - Administración de gran cantidad de yodo.
 - Nódulo frío (hipofuncionante).

ECOGRAFÍA

La ecografía sirve para la caracterización inicial de un nódulo tiroideo. La apariencia del tejido tiroideo normal da una ecogenicidad homogénea. Los lóbulos tiroideos

miden normalmente 4-6 cm en la longitud craneocaudal y 1,3-1,8 cm en las dimensiones anteroposterior y transversa, el istmo tiene un grosor anteroposterior de 3 mm. Las características de benignidad y malignidad en la ecografía se explican en el cuadro 64-4; sirven para guiar la biopsia por aguja fina.⁴⁶

RESUMEN

La glándula tiroidea produce y almacena hormonas tiroideas, el eje que regula su función es el hipotálamo-hipófisis-tiroides mediante la contrarregulación negativa. Se produce en mayor cantidad T_4 que T_3 en la tiroides, ya que la mayor parte de la T_3 proviene de la desyodación en los tejidos periféricos de T_4 a T_3 . Las hormonas circulan de forma libre y unidas a su proteína transportadora (TBG); las fracciones libres son las metabólicamente activas, y la más potente es la T_3 , la que regula el eje. Si existe una disminución de esta, se activa el eje y se produce TRH en el hipotálamo, que a su vez estimula la hipófisis para producir TSH; la TSH estimula la glándula

tiroidea para su crecimiento, desarrollo, y aumenta la expresión del NIS y la pendrina, que actúan como canales para la extracción y el transporte de yodo a través de la célula, el cual se ingiere de la dieta, especialmente en la sal yodada, los mariscos y la leche, y a su vez también estimula la producción de Tg; esta última sirve para el andamiaje de las hormonas tiroideas, ya que la TSH estimula la organificación del yodo por medio de la TPO, formando complejos monoyodados y diyodados. Las grandes cantidades de yodo pueden producir un efecto Wolff-Chaikoff (bloqueo de la organificación y síntesis de hormonas tiroideas) y también predisponen a enfermedad tiroidea autoinmunitaria. La cantidad de yodo recomendada para los adultos por la OMS es de aproximadamente 150 µg al día.

Las hormonas tiroideas prácticamente intervienen en todas las funciones fisiológicas del cuerpo: en la reproducción, *in utero* y en el desarrollo; si su disfunción no se identifica a tiempo, puede generar cretinismo, caracterizado por retraso en el crecimiento, retraso mental, trastornos de la alimentación, generación de calor y problemas para respirar; todo esto mejora con la administración de hormona tiroidea. En el adulto puede generar letargo, somnolencia, aumento de peso, trastornos en el perfil lipídico que pueden derivar en cardiopatía isquémica; el depósito de glucosaminoglucanos en los tejidos puede generar alteraciones estructurales en el corazón, dificultad para deglutir, apnea del sueño, bradicardia, retraso en los reflejos osteotendinosos y en la contracción musculoesquelética. Todas estas manifestaciones mejoran una vez que se hace el reemplazo de las hormonas con levotiroxina.

La tirotoxicosis se define como las manifestaciones clínicas que se derivan de un exceso de hormonas tiroideas, ya sea endógeno o exógeno. El hipertiroidismo hace alusión a la enfermedad; las causas de hipertiroidismo más frecuente son la enfermedad de Graves, el adenoma tóxico y el bocio multinodular, todas las cuales causan producción excesiva de hormonas tiroideas. Las manifestaciones clínicas de la tirotoxicosis son psicosis o precipitación de problemas psiquiátricos, ansiedad, intolerancia al calor, producción de calor excesiva, temblor fino, taquiarritmias, osteoporosis, parálisis hipopotasémica transitoria y pérdida de peso; en la enfermedad de Graves puede haber oftalmopatía porque existen receptores para los TR-Ab, y también hay depósito de glucosaminoglucanos.

El hipo- o el hipertiroidismo pueden ser primarios (tiroides), secundarios (hipófisis) o terciarios (hipotálamo); los trastornos primarios son los más frecuentes.

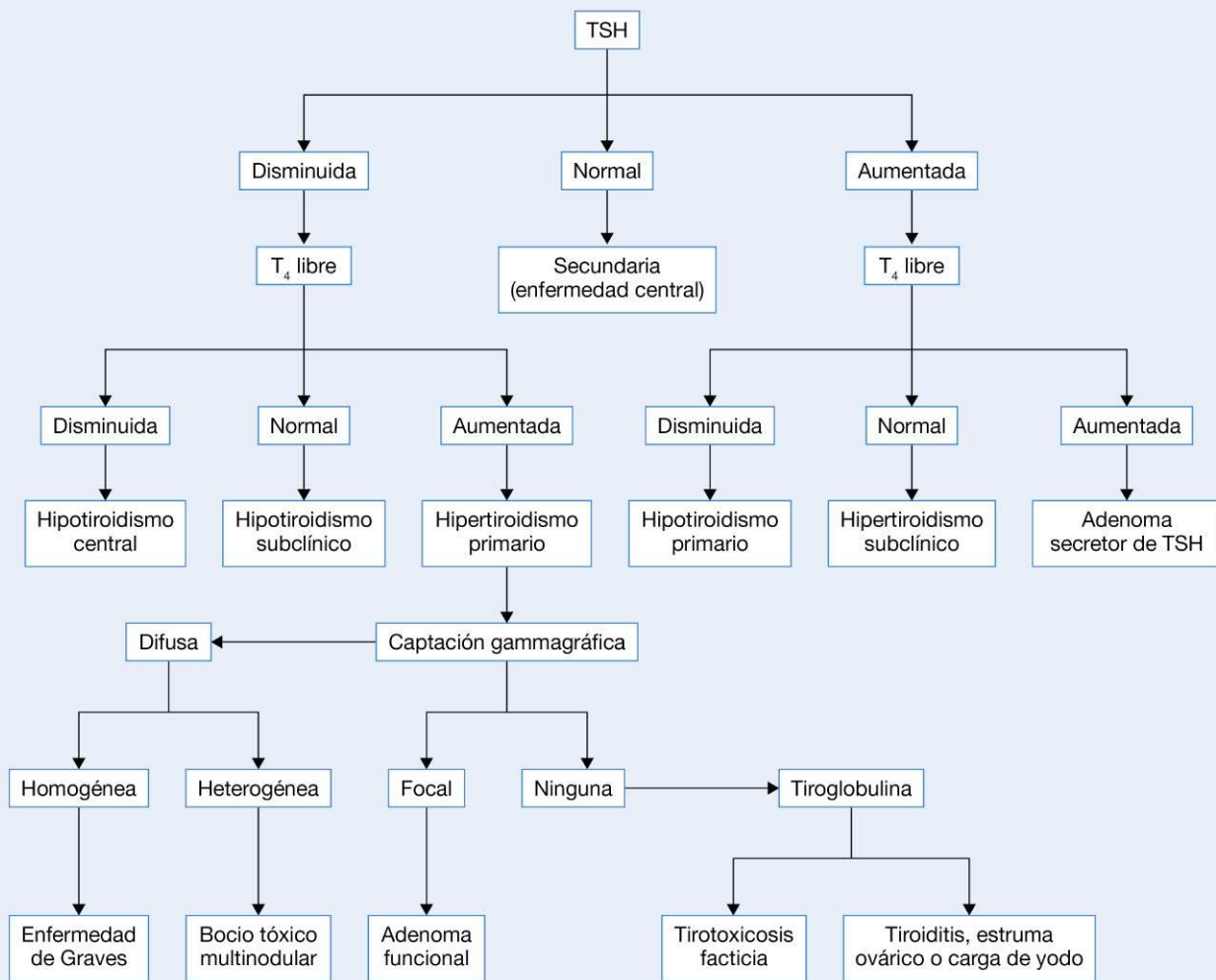
Los estudios que nos guían son la TSH, la cual se encuentra elevada en el hipotiroidismo y suprimida en el hipertiroidismo (ambos en causas primarias); nos ayuda a guiar el tratamiento; se deben medir las fracciones libres de T_3 y T_4 en la sangre, principalmente T_{4L} , ya que esta se transforma en T_3 por las desyodinasas a nivel periférico. La toma de anticuerpos es de utilidad en ciertas circunstancias. La gammagrafía tiroidea nos ayuda a identificar la naturaleza de los nódulos y la causa del hipertiroidismo, se pueden observar nódulos fríos y calientes. La ecografía nos orienta hacia las características de los nódulos, que pueden ser benignos o malignos; asimismo, sirve para la toma de biopsias guiadas.

CASO CLÍNICO

Mujer de 65 años de edad que acude a consulta por un crecimiento difuso de la glándula tiroidea; no le gusta acudir al médico, por lo que lleva años sin querer investigar la causa. Es diabética de tipo 2 e hipertensa de más de 10 años de evolución, llegó al consultorio referida por su médico de primer contacto por el descontrol metabólico. Los medicamentos que toma son losartán, 50 mg v.o. cada 12 h, amlodipino, 5 mg al día, metformina, tabletas de 850 mg, una cada 8 h, y glibenclamida, 5 mg v.o. cada 8 h. En la exploración física se observa algo intranquila, se encuentra un ligero exoftalmos, glándula tiroidea grande de manera difusa y palpable; en la auscultación, ruidos cardíacos arrítmicos por ritmo de fibrilación auricular, frecuencia promedio de 120 latidos/min, y ruidos respiratorios con adecuada transmisión del murmullo vesicular en el tórax;

abdomen blando, no hay visceromegalias; extremidades sin edemas con reflejos osteotendinosos aumentados. Acude con los siguientes resultados analíticos: biometría hemática normal; glucosa, 160 mg/dl; creatinina, 0,9 mg/dl; electrolitos normales; pruebas de función hepática normales; pruebas de función tiroidea con TSH de 0,1 mIU/l y T_{4L} de 3 ng/dl, por lo que se concluye que se trata de hipertiroidismo.

Se solicita una ecografía de tiroides y una gammagrafía tiroidea para saber la naturaleza del crecimiento de la tiroides. La primera pone de manifiesto un crecimiento difuso de la glándula tiroidea, con múltiples nódulos de apariencia quística, de 10 mm el mayor, y de 3-4 mm el menor. La gammagrafía pone de manifiesto un aumento de la captación de I^{123} de forma homogéneamente difusa, sugestivo de enfermedad de Graves.



MAPA CONCEPTUAL

Fisiopatología de las alteraciones de la función tiroidea.

Bibliografía

- Forhead AJ, Fowden AL. Thyroid hormones in fetal growth and prepartum maturation. *J Endocrinol* 2014;221(3):87-103.
- Molina PE. Glándula tiroides. En: Raff H, Levitzky M, eds. *Fisiología médica*. 2.ª ed. Madrid: McGraw-Hill; 2008. p. 69-93.
- Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism. *Thyroid* 2014;24(12):1670-751.
- Brenta G, Vaisman M, Sgarbi JA, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism. *Arq Bras endocrinol Metab* 2013;57(4):265-98.
- Cooper DS, Landenson PW. Glándula tiroides. En: Gardner DG, Shovack D, eds. *Endocrinología básica y clínica*. 9.ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2012. p. 163-226.
- Gáspar E, Hardenbicker C, Bodó E, et al. Thyrotropin releasing hormone (TRH): a new player in human hair-growth control. *FASEB J* 2010;24:293-403.
- Chiamolera MI, Wondisford FE. Minireview: Thyrotropin-Releasing Hormone and the Thyroid Hormone Feedback Mechanism. *Endocrinology* 2009;150(3):1091-6.
- Postiglione MP, Parlato R, Rodríguez A, et al. Role of the thyroid-stimulating hormone receptor signaling in development and differentiation of the thyroid gland. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99(24):15462-7.
- Szkudlinski MW, Fremont V, Ronin C, Weintraub BD. Thyroid-Stimulating Hormone and Thyroid-Stimulating Hormone Receptor Structure-Function relationships. *Physiol Rev* 2002;82(2):473-502.
- Yen PM. Physiological and Molecular Basis of Thyroid Hormone Action. *Physiol Rev* 2001;81(3):1097-126.
- Dohán O, de la Vieja A, Paroder V, et al. The Sodium/Iodine Symporter (NIS): Characterization, Regulation, and Medical Significance. *Endocr Rev* 2003;24(1):48-77.
- Riesco-Eizaguirre G, Santisteban P. A perspective view of sodium iodine symporter research and its clinical implications. *Eur J Endocrinol* 2006;155:495-512.

13. Van de Graaf SAR, Ris-Stalpers C, Pauws E, Mendive FM, Targovnik HM, de Vijlder JJ. Up to date with human thyroglobulin. *J Endocrinol* 2001;170(2):307-21.
14. Carvalho DP, Ferreira ACF, Coelho SM, Moraes JM, Camacho MAS, Rosenthal D. Thyroid peroxidase activity is inhibited by aminoacids. *Braz J Med Biol Res* 2000;33(3):355-61.
15. Sellitti DF, Suzuki K. Intrinsic Regulation of Thyroid Function by Thyroglobulin. *Thyroid* 2014;24(4):625-38.
16. Nicola JP, Basquin C, Portulano C, Reyna-Neyra A, Paroder M, Carrasco N. The Na⁺/I⁻ symporter mediates active iodine uptake in the intestine. *Am J Physiol Cell Physiol* 2009;296(4):654-62.
17. Pesce L, Kopp P. Iodine transport: implications for the health and disease. *Int J Pediatr Endocrinol* 2014;2014(1):8.
18. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR. Biochemistry, Cellular and Molecular Biology, and Physiological Roles of the Iodothyronine Selenodeiodinases. *Endocrine Rev* 2002;23(1):38-89.
19. Shimizu I, Yoshida Y, Minamino T. Pathological Role of Adipose Tissue Dysfunction in Cardio-Metabolic Disorders. *Int Hearth J* 2005;56(3):255-9.
20. Bello F, Bakari AG. Hypothyroidism in adults: A review and recent advances in management. *J Diabetes Endocrinol* 2012;3(5):57-69.
21. Khan AF, Al-Jamel N, Khan MF, Al-Rashid M, Tabassum H. Thyroid dysfunction: and autoimmune aspect. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(5):6677-81.
22. Silva E. The Thermogenic Effect of Thyroid Hormone and Its Clinical Implications. *Ann Intern Med* 2003;139(3):205-13.
23. Tienhoven-Wind LNJ, Dullaart RPF. Low-normal thyroid function and the pathogenesis of common cardio-metabolic disorders. *Eur J Clin Invest* 2015;45(5):494-503.
24. Noda M. Possible rol of glial cells in the relationship between thyroid dysfunction and mental disorders. *Front Cell Neurosci* 2015;9:194.
25. Klein D, Danzi S. Thyroid disease and de Heart. *Circulation* 2007;116:1725-35.
26. Novik A, Pérez ME, Anwandter GZ. Global respiratory failure as the presentation form of hypotiroidism. Report of one case. *Rev Med Chile* 2004;132:81-4.
27. Lee JW, Kim NH, Milanesi A. Thyroid Hormone Signaling in Muscle Development, Repair and Metabolism. *J Endocrinol Diabetes Obes* 2014;2(3):1046-55.
28. Ciobanu L, Dumitrascu DL. Gastrointestinal motility disorders in endocrine diseases. *Pol Arch Med Wewn* 2011;121(4):129-36.
29. Dorgalaleh A, Mahmoodi M, Varmaghani B, et al. Effect of Thyroid Dysfunctions of Blood Cell Count and Red Blood Cell Indice. *Iranian J Ped Hematol Oncol* 2013;3(2):73-7.
30. Duranton F, Lacoste A, Faurous P, Deshayes F, Ribstein J, Avignon A, et al. Exogenous Thyrotropin improves renal function in euthyroid patiente, while serum creatinine levels are increased in hypothyroidism. *Clin Kidney J* 2013;6:478-83.
31. Mariani LH, Berns JS. The Renal Manifestations of Thyroid Disease. *J Am Soc Nephrol* 2012;23(1):22-6.
32. Poppe K, Velkeniers B, Glioner D. Thyroid disease and female reproduction. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66:309-21.
33. Wagner M, Magagnin S, Maia AL. The Role of Thyroid Hormone in Testicular Development and Function. *J Endocrinol* 2008;199(3):351-65.
34. Mathew V, Misgar RA, Ghosh S, et al. Myxedema Coma: A New Look into an Old Crisis. *J Thyroid Res* 2011;2011:493462.
35. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, et al. Hypertiriodism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Asociation of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract* 2011;17(3):456-520.
36. Vaidya V, Pearce S. Diagnosis and management of thyrotoxicosis. *BMJ* 2014;349:5128.
37. Brent GA. Graves' Disease. *N Engl J Med* 2008;358:2594-605.
38. Maser C, Toset A, Roman S. Gastrointestinal manifestations of endocrine disease. *World J Gastroenterol* 2006;12(20):3174-9.
39. Cury SS, Oliveira M, Sibio MT, et al. Gene expression of estrogen receptor-alpha in orbital fibroblast in Graves' ophthalmopathy. *Arch Endocrinol Metab* 2015;59(3):373-6.
40. Tagami T, Usui T, Shimatsu A, Naruse M. Toxic thyroid adenoma presenting as hypokalemic periodic paralysis. *Endocrin J* 2007;54(5):797-803.
41. Siegel RD, Lee SL. Toxic nodular goiter. Toxic adenoma and toxic multinodular goiter. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27(1):151-68.
42. Krohn K, Fürer D, Bayer I, et al. Molecular pathogenesis of euthyroid and toxic multinodular goiter. *Endocr Rev* 2005;26(4):504-24.
43. Hegedüs L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: Current status and future perspectives. *Endocr Rev* 2003;24(1):102-32.
44. Carvalho GA, Perez CL, Ward LS. The clinical use of thyroid function test. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2013;57(3):193-204.
45. Intenzo CM, dePapp AE, Jabbour S, Miller JL, Kim SM, Capuzzi DM. Scintigraphic manifestation of thyrotoxicosis. *Radiographics* 2003;23(4):857-69.
46. Nachiappan AC, Metwalli ZA, Hailey BS, Patel RA, Ostrowski ML, Wynne DM. The thyroid: Review of imagining features and biopsy techniques with radiologic-pathologic correlation. *RadioGraphics* 2014;34(2):276-93.

Trastornos de las glándulas paratiroides

Raul A. Uribe Olivares

INTRODUCCIÓN

Existe un gran número de cationes y aniones que forman parte del conjunto de minerales del organismo y participan en gran cantidad de funciones biológicas. Entre estos iones se encuentran el calcio, el fósforo y el magnesio, que se encuentran tanto en el líquido extracelular (LEC) como en el intracelular (LIC) en diferentes formas: libres (ionizados), como sales minerales, y formando parte de estructuras y compuestos orgánicos complejos. La regulación de las concentraciones plasmáticas de calcio es decisiva para la función celular normal, la transmisión neuronal, la estabilidad de la membrana plasmática, la estructura ósea, la coagulación de la sangre y la señalización intracelular. Por lo tanto, existe un complejo y preciso sistema de control y regulación de la concentración plasmática de calcio, entre estrechos márgenes, que se lleva a cabo por la hormona paratiroidea (PTH, *parathyroid hormone*) y la 1,25-dihidroxivitamina D₃ (1,25[OH]₂D₃) o calcitriol. El descontrol de este fino y complejo sistema regulador de las concentraciones de calcio es causa de un gran número de trastornos que conducen a la alteración de la mineralización ósea e incluso ponen en peligro la vida del paciente.

CONCEPTO

El exceso de secreción y/o producción de PTH se conoce como «hiperparatiroidismo», y su expresión clínica son la hipercalcemia y las alteraciones que conlleva; puede ser primario (generalmente por un adenoma) o secundario.

La disminución de secreción y/o producción de PTH se conoce como «hipoparatiroidismo», y su expresión clínica son la hipocalcemia y las alteraciones que ocasiona.

Existe una forma de incremento de los niveles séricos de PTH que no causa hipercalcemia, debido a la pérdida de la sensibilidad de los tejidos a la PTH, a la que se denomina «pseudohiparatiroidismo».

BASES ANATOMOFISIOLÓGICAS

El calcio es de gran importancia en la fisiología humana. Representa el 52% del contenido mineral corporal y es el nutriente inorgánico más abundante en el organismo (1.200-1.500 g); el 99% se encuentra depositado como hidroxapatita (junto con el fosfato, en una proporción 1,5:1) en la fase mineral de los huesos y los dientes. El restante 1% se encuentra disuelto en el LEC y en reservas intracelulares. La concentración sérica de calcio total oscila entre 9 y 11 mg/dl, de los cuales el 47,5% se encuentra en forma iónica, el 46% se fija a proteínas y el restante 6,5% circula como diversos complejos de calcio. El calcio iónico (Ca²⁺) es la forma biológicamente activa y constituye la fracción de calcio ultrafiltrable. Además de ser responsable, junto con otros iones, de la excitabilidad neuromuscular, interviene en la coagulación sanguínea y es crucial para la actividad de numerosos sistemas enzimáticos¹⁻³ (tabla 65-1).

Hay una gran diferencia entre los niveles de calcio en el LIC y el LEC. Si consideramos el calcio ionizado, este gradiente es de 10.000 a 1 a favor del calcio en el LEC (1,2 frente a 0,1 mM en el LIC). El ingreso de calcio en las células es favorecido, además, por el gradiente eléctrico del potencial de membrana (intracelularmente negativo). En condiciones de reposo, la membrana tiene una conductancia restringida al calcio y hay mecanismos de transporte activo de calcio hacia el LEC (intercambiadores de Ca²⁺, H⁺-ATPasa de alta afinidad e intercambiadores Na⁺/Ca²⁺ de baja afinidad). Sin embargo, ante la apertura de canales en la membrana celular o la salida de Ca²⁺ hacia el LEC de las reservas intracelulares, puede aumentar de 10 a 100 veces para así intervenir en la contracción muscular, la secreción endocrina y la activación de las vías de señalización intracelular.²

Debido a que casi la mitad del calcio se encuentra unido a proteínas, principalmente la albúmina, la variación en la concentración de estas influye directamente en la cantidad de Ca²⁺ (como en la hipoalbuminemia) biológicamente activo. La importancia de la constancia de las concentraciones de calcio en el plasma y de las

733

TABLA 65-1 Contenido corporal, fuentes alimentarias, entradas, salidas y funciones del calcio, el fósforo y el magnesio

Mineral	Contenido	Fuente	Entradas	Salidas	Funciones
Calcio	1,2-1,5 kg	Leche Lácteos Pescado Mariscos	800-1.000 mg/día	700-1.200 mg/día	Esqueleto Secreciones Contracción muscular Regulador de enzimas
Fósforo	600-900 g	Carnes Pescado Lácteos Procesados	800-1.200 mg/día	400-1.200 mg/día	Esqueleto Fosfolípidos de membrana ATP Amortiguador intracelular
Magnesio	25 g	Frutos secos Harinas integrales Hortalizas Chocolate	150-350 mg/día		Esqueleto Secreciones Contracción muscular Actividad enzimática

modificaciones que surgen como consecuencia de cambios en el pH se refleja notablemente en el incremento de la excitabilidad neuromuscular, hasta llegar a la tetania.³

La concentración de calcio en la sangre se llama «calcemia», y se lleva a cabo por fluctuaciones tónicas y pulsátiles circadianas y estacionales de la PTH; aproximadamente el 30% es secretada en pulsos de baja amplitud y alta frecuencia cada 10-20 min, además de la secreción tónica superpuesta.⁴ Esta secreción ocasiona flujos frecuentes de calcio entre la sangre y otros compartimentos corporales como el hueso, que funciona como gran reservorio de calcio; el riñón, donde se efectúa la reabsorción del calcio, y el intestino, donde se absorbe el calcio dietético.¹ La absorción diaria de calcio puede oscilar entre el 25 y el 75%, dependiendo de la edad, la cantidad ingerida, la presencia de ciertos factores que la facilitan (lactosa, ciertos aminoácidos) o la dificultan (oxalatos y fitatos), y de las concentraciones plasmáticas del calcitriol, que facilita y aumenta su absorción. Además, la realización de ejercicio físico de forma regular estimula la absorción intestinal y el depósito de calcio en el hueso, mientras que el sedentarismo acelera la desmineralización de la masa ósea³ (fig. 65-1).

Durante la infancia y la adolescencia, el equilibrio de calcio es positivo, permitiendo el incremento del tejido óseo. En el tejido óseo el calcio no se encuentra inmóvil, sino que se encuentra en constante equilibrio dinámico. Dosis elevadas de calcitriol, el hipertiroidismo, la corticotropina (ACTH) y los glucocorticoides y similares desencadenan destrucción de la matriz ósea proteica y, por tanto, la liberación de calcio desde el hueso.^{3,5,6}

Las variaciones de la función intestinal, ósea y renal necesarias para la homeostasis del calcio son controladas por los efectos concertados de la PTH y el calcitriol. La calcitonina, una hormona sintetizada por la tiroides, contribuye de manera importante únicamente en la lactancia.^{7,8}

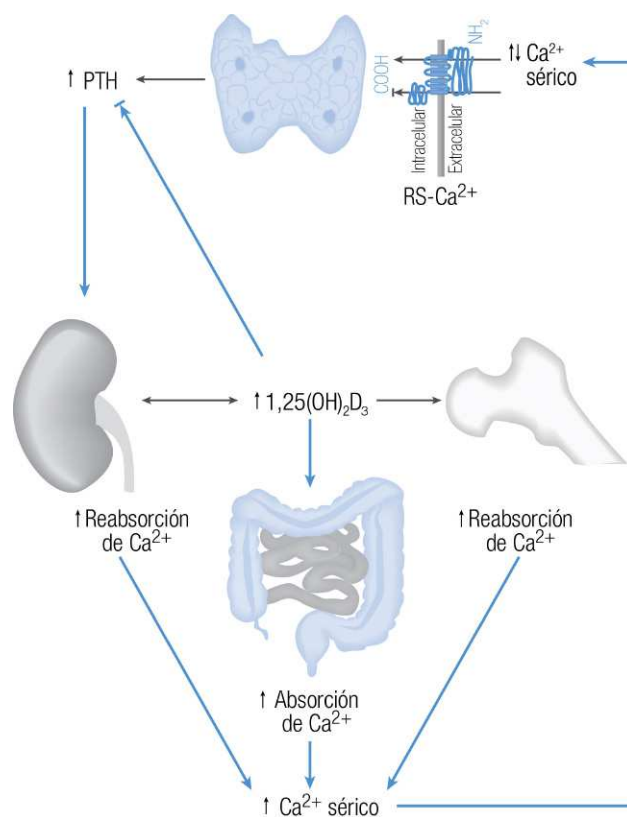


FIGURA 65-1

Sistema regulador de la homeostasis del calcio. Las glándulas paratiroides responden a las concentraciones de calcio mediante el receptor sensor de calcio (RS-Ca²⁺); cuando la concentración de calcio es baja, estimula la producción y la liberación de hormona paratiroidea (PTH), la cual estimula los tejidos diana mediante el receptor de la PTH; en el riñón, aumenta la reabsorción tubular de calcio e induce la hidroxilación de la vitamina D para convertirla en 1,25(OH)₂D₃, o calcitriol, su metabolito activo, que a su vez incrementa la absorción de calcio intestinal; en el hueso, aumenta la reabsorción. Todos estos mecanismos elevan la concentración de calcio sanguíneo. El aumento de calcitriol y de calcio sérico inhibe la liberación de PTH.

La PTH es el regulador más importante en la homeostasis del calcio. Se produce en las glándulas paratiroides como una preprohormona de 115 aminoácidos. En el retículo endoplásmico se eliminan 25 aminoácidos del extremo amino y la resultante pro-PTH se transfiere al aparato de Golgi, donde se hidroliza el hexapéptido remanente de la prosequencia. La PTH madura de 84 aminoácidos se empaqueta en gránulos de secreción que pueden ser de dos tipos: unos que contienen solamente PTH y otros con catepsinas B y H. El metabolismo y la secreción de la PTH dependen de la concentración de Ca^{2+} en el LEC, que es monitorizada permanentemente por el receptor sensor de calcio (RS-Ca^{2+}) localizado en las glándulas paratiroides. Cuando la concentración de Ca^{2+} es baja, el RS-Ca^{2+} permite la síntesis y liberación de PTH; en cambio, cuando hay alta concentración de Ca^{2+} , se activa el RS-Ca^{2+} y favorece la liberación de calcio de las reservas intracelulares y se inhibe la secreción de PTH. Asimismo, la alta concentración de calcio intracelular activa las catepsinas presentes en los gránulos de secreción e hidroliza el extremo amino terminal de la PTH inactivándola.^{3,9,10}

Las acciones calciotrópicas de la PTH, así como las del péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrP), están mediadas por la activación de un receptor común de siete dominios transmembrana acoplado a proteínas G llamado «PTHrP». El PTHrP es un factor paracrino que tiene importantes papeles fisiológicos, que incluyen la morfogénesis del tejido mamario, la

regulación del metabolismo óseo y el transporte de calcio desde la circulación materna hacia el feto y hacia la leche durante la lactancia. Tiene similitudes en su secuencia de aminoácidos con el dominio amino terminal de la PTH, el cual es responsable de la homeostasis del calcio. El PTHrP, la PTH y un análogo sintético de la PTH constituido por los primeros 34 aminoácidos (PTH[1-34]) son capaces de unirse con alta afinidad al PTHR1, el cual utiliza distintas vías de señalización intracelular al activarse, una de corta duración para PTHrP, y otra más duradera para PTH y algunos análogos de PTH; sin embargo, las acciones calciotrópicas se llevan a cabo a través de la generación de monofosfato de adenosina cíclico (AMPC) y la activación de la proteína cinasa A (PKA)^{10,11} (fig. 65-2).

Algunos fragmentos proteolíticos de la degradación de la PTH en su extremo aminoterminal, como la PTH(7-84) —que perdió los primeros seis aminoácidos—, impiden la formación de AMPC y favorecen la internalización del PTHR1, que atenúa los efectos calciotrópicos de la PTH.^{1,3,9-11}

La activación pulsátil del PTHR1 debido a la administración intermitente de PTH(1-34) tiene efectos benéficos en la osteoporosis debido a acciones anabólicas en el hueso. La estimulación del PTHR1 por la PTH pone en marcha varias acciones encaminadas a regular la calcemia, como: 1) mayor resorción ósea; 2) mayor reabsorción renal de calcio, y 3) mayor absorción intestinal de

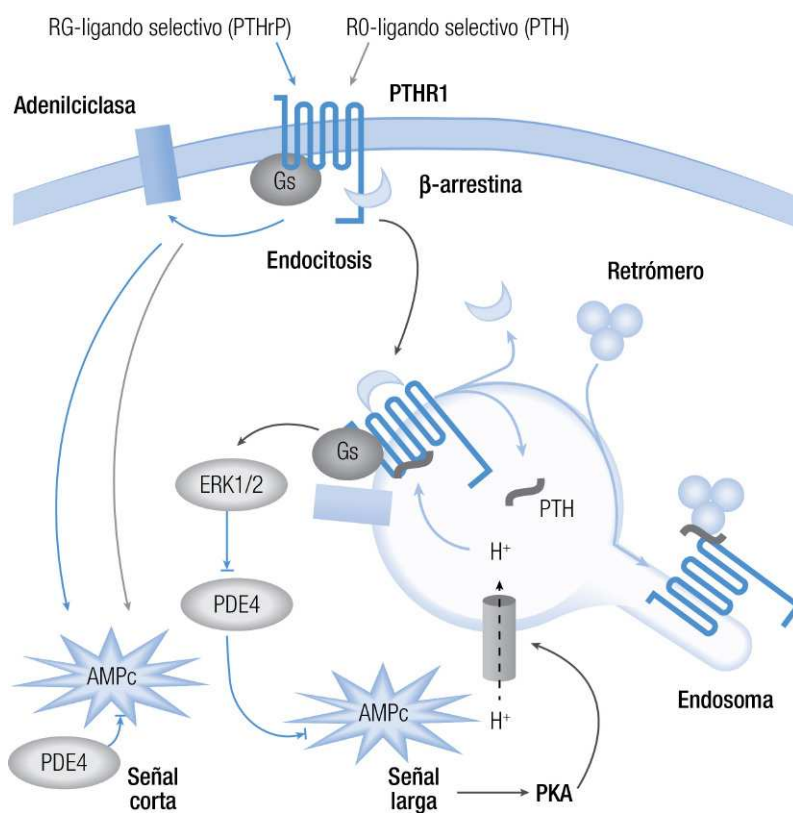


FIGURA 65-2

Formas de señalización en el receptor de la hormona paratiroidea (PTHrP). Los ligandos de PTH y PTHrP son ligandos estructuralmente distintos que se unen a dos conformaciones del PTHR1, RO y RG, que inducen modos diferentes de señalización: una corta (RG), transitoria, y otra larga (RO), más prolongada, en la que el complejo de señalización internalizado por endocitosis contiene β -arrestina, la cual promueve, más que terminar, la señalización por AMPC, activando ERK1/2, que causa inhibición de la enzima PDE4.

calcio. Además, la PTH regula (incrementa) la expresión renal de la 1α -hidroxilasa, enzima responsable de la síntesis de calcitriol.^{4,10}

En el riñón, la PTH estimula directamente la reabsorción de calcio, disminuye la reabsorción de fosfato y estimula la actividad de la 1α -hidroxilasa. La regulación de la reabsorción de calcio por la PTH es mediada en los túbulos distales. La PTH estimula la inserción y la apertura de los canales apicales de calcio, lo cual facilita la reabsorción de calcio y disminuye la reabsorción renal (e intestinal) de fosfato, al disminuir la expresión del cotransportador tipo II de sodio/fosfato, y estimular la internalización mediante el recubrimiento de vesículas y la degradación lisosómica subsecuente^{12,13} (fig. 65-3).

En el hueso, la PTH se une a los receptores que se encuentran en los osteoblastos, lo que estimula la actividad de varias proteínas, entre las que se encuentran el factor de diferenciación de los osteoclastos (ODF), también conocido como «activador del receptor del ligando del factor nuclear κB » (RANKL) o «ligando de osteoprotegerina». Además, estimula la expresión en los osteoblastos de los genes que participan en la degradación de la matriz extracelular (MEC) y en la remodelación ósea, la producción de factores de crecimiento —factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1)— y la estimulación y reclutamiento de osteoclastos (RANKL e IL-6).^{14,15}

La fase inorgánica de la matriz ósea está compuesta principalmente por hidroxiapatita, que actúa como reservorio del calcio y del fosfato, y desempeña una función importante en la homeostasis de estos minerales. La remodelación ósea implica la eliminación continua de hueso (resorción ósea) seguida de la síntesis de nueva matriz ósea y la mineralización subsiguiente (formación de hueso). La actividad osteoblástica inducida por la PTH es mediada indirectamente por la activación de osteoblastos. La reabsorción ósea por los osteoclastos incluye varias etapas, entre las que se encuentran el reclutamiento y la diferenciación de precursores de osteoclastos en osteoclastos mononucleares (preosteoclastos) y la fusión de preosteoclastos para formar osteoclastos multinucleados funcionales. La estimulación de la PTH para que los osteoblastos sinteticen RANKL facilita el reclutamiento y la unión de preosteoclastos que expresan receptores de RANKL (RANK). Otra proteína que participa en esta secuencia de eventos es la osteoprotegerina (OPG), un miembro de la superfamilia de receptores de TNF secretada por osteoblastos. La OPG actúa como agonista natural de RANKL, disminuyendo la interacción RANK-RANKL y, como resultado, la resorción ósea. La resorción osteoclástica de hueso implica la unión de los osteoclastos a la superficie ósea, generando un microambiente extracelular aislado entre los osteoclastos y la superficie ósea en la que actúa, liberando hacia la circulación sanguínea el producto de la degradación ósea (lo que incluye calcio y fosfato) y las enzimas intracelulares como la fosfatasa alcalina^{16,17} (fig. 65-4).

El término «vitamina D» se utiliza para describir colectivamente el ergocalciferol (vitamina D_2) y el colecalciferol (vitamina D_3). La vitamina D_2 se obtiene de la dieta, mientras que la principal fuente de vitamina D_3 es la fotosíntesis endógena del 7-dehidrocolesterol. Ambas formas son biológicamente inertes y requieren de procesos metabólicos en el hígado y el riñón para convertirse a su forma biológicamente activa, el calcitriol. La vitamina D es llevada al hígado por la proteína transportadora de vitamina D (PTD), donde se hidroxila en la posición 25 para formar la 25-hidroxivitamina D ($25[OH]D$), el metabolito más abundante en la circulación y cuya concentración oscila entre 10 y 50 ng/dl. La $25(OH)D$ es transportada al riñón por la PTD, y en los túbulos proximales el complejo $25(OH)D$ /PTD es reconocido por un receptor llamado «megalina» y favorece la endocitosis del complejo. Una vez dentro de la célula tubular, la PTD se degrada en los lisosomas y la $25(OH)D$ en la mitocondria se convierte a $1,25(OH)_2D_3$ por la 1α -hidroxilasa y pasa a la sangre en concentraciones de entre 15 y 60 pg/dl. Se considera que la $1,25(OH)_2D_3$, o calcitriol, es la forma hormonal activa, ya que se une al receptor de la vitamina D (RVD) con alta afinidad en comparación con los otros metabolitos, y debido a que el calcitriol se encuentra libre en el plasma en contraste con su precursor, que se encuentra casi totalmente secuestrado por la PTD.¹⁸

736

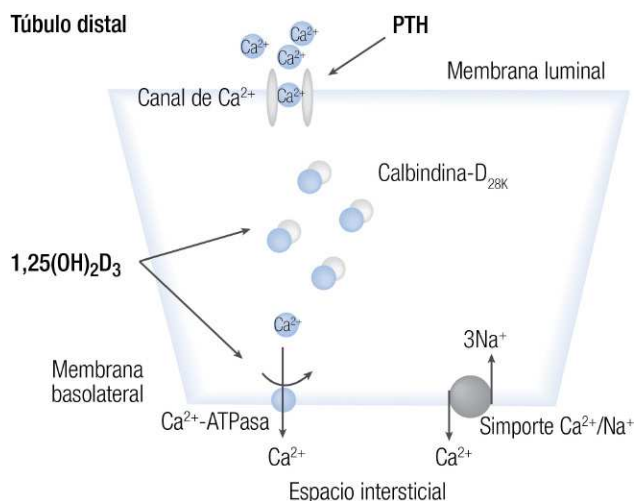
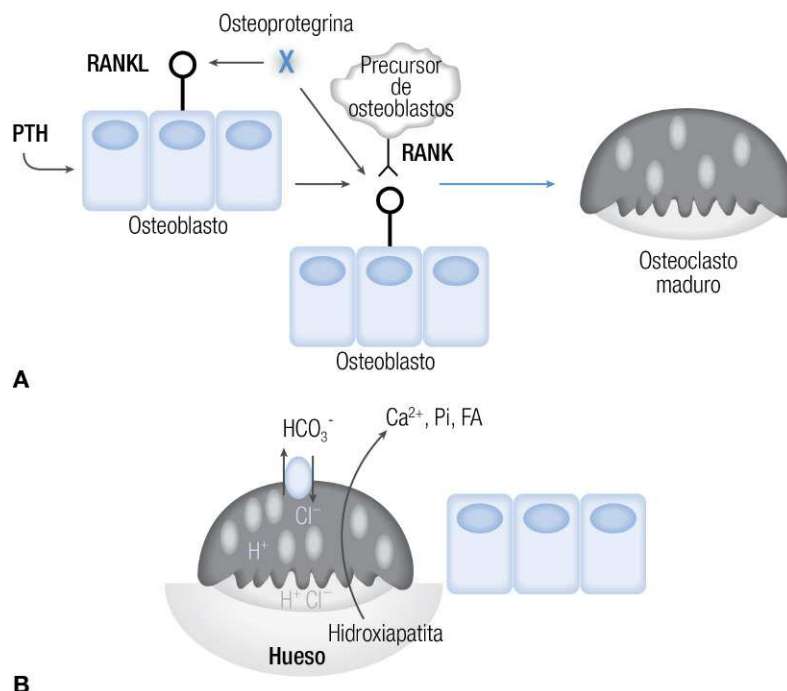


FIGURA 65-3

La reabsorción tubular de calcio (Ca^{2+}) en el túbulo distal es regulada por la acción de la PTH y el calcitriol ($1,25(OH)_2D_3$). La PTH incrementa la expresión de canales de Ca^{2+} en la membrana luminal y facilita la entrada de Ca^{2+} . En el interior de la célula tubular, el Ca^{2+} se une a la proteína transportadora (calbindina- D_{28K}) dependiente de la vitamina D que facilita el transporte citosólico del Ca^{2+} hacia la porción basolateral. El Ca^{2+} se transporta fuera de la célula a través del cotransportador Na^{+}/Ca^{2+} y por la bomba Ca^{2+} -ATPasa. El calcitriol contribuye al incremento de la reabsorción de Ca^{2+} al estimular la síntesis de calbindina y la actividad de la Ca^{2+} -ATPasa.

**FIGURA 65-4**

Diferenciación de los osteoclastos mediada por PTH.

A. La PTH se une a PTHR1 en los osteoblastos y estimula la expresión del activador del receptor del ligando del factor nuclear κB (RANKL). RANKL se une a RANK, una proteína de superficie celular en los precursores de osteoclastos. La unión RANKL-RANK activa la transcripción génica de osteoclastos y la diferenciación en osteoclastos maduros.

B. Los osteoclastos se unen a la superficie ósea generando un microambiente aislado. El pH de este microambiente (cerca de 4) favorece la disolución de la hidroxiapatita y proporciona las condiciones óptimas para la acción enzimática.

El calcitriol media sus efectos a través de la unión a receptores de esteroides ubicados en el intestino, el hueso, el riñón y las glándulas paratiroides, donde estimula la absorción intestinal de calcio, regula el intercambio óseo, incrementa la reabsorción renal de calcio y suprime la síntesis y la liberación de PTH. La absorción intestinal de calcio es crucial en el proceso fisiológico para el mantenimiento de la mineralización ósea y la homeostasis del calcio. Ocurre mediante vías transcelulares y paracelulares. La primera ruta comprende tres etapas: entrada de calcio a través de la membrana del borde en cepillo (MBC) de los enterocitos mediante canales de calcio; movimiento desde la MBC hasta la membrana basolateral mediante uniones a proteínas con alta afinidad al calcio; y la salida hacia la circulación gracias a la bomba de calcio y al intercambiador de sodio/calcio. Aparentemente, existe interacción entre las dos vías. El rol de otras hormonas, como los glucocorticoides, la hormona del crecimiento, los estrógenos, los andrógenos, la calcitonina y la prolactina, continúa en investigación. Algunas de ellas actúan indirectamente mediante la regulación renal de la producción de calcitriol, otras directamente y otras por ambas vías. Condiciones fisiológicas diferentes, como el embarazo, la lactancia, el desarrollo y la vejez, alteran significativamente la absorción intestinal de calcio, de acuerdo con sus requerimientos. Los esteroides sexuales (andrógenos y estrógenos) disminuyen la resorción ósea a través del incremento en la síntesis de OPG, la proliferación de osteoblastos, la expresión de colágeno tipo I y fosfatasa alcalina, así como por la modulación de los efectos de la hormona del crecimiento, la progesterona y la PTH. La

hormona del crecimiento y el IGF-1 estimulan la proliferación y la diferenciación de los osteoblastos, la síntesis de proteínas óseas, el crecimiento óseo y favorecen la síntesis de colágeno tipo I. Es necesaria la función tiroidea para la remodelación ósea, sin embargo, su exceso ocasiona un aumento de la resorción ósea. Los glucocorticoides incrementan la resorción ósea y disminuyen la síntesis de OPG, junto con la disminución de la masa ósea. Las citocinas proinflamatorias son potentes estimulantes de la resorción ósea. La interacción general de estos factores desempeña una función importante en la conservación de la masa ósea.¹⁹

FISIOPATOLOGÍA

El hiperparatiroidismo (hiper-PT) es un trastorno resultado de la secreción excesiva de la PTH, puede ser primario si la alteración en la secreción es debida a la alteración propia de las glándulas paratiroides, o secundario si el aumento de la PTH se debe a alguna alteración que no involucre a las glándulas paratiroides. El hiper-PT primario se debe a la elevada secreción de PTH en una o más de las cuatro glándulas paratiroides. Es una enfermedad endocrina relativamente común, con una incidencia de 1 de cada 500 a 1.000. Predomina en mujeres con una relación 3:1, la mayoría en edad posmenopáusica. Sin embargo, puede estar presente en todas las edades. Cuando se presenta en la niñez, algo inusual, es probable que se trate de una endocrinopatía hereditaria múltiple del tipo de la neoplasia endocrina múltiple (MEN) de tipo 1 o 2.^{20,21}

El hiper-PT primario generalmente está causado por un adenoma solitario benigno en el 80 al 85% de los casos. El adenoma paratiroideo es una colección de células principales rodeadas de tejido normal, las restantes tres glándulas usualmente son normales. En proporción menos frecuente (del 10 al 15% de los casos), existe hiperplasia en las cuatro glándulas, que puede presentarse esporádicamente en asociación con MEN de tipo 1 o 2. En raras ocasiones (< 1%), la hiperplasia puede ocurrir en el carcinoma paratiroideo. En el adenoma, la célula paratiroidea pierde su sensibilidad a la concentración de calcio en el LEC, mientras que en la hiperplasia existe un incremento en el número de células productoras de PTH. El origen clonal de muchos de los adenomas paratiroideos sugiere la existencia de un defecto en los genes controladores del crecimiento de las células paratiroideas o de la expresión de PTH. Se ha identificado una mutación funcional del 20 al 40% de los adenomas paratiroideos esporádicos, en los que la reubicación del gen de la ciclina D1 en el cromosoma 11 conduce a sobreexpresión de este regulador del ciclo celular. El hiper-PT primario «clásico» era una enfermedad sintomática asociada con alteraciones esqueléticas típicas (osteítis fibrosa quística), nefrolitiasis y alteraciones neuromusculares. Aunque este fenotipo aún se observa ocasionalmente, en la actualidad la inmensa mayoría de los pacientes no presentan estos síntomas. La osteítis fibrosa quística, caracterizada por resorción subperióstica de las falanges distales, estrechamiento de la clavícula distal, apariencia en «sal y pimienta» del esqueleto, quistes óseos y tumores pardos de los huesos largos, debido a los efectos de la PTH persistente y crónicamente elevada sobre los osteoclastos, se aprecia actualmente en menos del 5% de los pacientes con hiper-PT primario, ya que actualmente se dispone de métodos analíticos para medir la PTH sérica y realizar el diagnóstico más tempranamente, antes de que aparezcan estos efectos tardíos de la enfermedad.²²

La incidencia de litiasis renal también ha declinado: desde el 33% en los años sesenta hasta el 15-20% actualmente. Sin embargo, la nefrolitiasis sigue siendo un hallazgo común. Se debe a los efectos de la PTH elevada sobre las células tubulares, que produce hipercalcemia e hiperfosfatemia, y que aumenta, además, la probabilidad del depósito difuso de complejos de calcio-fosfato a nivel renal (nefrocalcinosis). La hipercalcemia (> 250 mg en la mujer y > 300 mg en el hombre) se aprecia en el 30% de los pacientes. También puede existir una disminución en la depuración de creatinina. El síndrome neuromuscular clásico del hiper-PT primario virtualmente ha desaparecido. En su lugar, hay un síndrome menos definido caracterizado por fatiga fácil, sensación de debilidad y sentimiento de que el proceso de envejecimiento ocurre más rápido de lo que debería. Algunas veces se acompaña de debilidad intelectual y la sensación de que las facultades cognitivas son menos agudas. Algunas quejas

psiquiátricas (depresión y ansiedad) son más comunes en estos pacientes. Las manifestaciones gastrointestinales incluyen enfermedad acidopéptica y pancreatitis. La enfermedad péptica es probable que no esté relacionada con la fisiopatología del hiper-PT, a menos que se acompañe de MEN de tipo 1. La pancreatitis prácticamente ya no se ve porque la hipercalcemia tiende a ser leve (quizá porque se hace el diagnóstico en etapas más tempranas). Los hallazgos cardiovasculares, incluyendo los del miocardio, y calcificación valvular y vascular, pueden incrementar la mortalidad. Puede haber un incremento de la frecuencia de la rigidez vascular e hipertensión arterial. Otros datos son meras curiosidades históricas, tales como gota, pseudogota, anemia, queratopatía en banda y pérdida dental. La presentación más común del hiper-PT primario es la hipercalcemia asintomática con niveles de calcio sérico de apenas 1 mg/dl por encima de los límites normales. La mayoría de los pacientes no presentan quejas específicas y son descubiertos por accidente en las pruebas de examen rutinario. Rara vez se observa un paciente con hipercalcemia importante que pone en peligro la vida, llamada «crisis hiperparatiroidea». Esta forma inusual de presentación debe sospecharse en pacientes que tienen hipercalcemia de rápida instalación con dudosa etiología. Recientemente, se ha descrito una forma de hiper-PT primario normocalcémico.^{23,24}

La concentración sérica de calcio es de 9,5 g/dl. La hipercalcemia se define cuando estos niveles se incrementan 2 desviaciones estándar, esto es, son mayores de 10,6 g/dl. No existe un sistema de gradación de la gravedad de la hipercalcemia, sin embargo, se dice que concentraciones mayores de 12 g/dl se consideran leves; de entre 12 y 14 g/dl, moderadas, y mayores de 14 g/dl, graves. La hipercalcemia aumenta la diferencia de potencial eléctrico a través de la membrana celular e incrementa el tiempo de repolarización haciendo más refractaria la despolarización. Esto se manifiesta con alteraciones neurológicas que van del cansancio leve a la obnubilación y el coma. No hay un nivel de calcemia que conduzca al deterioro de la función neurológica. Sin embargo, la presencia y el grado de las manifestaciones neurológicas dependen de lo abrupto del inicio de la hipercalcemia, la edad y el estatus neurológico subyacente. La hipercalcemia actúa directamente en la nefrona para prevenir la reabsorción normal de agua, conduciendo a poliuria, que puede ocasionar deshidratación importante y azoemia prerrenal, lo cual facilita la precipitación de sales de fosfato cálcico en el intersticio renal (nefrocalcinosis), en los vasos sanguíneos, el sistema de conducción cardíaco, la córnea y la mucosa gástrica. Puede conducir a insuficiencia renal por uropatía obstructiva por nefrolitiasis y/o nefrocalcinosis por deshidratación. La hipercalcemia también puede ocasionar anomalías electrocardiográficas, la más específica es el acortamiento del intervalo Q-T corregido. También hace más refractaria la activación neuronal sobre las células musculares

lisas y esqueléticas, que resulta en debilidad muscular y estreñimiento. Las náuseas, los vómitos y la anorexia son comunes. Finalmente, la hipercalcemia puede ocasionar dolor abdominal y pancreatitis.²⁰

El término «hipoparatiroidismo funcional» se refiere a un grupo de alteraciones metabólicas en las que ocurre hipocalcemia e hiperfosfatemia, ya sea por un fallo de las glándulas paratiroides para secretar cantidades adecuadas de PTH biológicamente activa, o, menos comúnmente, por la incapacidad de la PTH de ejercer adecuadamente sus funciones biológicas en los tejidos diana. Las concentraciones plasmáticas de PTH son bajas o ausentes en el hipoparatiroidismo verdadero (hipo-PT), en contraste, están elevadas en el pseudohipoparatiroidismo (PHP). Existen diversas características importantes que distinguen el hipo-PT del PHP. Primero, los niveles circulantes de PTH están elevados en el PHP (como el hipoparatiroidismo secundario o adaptativo), y bajos en el hiper-PT. Segundo, la excreción fraccional de calcio urinario es elevada en el hipo-PT y baja en el PHP. En ausencia de PTH, el transporte activo de calcio por el túbulo distal disminuye, por lo que la excreción urinaria de calcio es baja o normal en el hipo-PT, en el que existe hipocalcemia y la carga filtrada de calcio es baja y el 65% fue reabsorbido en el túbulo proximal que no está bajo el efecto de la PTH. En contraste, en el PHP, el túbulo distal es sensible a la PTH, de manera que la excreción permanece relativamente baja con relación a la carga filtrada de calcio. La sensibilidad esquelética a la PTH está intacta en el PHP y, así, la PTH puede inducir la liberación de calcio (y fosfato) desde los almacenes esqueléticos cuando los niveles de calcitriol son normales. Y, tercero, el hipo-PT está asociado con un recambio óseo bajo y marcadores bioquímicos de resorción ósea reducidos, mientras que el recambio se encuentra normal o incrementado en el PHP. El bajo recambio óseo prolongado en el hipo-PT conduce a un aumento de la masa ósea con un incremento del volumen del hueso esponjoso, así como a un aumento del ancho trabecular y cortical.^{25,26}

Los signos de hipo-PT se deben fundamentalmente a los niveles reducidos de la concentración de calcio ionizado del LEC. Permanece incierto que la deficiencia de PTH *per se* pudiera ocasionar alguna característica clínica. La hipocalcemia causa un incremento de la irritabilidad neuromuscular, un trastorno llamado «tetania». Los pacientes pueden quejarse de parestesias, particularmente en la parte distal de las extremidades y en la cara, así como de calambres musculares. Cuando la hipocalcemia es grave, existe laringoespasma, convulsiones o insuficiencia cardíaca. Los signos clásicos de hipocalcemia son los signos de Chvostek y Trousseau. Otros hallazgos incluyen pseudopapiledema, un aumento de la presión intracraneal y piel rugosa y seca. La hipocalcemia y la hiperfosfatemia prolongadas, con una elevada relación calcio:fósforo, conducen a cataratas subcapsulares posteriores y a la calcificación de estructuras intracraneales.

Hay una prolongación del intervalo Q-T corregido en el electrocardiograma. Los pacientes pueden adaptarse a la hipocalcemia crónica y estar asintomáticos, se descubren al encontrar hipocalcemia en exámenes rutinarios.²⁵⁻²⁸

La respuesta nefrogénica alterada del AMPc a la PTH en los sujetos con PHP tipo 1 es causada por la deficiencia de la subunidad α de Gs ($G_{s\alpha}$), la proteína señalizadora que se acopla al PTH1R para estimular la adenilciclasa. Estudios bioquímicos y moleculares permiten distinguir dos subtipos de PHP tipo 1: pacientes con deficiencia generalizada (PHP de tipo 1a) o con deficiencia restringida (PHP de tipo 1b). En el PHP tipo 1a destaca la osteodistrofia hereditaria de Albright (ODA), que incluye baja estatura, cara cuadrada, braquidactilia de manos y pies, retraso mental de leve a moderado, osificaciones subcutáneas y, en muchos casos, obesidad. En raras ocasiones, pacientes con PHP de tipo 1 y características de ODA muestran resistencia a múltiples hormonas en ausencia demostrable de defectos en Gs o Gi, y los estudios moleculares sugieren que estos pacientes tienen mutaciones en el gen *GNAS* (*guanine nucleotide binding protein, alpha stimulating*) que ocasionan defectos funcionales en $G_{s\alpha}$ que no son aparentes en los estudios *in vitro* convencionales, y a los que se ha denominado «PHP de tipo 1c». En los sujetos con PHP de tipo 2, la resistencia a la PTH se caracteriza por una reducida respuesta fosfática a pesar de un incremento normal de la excreción del AMPc urinario. Estas observaciones sugieren que el complejo PTHR-adenilciclasa funciona normalmente para incrementar el AMPc en respuesta a la PTH, pero intracelularmente el AMPc es incapaz de actuar en sus blancos, como en el transportador sodio-fosfato. Un cuadro clínico y bioquímico similar ocurre en la deficiencia grave de vitamina D, y es probable que muchos, si no todos, casos de PHP de tipo 2 sean en realidad deficiencia de vitamina D no sospechada.²⁵

Algunas formas genéticas de hipo-PT pueden derivar de disgenesias de las glándulas paratiroides. El término de «secuencia de DiGeorge» o «anomalía de DiGeorge» es preferible al de «síndrome de DiGeorge», ya que la constelación de hallazgos son más bien defectos del desarrollo de la tercera y cuarta bolsas faríngeas ocasionados por un fallo en el desarrollo de una capa embriológica que un conjunto de signos y síntomas. Estos pacientes manifiestan anomalías cardíacas conotruncales, paladar hendido y facies dismórfica, con hipoplasia del timo y de las glándulas paratiroides; el 60% presenta hipo-PT.

La principal causa de hipo-PT secundario es el tratamiento quirúrgico del hipertiroidismo que requirió de tiroidectomía y extirpación involuntaria de las glándulas paratiroides, que no fue posible identificar por su pequeño tamaño o por no haber podido distinguirlas del resto de tejido tiroideo.

RESUMEN

La PTH y el calcitriol participan estrechamente en la regulación de la homeostasis del calcio mediante efectos endocrinos secundarios a la unión a sus respectivos receptores, PTHR1 y RVD, en el hueso, el riñón, el intestino y las glándulas paratiroides. En el hueso, ambas hormonas favorecen la liberación de calcio a la circulación, sin embargo, también pueden ejercer efectos anabólicos. En el riñón, la PTH controla la producción de calcitriol y ambas hormonas incrementan la reabsorción de calcio mediante la regulación de la actividad y la síntesis de la maquinaria de transporte de calcio en los túbulos distales. La principal acción calciotrópica del calcitriol es la estimulación de la absorción intestinal de calcio. En las glándulas paratiroides, el calcitriol controla la síntesis de PTH mediante un mecanismo de retroalimentación negativa y funciona como factor de regulación en el crecimiento de las glándulas. La PTH se libera de dos formas: una sostenida en pequeñas cantidades y otra en mayores cantidades en forma de pulsos cada 10-20 min.

En el hiper-PT primario, los excesos de secreción de PTH pueden conducir a una elevación de los niveles séricos de calcio. Se pueden presentar signos y síntomas como consecuencia de la hipercalcemia, entre los que destacan las alteraciones neuromusculares, esqueléticas (osteítis fibrosa), renales (nefrolitiasis) y electrocardiográficas (acortamiento del intervalo Q-T corregido), aunque en la actualidad la gran mayoría de pacientes son asintomáticos, quizá debido al diagnóstico más temprano. El hiper-PT primario es causado en el 85% de los casos por un adenoma solitario e hiperfuncionante, en algunas ocasiones por hiperplasia difusa de las cuatro glándulas, y, muy rara vez, asociado a cáncer paratiroideo.

El hipo-PT es consecuencia de la disminución de la secreción de PTH biológicamente activa por las glándulas paratiroides. Los signos de hipo-PT se deben fundamentalmente a los niveles reducidos de la concentración de calcio ionizado del LEC. Permanece incierto que la deficiencia de PTH *per se* pudiera ocasionar alguna característica clínica. La hipocalcemia causa un incremento de la irritabilidad neuromuscular, un trastorno llamado «tetania». Los pacientes pueden quejarse de parestesias, particularmente en la parte distal de las extremidades y en la cara, así como de calambres musculares. Cuando la hipocalcemia es grave, existe laringoespasma, convulsiones o insuficiencia cardíaca. Los signos clásicos de hipocalcemia son los signos de Chvostek y Trousseau. Otros hallazgos incluyen el pseudopapiledema, un aumento de la presión intracraneal y piel rugosa y seca. La hipocalcemia y la hiperfosfatemia prolongadas, con una elevada relación calcio:fósforo, conducen a cataratas subcapsulares posteriores y a la calcificación de estructuras intracraneales. Hay una prolongación del

intervalo Q-T corregido en el electrocardiograma. Los pacientes pueden adaptarse a la hipocalcemia crónica y estar asintomáticos, se descubren al encontrar hipocalcemia en exámenes rutinarios.

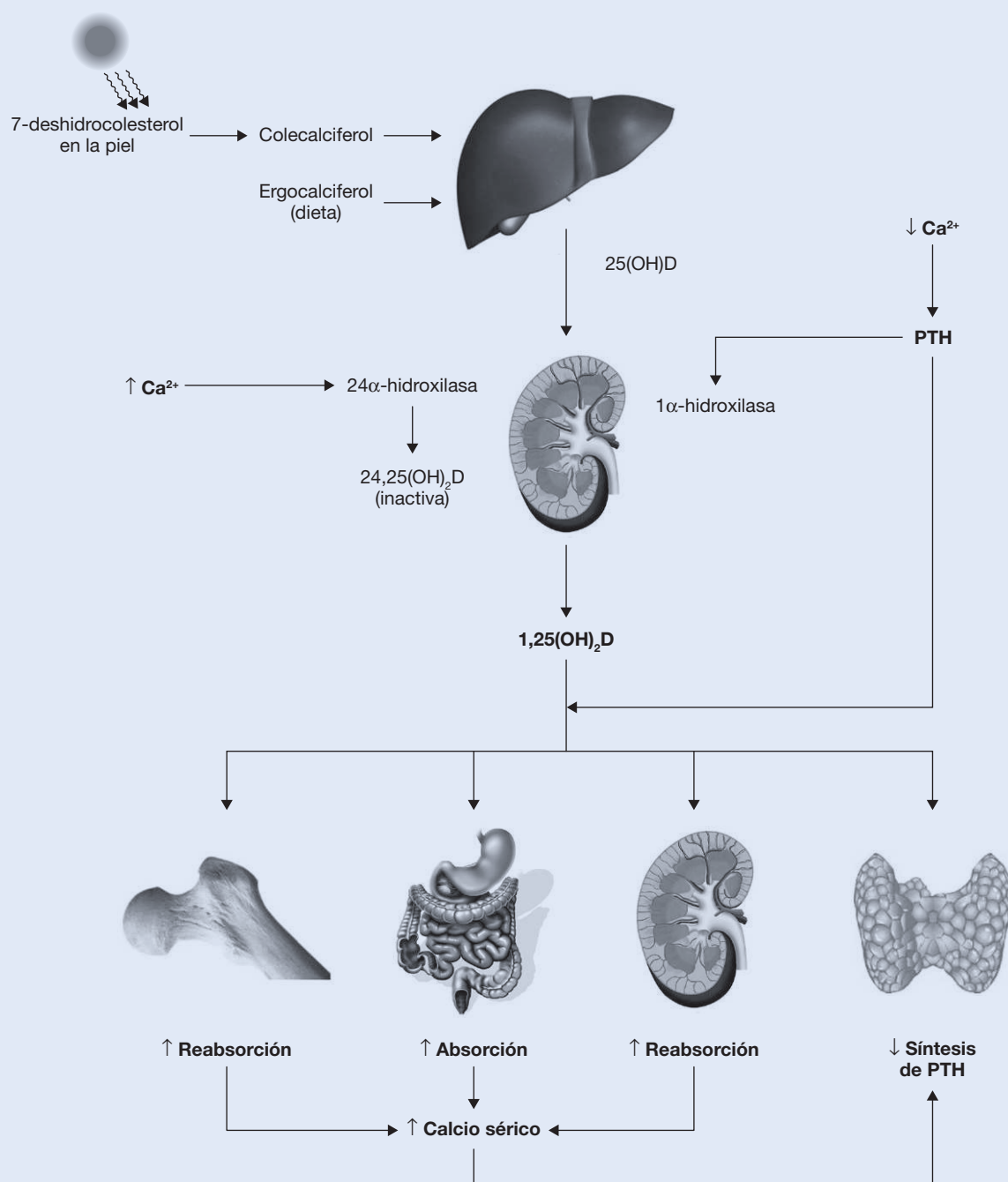
En el PHP, las concentraciones de PTH son elevadas, pero carecen de la capacidad de ejercer efectos en los tejidos diana; la calcemia suele ser normal o ligeramente baja. Existen dos formas, dependiendo de la deficiencia de la subunidad Gs que presentan: el tipo 1, con tres variantes (tipo 1a, 1b y 1c), y el tipo 2, que se caracteriza por una reducida respuesta fosfatúrica, a pesar de niveles apropiados de AMPc, en el túbulo renal.

Algunas formas genéticas de hipo-PT pueden derivar de disgenesias de las glándulas paratiroides. El término de «secuencia de DiGeorge» o «anomalía de DiGeorge» es preferible al de «síndrome de DiGeorge», ya que la constelación de hallazgos son más bien defectos del desarrollo de la tercera y cuarta bolsas faríngeas ocasionados por un fallo en el desarrollo de una capa embriológica que un conjunto de signos y síntomas. Estos pacientes manifiestan anomalías cardíacas conotruncales, paladar hendido y facies dismórfica, con hipoplasia del timo y de las glándulas paratiroides; el 60% presentan hipo-PT.

CASO CLÍNICO

Mujer de 40 años que fue sometida a hemitiroidectomía por hipertiroidismo hace 4 meses se presenta en el servicio de urgencias con tetania de los músculos de manos y pies, palpitaciones, disnea y dolor abdominal. En la exploración se registra presión arterial de 146/92 mmHg, frecuencia cardíaca de 86 latidos/min irregular, frecuencia respiratoria de 20 respiraciones/min, con tetania de los dedos de las manos y los pies; se desencadena contractura de los maseteros con la digitopercusión en el pómulo (signo de Chvostek) y espasmo carpal al tomarle la presión arterial (signo de Trousseau); el electrocardiograma (ECG) muestra arritmia sinusal con prolongación del segmento S-T. Las pruebas analíticas ponen de manifiesto calcio sérico de 2,5 mg/dl. Se trata con gluconato de calcio en infusión intravenosa, con lo que se logra la remisión de los síntomas.

Esta paciente presenta hipocalcemia aguda muy probablemente por la extracción de las dos glándulas paratiroides junto con la mitad de la tiroides. Las dos glándulas restantes fueron incapaces de mantener la producción y la secreción de PTH para mantener los niveles de calcio sanguíneo en los límites normales. La hipocalcemia es la responsable de la hiperexcitabilidad neuromuscular que la llevó a la arritmia y la tetania, así como al dolor abdominal por contracción tanto de los músculos abdominales como del músculo liso intestinal y a la prolongación del segmento S-T en el ECG.

**MAPA CONCEPTUAL**

Fisiopatología de las alteraciones en la producción, secreción y regulación de la hormona paratiroidea, y sus acciones.

Bibliografía

- Ávila E, Barrera D, Díaz L. Acciones calciotrópicas de la hormona paratiroidea y del sistema endocrino de la vitamina D. *Rev Invest Clin* 2007;59(4):307-17.
- Arias P. Metabolismo fosfocálcico. En: Dvorkin MA, Cardinalli DP, Iermoli RH, eds. *Best y Taylor. Bases fisiológicas de la práctica médica*. 14.ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010. p. 781-802.
- Rosen CJ, Bouillon R, Compston JE, Rosen V. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 8.ª ed. Iowa: Wiley-Blackwell; 2013.
- Chiavistelli S, Giustina A, Mazzotti G. Parathyroid hormone pulsatility: physiological and clinical aspects. *Bone and Research* 2015;3:14049.
- Agas D, Marchetti L, Capitani M, Sabbieti MG. The dual face of parathyroid hormone and prostaglandins in osteoimmune system. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013;305:E1185-94.
- Brown JM, Vaidya A. Interactions Between Adrenal and Calcium-Regulatory Hormones in Human Health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014;21(3):193-201.
- Woodrow JP, Sharpe CJ, Fudge NJ, Hoff AO, Gagel RF, Kovacs CS. Calcitonin plays a critical role in regulating skeletal mineral metabolism during lactation. *Endocrinology* 2006;147:4010-21.
- Sanz-Salvador L, García-Pérez MA, Tarín JJ, Cano A. Bone metabolic changes during pregnancy: a period of vulnerability to osteoporosis and fracture. *Eur J Endocrinol* 2015;172(2):R53-65.
- Filopanti M, Corbetta S, Barbieri AM, Spada A. Pharmacology of the calcium sensing receptor. *Clin Cases Mineral Bone Metabolism* 2013;10(3):162-5.
- Cheloha RW, Gellman SH, Vilardaga JP, Gardella TJ. PTH receptor-1 signalling-mechanistic insights and therapeutic prospects. *Nat Rev Endocrinol* 2015;11(12):712-24.
- Wysolmerski JJ. Parathyroid Hormone-Related Protein: An Update. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(9):2947-56.
- Weinman EJ, Lederer ED. PTH-mediated inhibition of the renal transport of fosfate. *Exp Cell Res* 2012;318(9):1027-32.
- Lederer ED. Regulation of serum phosphate. *J Physiol* 2014;592(18):3985-95.
- Bellido T, Saini V, Pajevic PD. Effects of PTH on osteocyte function. *Bone* 2013;54(2):250-7.
- Wang Y, Bikle D, Chang W. Autocrine and Paracrine Actions of IGF-1 Signaling in Skeletal Development. *Bone Research* 2013;3:249-59.
- Pacifici R. Osteoimmunology and its implications for Transplantation. *Am J Transplantation* 2013;13:2245-54.
- Huber BC, Grabmaier U, Brunner S. Impact of parathyroid hormone on bone marrow-derived stem cell mobilization and migration. *World J Stem Cells* 2014;6(5):637-43.
- Lang CL, Wang MH, Chiang CK, Lu KC. Vitamin D and the Immune System from the Nephrologist's Viewpoint. *Endocrinol* 2014;2014:105456.
- Diaz de Barboza G, Guizzardi S, Tolosa de Talamoni N. Molecular aspects of intestinal calcium absorption. *World J Gastroenterol* 2015;21(23):7142-54.
- Silverberg SJ. Primary Hyperparathyroidism. En: Rosen CJ, ed. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 8.ª ed. Filadelfia: Wiley-Blackwell; 2013. p. 543-52.
- Cusano NE, Silverberg SJ, Bilezikian JP. Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Densitom* 2013;16(1):33-9.
- Roizen J, Levine MA. A Meta-analysis comparing the Biochemistry of Primary Hyperparathyroidism in youths to the Biochemistry of Primary Hyperparathyroidism in adults. *J Clin Endocrinol* 2014;99(12):4555-64.
- Bandeira F, Cassibba S. Hyperparathyroidism and Bone Health. *Curr Rheumatol Rep* 2015;17(7):48.
- Wang X, Wang M, Zhang J, et al. Humeral brown tumor as first presentation of primary hyperparathyroidism caused by ectopic parathyroid adenomas: report of two cases and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7(10):7094-9.
- Rubin MR, Levine MA. Hypoparathyroidism and Pseudohypoparathyroidism. En: Rosen CJ, ed. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 8.ª ed. Wiley-Blackwell; 2013. p. 579-89.
- Rejnmark L, Underbjerg L, Sikjaer T. Hypoparathyroidism: Replacement Therapy with Parathyroid Hormone. *Endocrinol Metab* 2015;30:436-42.
- Clarke BL. Bone disease in hypoparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2014;58(5):545-52.
- Lorente-Poch L, Sancho JJ, Muñoz-Nova JL, Sánchez-Velázquez P, Sitges-Serra A. Defining the syndromes of parathyroid failure after total thyroidectomy. *Gland Surg* 2015;4(1):82-90.

Trastornos de las glándulas suprarrenales

Sergio Enrique Cifuentes Gordillo

INTRODUCCIÓN

Se sabe desde mediados del siglo XIX que la pérdida de la función suprarrenal en los trastornos suprarrenales primarios conduce a una alta mortalidad (enfermedad de Addison) si no se trata. La función suprarrenal excesiva que surge de los tumores de la hipófisis o de las glándulas suprarrenales también conduce a una importante morbilidad, como obesidad, debilidad muscular, intolerancia a la glucosa y trastornos del estado de ánimo (síndrome de Cushing). La relación de las respuestas suprarrenales con el estrés —con estrés que refleja desviaciones de los parámetros fisiológicos o psicológicos normales— demostró funciones más comunes e igualmente importantes para el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (EHHS) en el síndrome de adaptación general.

Abundante investigación en el último medio siglo ha reconocido, además, la fuerte asociación de la desregulación de la actividad del EHHS con trastornos psiquiátricos, tales como la depresión y los trastornos de ansiedad. Las consecuencias de la alteración de la función del EHHS surgen como resultado de la alteración de la secreción de glucocorticoides, que afecta al sistema nervioso central (SNC) y órganos diana periféricos, y de la desregulación de los neuropéptidos implicados en la mediación de la respuesta al estrés a través de sus acciones en la región límbica y otras regiones del cerebro.

CONCEPTO

Los estados de hiperfunción de la glándula suprarrenal o los estados de exceso de glucocorticoides se denominan en conjunto «síndrome de Cushing», incluyendo la enfermedad de Cushing (hiperfunción suprarrenal secundaria a un adenoma hipofisario), y los síndromes de Cushing primario (debido a una enfermedad de la glándula suprarrenal), terciario (debido a alteraciones en el hipotálamo) y iatrogénico (por la administración exógena de glucocorticoides).

En general, a todos los estados de hipofunción suprarrenal se les conoce como «enfermedad de Addison», o simplemente «Addison».

BASES ANATOMOFISIOLÓGICAS

Las glándulas suprarrenales son glándulas con forma de pequeños triángulos (cada uno de 40-50 mm de longitud) situadas en los polos superiores de los riñones. Se componen de una corteza (90%) que rodea la médula (10%) (fig. 66-1). Las glándulas suprarrenales son responsables de la liberación de diferentes clases de hormonas. La parte interna de la glándula, la médula, se encarga de secretar catecolaminas que están bajo el control del sistema nervioso simpático. La parte externa, la corteza, se divide en tres zonas funcionalmente distintas: la zona externa o glomerular se encarga de secretar aldosterona, la zona fasciculada produce glucocorticoides y la zona reticular es responsable de la producción de andrógenos. La producción y la liberación de glucocorticoides por la zona fasciculada está fuertemente regulada por el hipotálamo y la glándula hipófisis, para controlar los niveles de cortisol diurnos y el aumento rápido de secreción de cortisol durante la tensión emocional o física. El estrés desencadena una serie de circuitos producidos por las catecolaminas en el tronco encefálico que causan excitación neuronal del núcleo paraventricular hipotalámico.¹

En la respuesta al estrés, estas neuronas comienzan a secretar la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y arginina vasopresina (AVP) en la circulación portal hipofisaria. Tanto la CRH como la AVP provocan la secreción de la corticotropina (ACTH) por las células de la adenohipófisis. La ACTH es producida por escisión de su precursor proopiomelanocortina (POMC), precursor también de la hormona estimuladora de melanocitos α (MSH- α), MSH- β y MSH- γ . La ACTH es liberada en la circulación para actuar sobre sitios periféricos, principalmente las glándulas suprarrenales, y estimular la producción hormonal de glucocorticoides. La retroalimentación

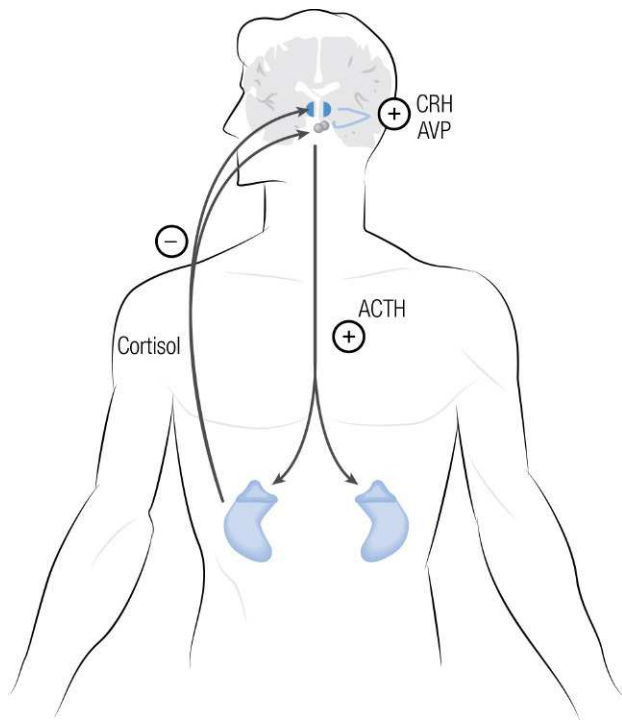


FIGURA 66-1

Sistema de retroalimentación negativa del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. (Adaptado de Novoselova TV, Jackson D, Campbell DC, Clark AJ, Chan LF. Melanocortin receptor accessory proteins in adrenal gland physiology and beyond. *J Endocrinol* 2013;217[1]:R1-11.)

744

negativa de los glucocorticoides regula la liberación de CRH y AVP en el hipotálamo, y de ACTH en la glándula pituitaria, proporcionando así una regulación estricta de la producción de cortisol (v. fig. 66-1). Este sistema regulador es llamado «EHHS».¹

El cortisol es una hormona de origen esteroideo, es el principal glucocorticoide secretado por la corteza suprarrenal en respuesta al estrés, bajo el control del reloj circadiano, y actúa a través de receptores de glucocorticoides, que están ampliamente distribuidos en el SNC y otros órganos. Se han identificado también en el oído, más en la cóclea que en el tejido vestibular. Los glucocorticoides pueden influir en la función auditiva mediante la interacción con sus receptores encontrados en los núcleos del tronco cerebral, incluyendo el mesencéfalo en los núcleos del rafe y el *locus coeruleus*, que contiene neuronas serotoninérgicas y noradrenérgicas. Los niveles circulantes de glucocorticoides se regulan sistémicamente por el EHHS y localmente por el acceso a las células diana y el metabolismo de prerreceptores por la enzima 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa. Los glucocorticoides median su acción genómica mediante la unión a dos factores de transcripción inducidos por ligandos diferentes: los receptores de mineralocorticoides de alta afinidad y el receptor de glucocorticoides, cuya afinidad es 10 veces menor. Las respuestas a los glucocorticoides suelen variar entre los individuos, las células y los tejidos.

Una estricta regulación de la secreción de glucocorticoides y su actividad específica en cada célula es esencial para la función apropiada del organismo. La deficiencia de glucocorticoides puede causar la enfermedad de Addison, y el exceso puede conducir al síndrome de Cushing.^{1,2}

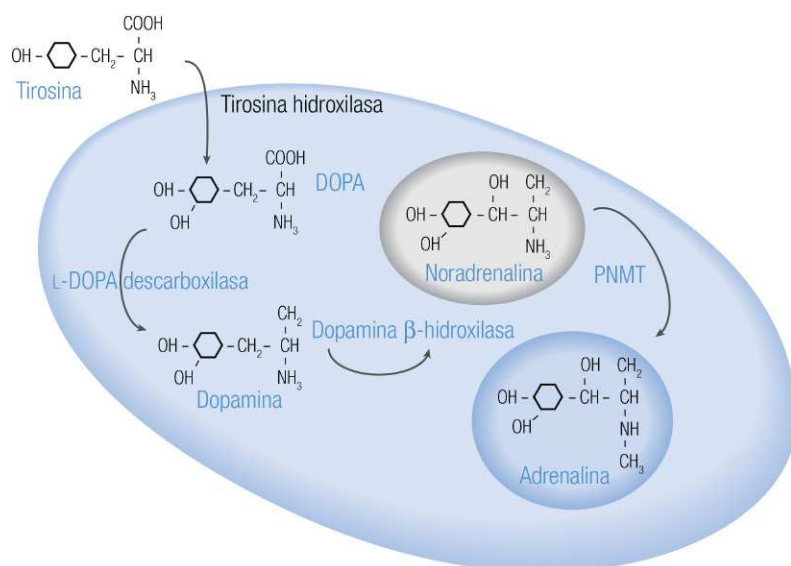
En la zona glomerular (ZG) de la glándula suprarrenal normalmente se sintetiza la aldosterona; su producción se limita a esta capa de la corteza suprarrenal. El sistema renina-angiotensina y el equilibrio del potasio son los principales reguladores de la secreción de aldosterona en la ZG. Por otro lado, el cortisol se produce solo en la zona fasciculada de la corteza suprarrenal. El último paso en la síntesis de cortisol depende de la 11 β -hidroxilasa,³ que hidroxila 11-desoxicortisol.

Las catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) y los endógenos opiáceos (como la β -endorfina, las encefalinas y las dinorfinas) se liberan en respuesta al estrés de la médula suprarrenal y actúan principalmente a través del sistema nervioso.

Las catecolaminas son los principales neurotransmisores del sistema nervioso simpático, que se activa durante el estrés. Los opioides también se liberan de la hipófisis y del sistema límbico durante el estrés. Las endorfinas y las encefalinas actúan como analgésicos y producen un estado de euforia. Los opioides de unión mu (μ) y los receptores opioides delta (δ) comúnmente conducen a la inhibición neuronal, pero también pueden conducir a la excitación neuronal, especialmente a través de la dinorfina sensible a los receptores opioides kappa (κ)⁴ (fig. 66-2).

La aldosterona es una hormona de origen esteroideo, es el principal mineralocorticoide secretado por la corteza de las glándulas suprarrenales, implicado predominantemente en la regulación de la homeostasis del potasio y del sodio e, indirectamente, en la homeostasis del volumen intravascular.^{4,5}

Las catecolaminas se sintetizan y secretan en las células cromafines situadas en la médula de la glándula. La maquinaria enzimática de células productoras de catecolaminas es de gran importancia para su síntesis (v. fig. 66-2). En el primer paso, de velocidad limitada, la L-tirosina se introduce en la célula, donde es hidroxilada a L-3,4-dihidroxifenilalanina (L-dopa) a través de la tirosina hidroxilasa (TH), una enzima que se encuentra solo en las células que producen catecolaminas. Normalmente, el oxígeno molecular junto con la tetrahidropteridina (TH₄) actúan como cofactor en este paso, y la oxidación de TH₄ por catecolaminas representa un circuito de retroalimentación negativa, lo que inhibe la TH de su funcionamiento. Posteriormente, la L-dopa es descarboxilada a L-dihidroxifeniletamina (dopamina) por la L-aminoácido descarboxilasa en el citoplasma de la célula, el fosfato de piridoxal actúa como un cofactor en la reacción. La dopamina se introduce a las vesículas neurosecretoras, donde es hidroxilada por la dopamina-hidroxilasa (DBH) a L-noradrenalina. La noradrenalina se

**FIGURA 66-2**

Biosíntesis de catecolaminas en células cromafines o feocromocitoma. La noradrenalina y la adrenalina acumuladas en las vesículas de almacenamiento están listas para la liberación inmediata al torrente sanguíneo. DOPA, dihidroxifenilalanina; PNMT, feniletanolamina-*N*-metiltransferasa. (Adaptado de Pacak K. Pheochromocytoma: a catecholamine and oxidative stress disorder. *Endocr Regul* 2011;45[2]:65-90.)

convierte en adrenalina por la enzima feniletanolamina-*N*-metiltransferasa (PNMT). El contenido paraganglionar de la PNMT es insignificante, por lo que la mayor parte de la adrenalina solo se produce en las glándulas suprarrenales. En condiciones normales, se libera noradrenalina en el espacio sináptico por exocitosis presináptica y es reabsorbida por transportadores de noradrenalina. La noradrenalina y la adrenalina también se liberan de la médula suprarrenal a través de la exocitosis en respuesta a la estimulación colinérgica por los nervios esplácnicos.⁶

Las catecolaminas también tienden a disminuir la motilidad intestinal y el tono (tabla 66-1). La actividad adrenérgica gradual estimula la secreción de renina en el riñón y la relajación en la vesícula biliar, así como la relajación del músculo detrusor de la vejiga urinaria. También hay aumento de la agregación plaquetaria mediada por α_2 -adrenorreceptores; también provoca la desviación de sangre hacia la región cardiopulmonar, con la estimulación subsecuente de barorreceptores cardíacos ante una presión baja. La sudoración de las palmas de las manos y otros sitios, comúnmente conocida como «sudoración adrenérgica», se debe a la estimulación α -adrenérgica de glándulas apocrinas.⁷

Las catecolaminas actúan a través de proteínas G acopladas. Las señales de noradrenalina tienen los receptores α_1 , α_2 y β_1 , mientras que la adrenalina estimula principalmente solo receptores β_1 y β_2 . En niveles normales, la dopamina no tiene mucho efecto sobre los receptores adrenérgicos, sin embargo, al aumentar las concentraciones plasmáticas (p. ej., tumores secretores de dopamina), la dopamina puede estimular receptores tanto α como β .

Los receptores α_1 -adrenérgicos se encuentran principalmente en el tejido del músculo liso, incluyendo las arterias coronarias, cerebrales, renales, etc. En las arterias y las venas, causan vasoconstricción con la estimulación.

Esto aumenta la presión sistémica y reduce la perfusión de órganos. También induce efectos inotrópicos positivos en los miocardiocitos a través de sus receptores α_2 -adrenérgicos, que se encuentran en la superficie presináptica de los ganglios simpáticos y actúan como un bucle de realimentación negativa para la liberación de noradrenalina. Los receptores β_1 -adrenérgicos pueden ser estimulados por la noradrenalina y la adrenalina. El efecto inotrópico positivo de la activación de los receptores β_1 en miocardiocitos es significativamente más pronunciado, inducido por la estimulación de los receptores α_1 . Además, hay un significativo efecto cronotrópico positivo a través de la estimulación de las células de marcapasos. La estimulación de los receptores β_1 también resulta en la liberación de renina, lo que aumentará la presión media de la sangre arterial mediante la conversión del angiotensinógeno en angiotensina I.⁷

La dopamina se dirigirá a los receptores D1 y D2 dopaminérgicos. La activación de los receptores D1 resulta en la vasodilatación de las arterias renales, mientras que la activación de D2 inhibe la secreción de noradrenalina desde las terminales nerviosas simpáticas y tiene un efecto inotrópico negativo leve en el corazón. El resultado de la señalización neta explica el fenómeno clínico de la hipertensión y la falta de palpitaciones en los pacientes con feocromocitomas secretores de dopamina.⁷

FISIOPATOLOGÍA

El feocromocitoma es un tumor derivado de la cresta neuronal que se desarrolla a partir de células de los tejidos cromafines y en la mayoría de casos está situado en la médula suprarrenal.⁵

Los feocromocitomas normalmente sintetizan y secretan noradrenalina y adrenalina. El signo más común es la

TABLA 66-1 Emergencias debido al exceso de catecolaminas de feocromocitoma

Clínica	Signos y síntomas más destacados
Feocromocitoma: crisis multisistémica	Insuficiencia múltiple de un órgano, temperatura $\geq 40^{\circ}\text{C}$, hipertensión y/o hipotensión
Cardiovascular	Colapso, crisis hipertensiva: • Después de la inducción de la anestesia • Medicación inducida o mediante otros mecanismos Choque o hipotensión grave Insuficiencia cardíaca aguda Infarto de miocardio Arritmia Miocardiopatía Miocarditis Aneurisma disecante de aorta Isquemia, necrosis o gangrena digital Trombosis venosa profunda
Pulmonar	Edema agudo de pulmón Síndrome de dificultad respiratoria del adulto
Abdominal	Hemorragia abdominal Íleo paralítico Obstrucción intestinal aguda Enterocolitis grave y peritonitis Perforación de colon Isquemia intestinal Oclusión vascular mesentérica Pancreatitis aguda Colecistitis Megacolon Síndrome de diarrea acuosa con hipopotasemia
Neurológica	Hemiplejía Debilidad muscular general Convulsiones generalizadas
Renal	Insuficiencia renal aguda Pielonefritis aguda Hematuria grave Estenosis de la arteria renal por compresión del tumor
Metabólica	Cetoacidosis diabética Acidosis láctica

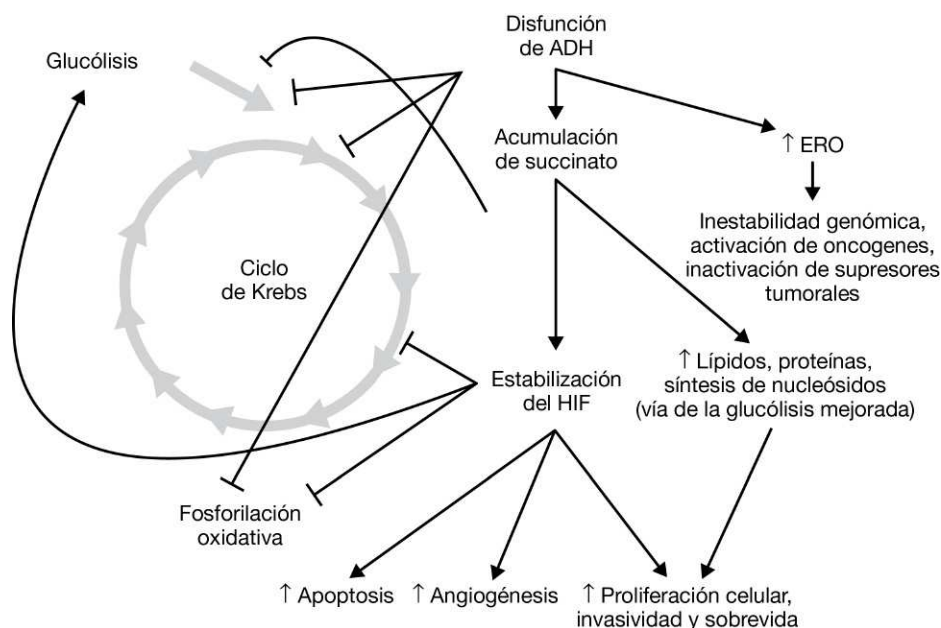
Adaptado de Brouwers FM, Lenders JW, Eisenhofer G, Pacak K. Pheochromocytoma as an endocrine emergency. *Rev Endocr Metab Disord* 2003;4:121-8.

hipertensión, que se encuentra en aproximadamente el 95% de los pacientes en relación con el exceso de catecolaminas. Las características clínicas de la hipertensión varían y pueden indicar un patrón sostenido o paroxístico. En algunos pacientes hipertensos se producirán paroxismos sobre una hipertensión de base. Por otro lado, una pequeña pero significativa proporción de los pacientes con feocromocitoma son normotensos.⁶

El feocromocitoma es un tumor raro, que se presenta aproximadamente en el 0,1% de la población de hipertensos, en general, y en el 0,1% de las autopsias en EE. UU. Se presenta habitualmente entre la tercera y

la quinta décadas de la vida, y es más frecuente en las mujeres que en los hombres (1,2:1) y en los niños que en las niñas (2:1) Hay síntesis y liberación exagerada de catecolaminas, que van a actuar sobre receptores adrenérgicos específicos causando síntomas diferentes, según el receptor estimulado. Se le ha llamado «el gran imitador», ya que causa síntomas muy variados dependiendo de la catecolamina de la que haya exceso. Si es la noradrenalina, va a causar hipertensión paroxística o continua. Si es la adrenalina, va a causar taquiarritmia y, si es la dopamina, puede causar hipotensión en dosis bajas o hipertensión en dosis altas. Lo común es que el tumor secrete una mezcla de catecolaminas. La tríada clínica clásica es hipertensión, sudoración excesiva y cefalea. Además, puede haber otros síntomas, como inquietud, nerviosismo, hiperglucemia, etc.; no es raro que algunos pacientes sean catalogados como diabéticos o psiquiátricos antes de detectarles hipertensión arterial, sobre todo si esta es paroxística. En los pacientes menores de 40 años con tumores habitualmente de menos de 30 g que liberan pocas catecolaminas, la hipertensión habitualmente es paroxística; en los pacientes mayores de 40 años con tumores generalmente de más de 100 g, que liberan mayor cantidad de catecolaminas, la hipertensión generalmente es sostenida. Histopatológicamente, el feocromocitoma es un tumor redondeado, encapsulado, muy vascularizado, con un peso de 4 g a 4 kg (promedio de 100 g), con zonas de hemorragia y necrosis; es difícil diferenciar los benignos de los malignos.⁶

Los tumores extrasuprarrenales tienden a secretar predominantemente noradrenalina y rara vez secretan dopamina. Los feocromocitomas suprarrenales, especialmente los asociados con neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 (MEN-2), secretan principalmente adrenalina o una mezcla de noradrenalina y adrenalina. Los tumores asociados con von Hippel-Lindau secretan solo noradrenalina. Los tumores que secretan dopamina se encuentran en raras ocasiones y solo en feocromocitomas extrasuprarrenales (fig. 66-3). Estos tumores muestran una disminución en la expresión de DBH, lo que resultaría en una disminución en la producción de la noradrenalina y la acumulación de dopamina. Los feocromocitomas también pueden producir otras hormonas y péptidos incluyendo adrenomedulina, polipéptido intestinal vasoactivo, ACTH, neuropéptido Y, endotelina 1, somatostatina y factor natriurético auricular. El patrón de secreción de catecolamina desde el tumor puede ser continuo, episódico o ambos, y el paroxismo hipertensivo puede precipitarse por la actividad física (ejercicio, cambio postural) o la manipulación del tumor. También hay evidencia que sugiere una correlación entre el fenotipo bioquímico y las características de la hipertensión. Es probable que los pacientes con tumores que producen altas concentraciones de noradrenalina presenten hipertensión sostenida, mientras que los pacientes con niveles elevados de adrenalina suelen tener hipertensión paroxística y ortostática. Los pacientes con tumores que secretan dopamina suelen ser normotensos.⁷

**FIGURA 66-3**

Consecuencias de la disfunción de la succinato deshidrogenasa (SDH) (mutación) en el feocromocitoma. La mutación de la SDH causa la disfunción del ciclo de Krebs, el aumento de la glucólisis, la estabilización del factor inducible por hipoxia (HIF) y la generación de especies reactivas de oxígeno (ERO). La SDH es inducida por alteraciones celulares, produciendo aumento de la tumorigénesis, particularmente en las células cromafines (p. ej., disminución de la apoptosis y aumento de la angiogénesis, los lípidos, las proteínas, la síntesis de nucleótidos, la invasividad de las células y la metástasis). (Adaptado de Pacak K. *Pheochromocytoma: a catecholamine and oxidative stress disorder*. *Endocr Regul* 2011;45[2]:65-90.)

Hay cinco complejos mitocondriales: nicotinamida adenina dinucleótido reducido (NADH)-coenzima Q oxidoreductasa (complejo I), succinato deshidrogenasa (SDH, también conocida simplemente como «succinato»)-ubiquinona oxidoreductasa (complejo II), citocromo *c* oxidoreductasa (complejo III), citocromo *c* oxidasa (complejo IV) y ATP sintetasa (complejo V).

Enfermedad de Addison

La enfermedad de Addison es una insuficiencia adreno-cortical primaria que fue descrita por primera vez por Thomas Addison en 1855. Es de etiología autoinmunitaria. Otras causas son raras (cuadro 66-1). Los pacientes con una enfermedad de Addison autoinmunitaria

747

CUADRO 66-1 CAUSAS DE INSUFICIENCIA SUPRARRENAL PRIMARIA

Autoinmunitarias

Aislada

Síndrome poliglandular autoinmunitario de tipo 1: autosómico recesivo, igualmente común en hombres y mujeres, mucocutáneo, candidiasis crónica, hipoparatiroidismo adquirido (90%), enfermedad de Addison (60%)

Síndrome poliglandular autoinmunitario de tipo 2:

autosómico recesivo, autosómico dominante y poligénico, más común en las mujeres, enfermedad de Addison (100%), enfermedad autoinmunitaria de la tiroides (síndrome de Schmidt), diabetes inmunomediada (síndrome de Carpenter)

Infecciones

Tuberculosis

Micótica (histoplasmosis, *Cryptococcus*)

Oportunista (citomegalovirus en el sida)

Metástasis

Pulmón, mama, riñón

Linfoma

Hemorragia

Síndrome de Waterhouse-Friderichsen (septicemia meningocócica)

Infiltraciones

Amiloidosis C, hemocromatosis

Otras

Adrenoleucodistrofia

Disgenesia suprarrenal

Hipoplasia adrenal congénita

Mutaciones en *SF1*

Esteroidogénesis alterada

Hiperplasia adrenal congénita

Alteraciones mitocondriales

iatrógenicas

Supresores suprarrenales de tipo C (p. ej., ketoconazol, etomidato)

Inductores de enzimas (p. ej., fenitoína, rifampicina)

Adaptado de Brooke AM, Monson JP. *Addison's disease*. Filadelfia: Elsevier; 2009.

tienen un riesgo del 50-60% de desarrollar otro trastorno autoinmunitario. Existe una asociación con los antígenos leucocitarios humanos (HLA) DR3 y DR4.⁸

La corteza segrega:

- El glucocorticoide cortisol en la zona fasciculada.
- Los andrógenos (p. ej., deshidroepiandrosterona [DHEA]) de la zona reticular.
- Los mineralocorticoides (aldosterona) en la ZG, predominantemente bajo el control del sistema renina-angiotensina (aunque el 5-10% de la producción de aldosterona es mediada por la ACTH).

La enfermedad de Addison implica las tres zonas de la corteza suprarrenal. Los síntomas no aparecen hasta que, por lo general, más del 90% de la glándula ha sido destruida. Los glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos son reducidos, en contraste con la situación en la insuficiencia suprarrenal secundaria (deficiencia de ACTH), en la que la secreción de mineralocorticoides está relativamente preservada.⁸

La enfermedad de Addison exhibe una hiperpigmentación difusa con una apariencia de «barro», especialmente en las zonas expuestas al sol, el periné, las axilas, las aréolas, las palmas y las plantas (cuadro 66-2). Puede haber hiperpigmentación y desarrollarse vitiligo en algunos pacientes. Existe una elevada relación de la ACTH y los niveles de hormonas estimulantes de melanocitos.⁹

748

La fatiga se encuentra comúnmente en los pacientes con insuficiencia suprarrenal (enfermedad de Addison), aunque el diagnóstico puede no manifestarse hasta que un evento estresante precipite una crisis adrenal. La fatiga es un síntoma común y constante asociado con debilidad, que hace que el paciente reduzca la actividad física y busque descansar. La tendencia a fatigarse tiene efectos

sobre la actividad intelectual, la sexualidad y el estado de ánimo. La parcial o completa deficiencia de glucocorticoides se considera que es responsable de que se presente la fatiga, además de la falta del efecto anabólico de los andrógenos suprarrenales. Los glucocorticoides ejercen un diverso efecto en la modulación de la secreción de una variedad de compuestos tales como citocinas proinflamatorias y prostaglandinas. La característica clínica distintiva que ayuda en el diagnóstico es la pigmentación excesiva que estos pacientes desarrollan por los niveles elevados de ACTH. Después de la sospecha clínica, el diagnóstico se establece mediante la demostración de la disminución de cortisol y la elevación de ACTH, con disminución de los niveles de andrógenos y mineralocorticoides suprarrenales. En los casos de deficiencia parcial, la respuesta del cortisol a la administración exógena de ACTH ayuda para establecer el diagnóstico.¹⁰

Enfermedad y síndrome de Cushing

La enfermedad de Cushing es causada por un adenoma hipofisario con hipersecreción de la ACTH y es la causa más común del síndrome de Cushing, un conjunto de manifestaciones clínicas asociadas con la exposición crónica al exceso de glucocorticoides endógenos o exógenos, como se muestra en el cuadro 66-3. La enfermedad de Cushing es potencialmente grave debido a las múltiples complicaciones asociadas con el hipercortisolismo, que incluyen complicaciones metabólicas como la obesidad, la diabetes y la dislipidemia; hipertensión; complicaciones cardiovasculares y tromboembólicas asociadas con la hipercoagulabilidad, que aumenta la proclividad a las infecciones; la desmineralización ósea y el consiguiente riesgo de fracturas; complicaciones psiquiátricas y respiratorias.¹¹

CUADRO 66-2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD DE ADDISON Y RESULTADOS EN LAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Signos

Anorexia
Pérdida de peso (> 90% de los pacientes)
Fatiga
Debilidad muscular y mialgia (generalizada)
Gastrointestinales (dolor abdominal, diarrea, vómitos), dolor de cabeza
Mareo
Depresión y cambios de comportamiento
Reducción de la libido
Reducción del vello axilar
Sudoración
Avidez de sal

Síntomas

Hiperpigmentación
Hipotensión postural
Deshidratación

Vitiligo y bocio

Fiebre de origen desconocido (ocasionalmente)

Resultados en pruebas complementarias

Hiponatremia (90%)
Hiperpotasemia (65%)
Hipoglucemia
9:00 h: bajo nivel de cortisol y de la respuesta a la estimulación con ACTH
9:00 h: ACTH elevada
Renina elevada y aldosterona baja/normal
Urea elevada
TSH elevada
Eosinofilia, linfocitosis, velocidad de sedimentación globular elevada, hipercalcemia, anemia normocrómica
Autoanticuerpos suprarrenales
Calcificación en radiografías de tórax y abdominal, y en tomografía computarizada

Adaptado de Brooke AM, Monson JP. Addison's disease. Filadelfia: Elsevier; 2009.

CUADRO 66-3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL SÍNDROME DE CUSHING

Obesidad centrípeta

Cara de luna

Hipertensión

Atrofia de la piel y hematomas

Diabetes o intolerancia a la glucosa

Disfunción gonadal

Debilidad muscular

Hirsutismo, acné

Trastornos del humor

Osteoporosis

Edema

Polidipsia/poliuria

Infección por hongos

Adaptado de Boscaro M, Arnaldi G. Approach to the Patient with Possible Cushing's Syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2009;94(9):3121-31.

El exceso crónico de glucocorticoides, cualquiera que sea su causa, se acompaña por una amplia gama de signos y síntomas conocidos como «síndrome de Cushing». La causa más frecuente es la iatrogénica, cuando los glucocorticoides tienen que utilizarse como tratamiento antiinflamatorio y/o inmunosupresor. El síndrome de Cushing se puede dividir en dependiente de la ACTH e independiente de la ACTH (cuadro 66-4). La forma más común (80%) es causada por un adenoma secretor de ACTH hipofisario, que se denomina «enfermedad de Cushing». El resto de las formas dependientes de la ACTH (20%) se deben a tumores extrahipofisarios (secreción de ACTH ectópica). El síndrome de Cushing es independiente de la ACTH cuando resulta del exceso de cortisol por tumores suprarrenales, ya sean benignos o malignos, o hiperplasia suprarrenal primaria micro- y macronodular bilateral. La enfermedad de Cushing se produce predominantemente en mujeres (prevalencia de 0,3:10 e incidencia de 1:0,1 en mujeres y hombres respectivamente).¹²

Los glucocorticoides afectan a la regulación de glucosa mediante varios mecanismos que inducen resistencia a la insulina y afectan a las células β del páncreas. Las células β de los islotes de Langerhans expresan receptores de glucocorticoides, las catecolaminas interfieren en la captación y metabolismo de la glucosa, y disminuyen la expresión de transportadores de glucosa GLUT-2 y de glucocinasa en las células β , lo que conduce a un defecto de la exocitosis de los gránulos de insulina cuando el

calcio entra en el citoplasma, reduciendo su excreción. El efecto de los glucocorticoides sobre la función de las células β depende de la dosis, el tipo de glucocorticoide y la duración de la exposición. Los glucocorticoides exógenos también reducen el efecto insulínico de las hormonas incretinas, en particular del péptido similar al glucagón 1. Los glucocorticoides también tienen efectos perjudiciales sobre la sensibilidad a la insulina de los tejidos diana (hígado, tejido adiposo y músculo). En los músculos, los glucocorticoides reducen la absorción de glucosa y glucógeno. En el hígado, los glucocorticoides inducen las enzimas implicadas en la gluconeogénesis y antagonizan la síntesis de glucógeno mediante la inhibición de la acción de la insulina. Los glucocorticoides también mejoran el efecto del glucagón en la gluconeogénesis hepática, aumentando de este modo la producción de glucosa. Además, promueven la acumulación de grasa visceral y el fenotipo metabólico de la característica obesidad central del hipercortisolismo. En el tejido adiposo, los glucocorticoides promueven la lipólisis y la liberación de ácidos grasos libres, que son sustratos para la gluconeogénesis.¹¹

La actividad de la enzima AMP quinasa es inhibida en el tejido adiposo visceral, lo que resulta en un aumento en la actividad de la síntesis de ácidos grasos que promueve la acumulación abdominal de tejido adiposo, un determinante importante de la insulina. Por otra parte, los glucocorticoides inducen la síntesis de las adipocinas que participan en el proceso de resistencia a la insulina.

CUADRO 66-4 CAUSAS DEL SÍNDROME DE CUSHING**Dependiente de la ACTH**

Síndrome de Cushing dependiente de la hipófisis (enfermedad de Cushing)

Síndrome de ACTH ectópica (es decir, bronquial, del timo, los carcinoides pancreáticos, carcinoma medular de tiroides, etc.)

Síndrome de CRH ectópico

Independiente de la ACTH

Adenoma suprarrenal

Carcinoma suprarrenal

PPNAD (incluyendo el complejo de Carney) y AIMAH (expresión aberrante de tejido ectópico y receptores de membrana eutópicas: polipéptido inhibidor gástrico, catecolaminas, o LH/humana gonadotropina coriónica, vasopresina, y serotonina)

AIMAH, hiperplasia suprarrenal macronodular independiente de ACTH; PPNAD, enfermedad adrenocortical nodular pigmentada primaria. Adaptado de Boscaro M, Arnaldi G. Approach to the Patient with Possible Cushing's Syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2009;94(9):3121-31.

Los glucocorticoides también afectan al metabolismo de la proteína mediante la reducción de la síntesis de proteínas y la degradación de proteínas de aceleración, lo que lleva a la liberación de aminoácidos que interfieren en las vías de señalización de la insulina. La resistencia a la insulina inducida por glucocorticoides generalizada en la enfermedad de Cushing afecta a la vía de señalización de la insulina a través de un efecto posreceptor, en particular reduciendo los niveles del receptor de sustrato de insulina 1, del fosfatidilinositol 3 cinasa y de la proteína quinasa B en el músculo.¹¹

El aumento de la síntesis endógena de glucocorticoides es generalmente causado por hiperplasia suprarrenal secundaria a la sobreproducción hipofisaria de ACTH (enfermedad de Cushing) o sobreproducción ectópica (el síndrome de ACTH), por una neoplasia no hipofisaria, sobre todo carcinoma de células pequeñas del pulmón, carcinoma bronquial y carcinoma medular de tiroides, forma más común en los hombres. En contraste con el síndrome de Cushing, los adenomas son menos frecuentes, si bien resultan más comunes en las mujeres (relación mujer:hombre, 5:1) y, por lo general, se producen en la edad reproductiva. El hipercortisolismo exógeno o iatrogénico se ve durante la administración terapéutica de los glucocorticoides. El hipercortisolismo también puede surgir de un tumor en funcionamiento de la corteza suprarrenal. Los efectos de los glucocorticoides sobre la piel no pueden ser discutidos sin mencionar las acciones extrasuprarrenales de la corticotropina hipofisaria. Aunque los glucocorticoides no afectan directamente a la pigmentación, la corticotropina y sus otras sustancias como MSH- α y MSH- β , estimulan la melanogénesis. Estas hormonas pertenecen a una serie de péptidos derivados de la prohormona POMC, que también incluye las endorfinas.

El exceso de glucocorticoides puede ser mixto, pero en grados variables, con los de exceso mineralocorticoides y esteroides androgénicos. Las hormonas, entre otros efectos, inhiben la división celular epidérmica y deterioran la síntesis de colágeno y mucopolisacáridos, lo que conduce a la atrofia y la fragilidad vascular de la piel. Por lo tanto, la piel se vuelve generalmente atrófica. La epidermis es fina y brillante y puede mostrar una ligera descamación. La dermis también es delgada, sobre todo cuando se disminuye la grasa subcutánea. La piel se vuelve friable y se daña fácilmente. Los pacientes son propensos a desarrollar dermatofitosis, así como pitiriasis versicolor. Debido al aumento de la fragilidad vascular, los pacientes a menudo presentan Petequias y equimosis por traumatismos leves, especialmente en las partes dependientes. La disminución del tono vascular es evidente, se observa un moteado violáceo en las extremidades inferiores (*cutis marmorata*).¹³

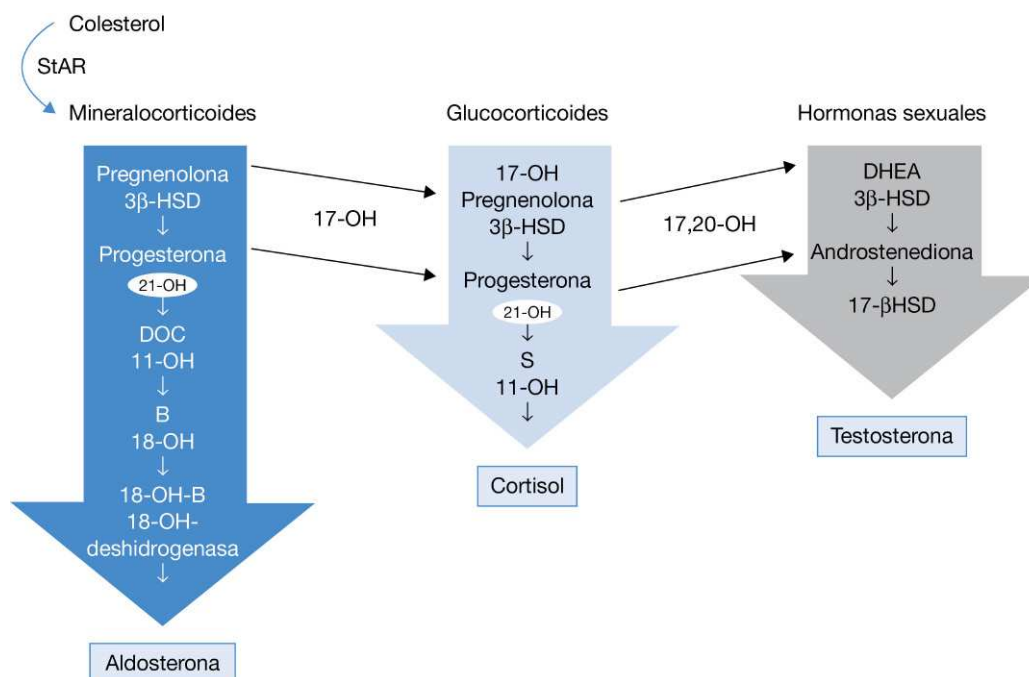
La hiperplasia suprarrenal congénita (HCA) es un grupo de deficiencias enzimáticas genéticas que ponen en peligro la síntesis de esteroides normales por la corteza suprarrenal. La forma más común es 21-hidroxilasa

(21-OHD), que representa más del 90% de los casos. Con menor frecuencia se incluyen deficiencias de 11 β -hidroxilasa, 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, 17 α -hidroxilasa/17,20-liasa. En casi todos los casos, cada una de estas deficiencias es resultado de mutaciones recesivas en los genes que codifican las enzimas.¹⁴

DEFICIENCIA DE ESTEROIDE 21-HIDROXILASA

La HCA debido a 21-OHD se divide en clásica y no clásica. Los pacientes afectados con la forma clásica tienen síntomas más graves de hiperandrogenismo. De comienzo en el útero, la exposición prenatal a los andrógenos potentes como la testosterona y la D4-androstenediona en las etapas críticas de la diferenciación sexual a menudo resulta en ambigüedad genital al nacer en pacientes mujeres. La forma clásica se subdivide en la forma virilizante simple y con pérdida de sal, basada en la capacidad del paciente para producir aldosterona. La pérdida de sal representa la mayor parte de los pacientes con HCA clásicos, es decir, con 21-OHD (75%), mientras que aproximadamente el 25% de las personas presentan virilización simple (SV). Las personas con la forma no clásica (NC) solo tienen una deficiencia enzimática leve y presentan después del nacimiento signos de hiperandrogenismo, por lo tanto, las mujeres con la forma NC no se virilizan en el nacimiento y no presentan la ambigüedad genital. Las características clínicas que distinguen las formas clásicas y no clásicas se muestran en el [cuadro 66-2](#). En los hombres, la distinción clínica entre HCA SV y NC no puede ser fácilmente evidente, pero el análisis genético y los resultados de la estimulación de la ACTH pueden aclarar el diagnóstico.¹⁴

La producción de esteroides suprarrenales se produce en tres vías principales: glucocorticoides, mineralocorticoides y esteroides sexuales, como se muestra en la [figura 66-4](#). La ACTH regula la producción suprarrenal de esteroides a través de un paso limitante de la velocidad que resulta en pregnenolona, el principal sustrato por la vía androgénica. Promueve la función de la proteína StAR en el transporte de colesterol libre a la membrana mitocondrial interna, el sitio donde se lleva a cabo la esteroidogénesis. El SNC controla la secreción de ACTH, su variación diurna y su aumento durante los períodos de estrés fisiológico. El sistema de retroalimentación hipotálamo-hipófisis-suprarrenal es mediado a través de los niveles circulantes de cortisol en el plasma y la secreción de ACTH. Por lo tanto, la prueba de supresión de la secreción de cortisol en la HCA con deficiencia de 21-OHD genera un aumento en la producción de ACTH que, a su vez, estimula la síntesis excesiva de productos suprarrenales por la deficiencia de la enzima 21-OHD y una acumulación de moléculas precursoras, principalmente 17-hidroxiprogesterona (17-OHP), en las vías bloqueadas por la deficiencia de la enzima. El exceso de 17-OHP se desvía a la vía intacta de andrógenos, donde la enzima 17,20-liasa convierte la 17-OHP en D4-androstenediona, que se convierte en andrógenos.¹⁴

**FIGURA 66-4**

Vías esteroides suprarrenales. (Adaptado de Nimkarn S, Lin-Su K, New MI. Steroid 21 Hydroxylase Deficiency Congenital Adrenal Hyperplasia. *Pediatr Clin North Am* 2011;58[5]:1281-300.)

GENITALES EXTERNOS

La función de la corteza suprarrenal comienza alrededor de la séptima semana de gestación, por lo que una mujer con HCA clásica se expone a los andrógenos suprarrenales en el momento crítico de la vida fetal produciendo la diferenciación sexual (edad de aproximadamente entre las semanas 9 y 15 de gestación). En la HCA clásica, el grado de virilización genital puede variar desde un leve agrandamiento del clítoris, en casos raros, a una uretra peniana. Los grados de virilización genital se clasifican con las cinco etapas Prader (fig. 66-5).¹⁴

Etapa I: clitoromegalia sin fusión labial.

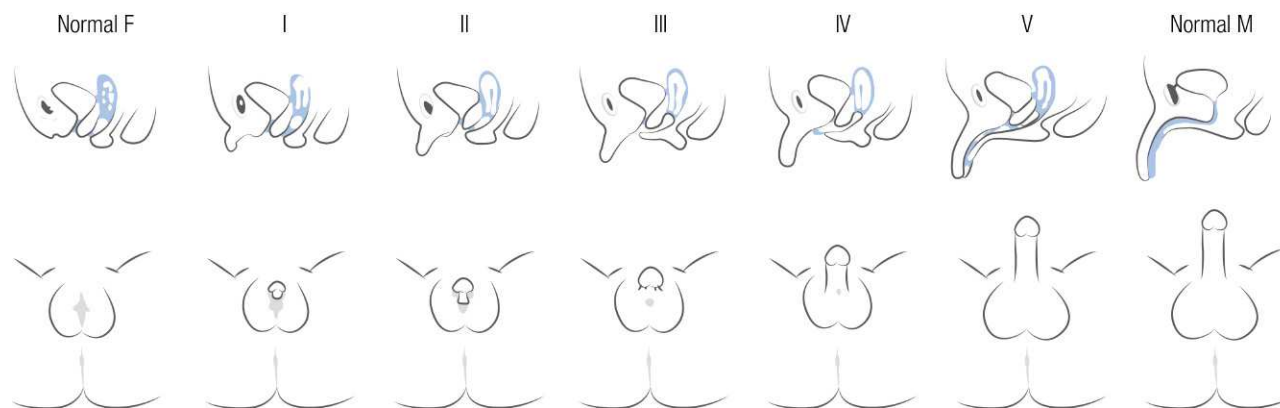
Etapa II: clitoromegalia y fusión labial posterior.

Etapa III: mayor grado de clitoromegalia, solo orificio urogenital perineal y fusión de los labios casi completa.

Etapa IV: el clítoris es cada vez más fálico, la uretra como seno urogenital en la base del clítoris, y fusión de los labios completa.

Etapa V: clítoris-pene, meato uretral en la punta del falo, y los labios como escroto (aparecerán como varones sin gónadas palpables).

751

**FIGURA 66-5**

Diferentes grados de virilización de acuerdo con la escala desarrollada por Prader. (Adaptado de Prader A, Gurtner HP. The syndrome of male pseudohermaphroditism in congenital adrenocortical hyperplasia without overproduction of androgens [adrenal male pseudohermaphroditism]. *Helv Paediatr Acta* 1955;10:397-412.)

GENITALES INTERNOS

Como los andrógenos interactúan con los receptores en la piel de los genitales, inducen cambios en el desarrollo de los órganos genitales femeninos externos, tales como la ampliación del clítoris, la fusión de los pliegues labiales y la migración rostral del orificio uretral perineal/vaginal. Sin embargo, los genitales femeninos internos (el útero, las trompas de Falopio y los ovarios) son normales, ya que las hembras no pueden producir hormona antimülleriana porque no tienen células de Sertoli. Por tanto, los conductos de Müller no sufren regresión, y los genitales internos se desarrollan normalmente.¹⁴

Diagnóstico de la hiperplasia suprarrenal congénita

El diagnóstico bioquímico de 21-OHD puede ser confirmado por la evaluación hormonal. El estándar de oro para establecer el diagnóstico hormonal para 21-OHD NC y con seguridad en casos enigmáticos es la prueba de estimulación con ACTH (250 mg de cosintropina por vía intravenosa), en la que se miden los niveles de 17-OHP y D4-androstenediona al inicio del estudio y a los 60 min. La prueba de estimulación con ACTH es crucial en el establecimiento del diagnóstico hormonal de la HCA-NC, ya que incluso los valores de 17-OHP de las primeras horas de la mañana pueden no ser lo suficientemente elevados para permitir un diagnóstico preciso.¹⁴

752

RESUMEN

Los estados de hiperfunción de la glándula suprarrenal o los estados de exceso de glucocorticoides se denominan en conjunto «síndrome de Cushing», incluyendo la enfermedad de Cushing (hiperfunción suprarrenal secundaria a un adenoma hipofisario) y los síndromes de Cushing primario (debido a enfermedad de la glándula suprarrenal), terciario (debido a alteraciones en el hipotálamo) y iatrogénico (por la administración exógena de glucocorticoides). En general, a todos los estados de hipofunción suprarrenal se les conoce como «enfermedad de Addison», o, simplemente, «Addison».

El feocromocitoma es un tumor derivado de la cresta neuronal que se desarrolla a partir de células de los

tejidos cromafines y en la mayoría de casos está situado en la médula suprarrenal.

Los feocromocitomas normalmente sintetizan y secretan noradrenalina y adrenalina. El signo más común es la hipertensión, que se encuentra en aproximadamente el 95% de los pacientes y en relación con el exceso de catecolaminas. Las características clínicas de la hipertensión varían y pueden indicar un patrón sostenido o paroxístico. En algunos pacientes hipertensos se producirán paroxismos sobre una hipertensión de base. Por otro lado, una pequeña pero significativa proporción de los pacientes con feocromocitoma son normotensos.

Los tumores extrasuprarrenales tienden a secretar predominantemente noradrenalina y rara vez secretan dopamina. Los feocromocitomas suprarrenales, especialmente los asociados con MEN-2, secretan principalmente adrenalina o una mezcla de noradrenalina en adrenalina. Los tumores asociados con von Hippel-Lindau secretan solo noradrenalina. Los tumores que secretan dopamina se encuentran en raras ocasiones y solo en feocromocitomas extrasuprarrenales.

La enfermedad de Addison es una insuficiencia adrenocortical primaria que fue descrita por primera vez por Thomas Addison en 1855. Es de etiología autoinmunitaria. Otras causas son raras. Los pacientes con una enfermedad de Addison autoinmunitaria tienen un riesgo del 50-60% de desarrollar otro trastorno autoinmunitario. Existe una asociación con los HLA DR3 y DR4.⁸

La enfermedad de Cushing es causada por un adenoma hipofisario con hipersecreción de ACTH y es la causa más común del síndrome de Cushing, un conjunto de manifestaciones clínicas asociadas con la exposición crónica al exceso de glucocorticoide endógeno o exógeno. La enfermedad de Cushing es potencialmente grave debido a las múltiples complicaciones asociadas con el hipercortisolismo, que incluyen complicaciones metabólicas como la obesidad, la diabetes y la dislipidemia; hipertensión; complicaciones cardiovasculares y tromboembólicas asociadas con la hipercoagulabilidad, que aumentan la proclividad a las infecciones; desmineralización ósea y el consiguiente riesgo de fracturas; complicaciones psiquiátricas y respiratorias.

CASO CLÍNICO

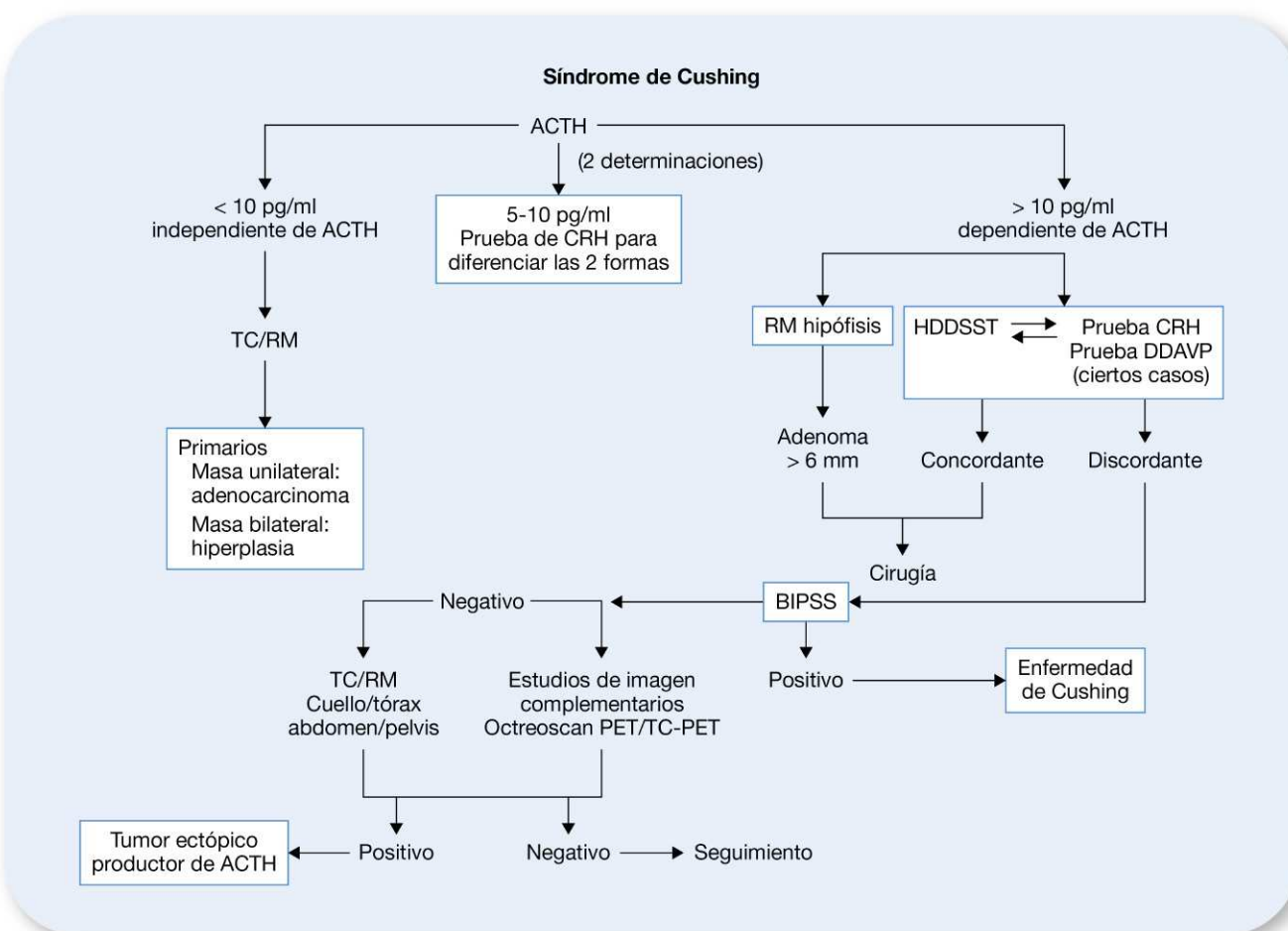
Una mujer de 46 años de edad fue remitida a nuestro servicio con sospecha de hipercortisolismo. Tiene una historia de hipertensión arterial leve de 10 años que ha empeorado en los últimos años, además de oligomenorrea durante 1 mes, alteraciones del sueño y trastornos del estado de ánimo. Tenía una historia reciente de fatiga, con aumento de peso de 8 kg en 1 año, y sin antecedentes de consumo de alcohol o drogas, excepto para los agentes antihipertensivos (ramipril y nifedipino). En la exploración física mostró un peso de 68 kg con un índice de masa

corporal de 29 kg/m². Presión arterial ortostática matutina de 140/100 mmHg a pesar de la terapia. Distribución central de grasa con una almohadilla de grasa cervical y facies de luna asociada a facilidad para la aparición de hematomas. No se observó hirsutismo o acné. Los estudios bioquímicos de plasma solicitados por su médico de familia fueron los siguientes: glucemia, 108 mg/dl; triglicéridos, 180 mg/dl; colesterol, 210 mg/dl, sodio, 140 mEq/l, y potasio, 3,6 mEq/l. Los parámetros hematológicos, como la función renal y hepática, fueron normales. El cortisol

plasmático matutino fue normal (18 µg/dl, rango normal: 5-20 µg/dl), mientras que a las 24 h el cortisol libre urinario estuvo ligeramente elevado (268 µg/24 h, rango normal: 10-150 µg/24 h).

Ahora sabemos que nuestra paciente realmente tiene el síndrome de Cushing, y el siguiente paso es determinar si ella tiene una enfermedad dependiente o independiente de la ACTH. En la forma dependiente de las glándulas suprarrenales, hay una supresión de la circulación plasmática de ACTH (< 10 pg/ml), mientras que en la forma dependiente de la ACTH esta es normal o está aumentada. Cabe señalar que no es significativo que se superpongan los niveles circulantes de ACTH en los pacientes, ya sea de la hipófisis, o de la glándula ectópica, a pesar de que los niveles de ACTH son generalmente más altos en la

última. Por otra parte, algunos pacientes con enfermedad de la hipófisis pueden mostrar niveles de ACTH en el rango normal-bajo y, por el contrario, algunos pacientes con formas suprarrenales pueden presentar niveles de ACTH que no están totalmente suprimidos. Debido a que algunos pacientes con Cushing suprarrenal pueden no mostrar ACTH suprimida, por niveles de ACTH entre 10 y 20 pg/ml, una prueba de estimulación con CRH sugiere una respuesta de ACTH como se observa en el síndrome de Cushing suprarrenal, mientras que un aumento rápido de ACTH se observa en formas pituitarias. Una vez que el síndrome de Cushing independiente de la ACTH se confirma (v. fig. 66-5), se debe realizar una tomografía computarizada suprarrenal o una resonancia magnética para identificar el tipo de lesión suprarrenal (uni- o bilateral).



MAPA CONCEPTUAL

Diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing. BIPSS, cateterismo del seno petroso; DAVP, desmopresina; HDDSST, prueba de supresión con dosis altas/bajas de dexametasona; PET, tomografía por emisión de positrones; RM, resonancia magnética; TC, tomografía computarizada. (Adaptado de Boscaro M, Arnaldi G. Approach to the Patient with Possible Cushing's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94[9]:3121-31.)

Bibliografía

1. Novoselova TV, Jackson D, Campbell DC, Clark AJ, Chan LF. Melanocortin receptor accessory proteins in adrenal gland physiology and beyond. *J Endocrinol* 2013;217(1):R1-11.
2. Nagalski A, Kiersztan A. Physiology and molecular mechanism of glucocorticoid action. *Postepy Hig Med Dosw* 2010;64:133-45.
3. Halperin F, Dluhy RG. Glucocorticoidremediable Aldosteronism. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2011;40(2):333-41.
4. Al-Mana A, Ceranic B, Djahanbakhch O, Luxon M. Hormones and the auditory system: a review of physiology and pathophysiology. *Neuroscience* 2008;153(4):881-900.
5. Liu Y, Dong SG, Dong Z, Mao X, Shi XY. Diagnosis and treatment of pheochromocytoma in urinary bladder. *J Zhejiang Univ Sci B* 2007;8(6):435-8.
6. Zuber SM, Kantorovich V, Pacak K. Hypertension in Pheochromocytoma: Characteristics and Treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011;40(2):295-311.
7. Pacak K. Pheochromocytoma: a catecholamine and oxidative stress disorder. *Endocr Regul* 2011;45(2):65-90.
8. Brooke AM, Monson JP. Addison's disease. Filadelfia: Elsevier; 2009.
9. Ramos-e-Silva M, Chaves ASM, Carneiro SC. Hair, nail, and pigment changes in major systemic disease. *Clin Dermatol* 2008;26(3):296-305.
10. Kaltsas G, Vgontzas A, Chrousos G. Fatigue, Endocrinopathies, and Metabolic Disorders. *PM R* 2010;2(5):393-8.
11. Reznik Y, Bertherat J, Borson-Chazot F, et al. Management of hyperglycaemia in Cushing's disease: Experts' proposals on the use of pasireotide. *Diabetes Metab* 2013;39(1):34-41.
12. Boscaro M, Arnaldi G. Approach to the Patient with Possible Cushing's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(9):3121-31.
13. Davidovici BB, Orion E, Wolf R. Cutaneous manifestations of pituitary gland diseases. *Clin Dermatol* 2008;26(3):288-95.
14. Nimkarn S, Lin-Su K, New MI. Steroid 21 Hydroxylase Deficiency Congenital Adrenal Hyperplasia. *Pediatr Clin North Am* 2011;58(5):1281-300.

SECCIÓN

IX

Trastornos del sistema musculoesquelético

Página deliberadamente en blanco

Enfermedades reumáticas autoinmunes

Raul A. Uribe Olivares

INTRODUCCIÓN

El sistema inmunitario, importante componente del cuerpo humano, tiene como finalidad reconocer y destruir todo componente ajeno o células propias «dañadas» para mantener la homeostasis. Dicho sistema se encuentra dividido en dos ramas: innata y adaptativa, que llevan reacciones en equilibrio para evitar manifestaciones patológicas.^{1,2}

El equilibrio puede perderse al interactuar con agentes ambientales o genéticos provocando complejos autoinmunes en diversos órganos diana, la selección de dicho órgano depende de cómo y dónde se inició la respuesta inmunitaria y cómo se ha desencadenado la respuesta. Múltiples evidencias acumuladas en las últimas tres décadas indican que existe una comunicación bidireccional entre el sistema nervioso central, el sistema endocrino y el sistema inmunitario desde el desarrollo embrionario y neonatal hasta las etapas finales de la vida. Esta comunicación «immunoneuroendocrina» es constantemente evidenciada bajo situaciones de estrés como sucede en las infecciones, las enfermedades inflamatorias/autoinmunes o el trauma que desencadenan una serie de reacciones que activan el sistema immunoneuroendocrino.³

Una característica de las enfermedades reumáticas autoinmunes es la pérdida de la tolerancia inmunitaria. La tolerancia ocurre cuando las células presentadoras de antígeno lo procesan y presentan en el contexto de una expresión disminuida de las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de clase II en un microambiente que contiene citocinas y hormonas antiinflamatorias (IL-4, IL-10, cortisol, progesterona, andrógenos). Si el microambiente es de citocinas y hormonas proinflamatorias (interleucina 1 [IL-1], factor de necrosis tumoral [TNF- α], IL-6, estrógenos, prolactina), la respuesta inmunitaria será exacerbada y conducirá a la pérdida de la tolerancia y al desarrollo de una enfermedad autoinmune.⁴ Por lo tanto, las alteraciones en estos procesos de regulación fisiológica

pueden convertirse en un actor de riesgo potencial para el desarrollo de las enfermedades reumáticas autoinmunes. De hecho, se ha encontrado una respuesta immunoneuroendocrina anormal en pacientes con artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica, fibromialgia, etc. Estas alteraciones pueden ser la causa o la consecuencia de anomalías inflamatorias e inmunitarias observadas en estas entidades. Numerosos estudios en modelos animales y en seres humanos han demostrado el efecto del estrés sobre el sistema inmunitario, que es considerado un factor de riesgo en el desarrollo de las enfermedades autoinmunes. En efecto, estudios retrospectivos han encontrado que una elevada proporción de pacientes (80%) refieren una situación de estrés antes del inicio de su enfermedad. Adicionalmente, la enfermedad por sí misma causa estrés, formando un círculo vicioso (estrés psicológico, infecciones, trauma físico, etc.).

Por tanto, una enfermedad autoinmune es aquella en la que se produjo una pérdida de la tolerancia inmunitaria hacia los propios antígenos que generó la producción autoanticuerpos contra las proteínas de los tejidos, lo que se refleja con manifestaciones clínicas y de laboratorio.¹⁻⁶

CONCEPTO

Una enfermedad reumática autoinmune se define como la afección del sistema musculoesquelético, aguda o crónica, que crea cambios histopatológicos y estructurales que limitan su funcionalidad debido a las alteraciones sufridas en uno o varios componentes del sistema inmunitario, ocasionando el reconocimiento de antígenos propios en el centro de la lesión orgánica.^{7,8}

Se clasifican en específicas o sistémicas; en las enfermedades específicas, los autoanticuerpos no son reconocidos fuera del órgano afectado y la respuesta es mediada exclusivamente por linfocitos T autorreactivos. Respecto a las enfermedades sistémicas, pueden ser propiamente

TABLA 67-1 Prevalencia de autoanticuerpos en el lupus eritematoso sistémico

Autoantígeno	Prevalencia de autoanticuerpos	Características moleculares	Patrón de AAN
ADNn	40-50%	ADN de doble cadena	Homogéneo y anular nuclear
ADNs	70%	ADN de cadena sencilla	Homogéneo y fibrilar nuclear
Histonas	70%	H1, H2A, H2B, H3 y H4	Homogéneo y fibrilar nuclear
Sm	30%	Péptidos de 29, 28, 16 y 13 kDa en complejo con U1, U2, U4, U5 y U6 ARN	Granular nuclear
RNPn	30%	Proteína de 70 kDa y péptidos de 32 y 23 kDa	Granular nuclear
Ro/SSA	35%	Proteína de 60 kDa en complejo con Y1-Y5 ARNs, proteínas de 52 y 54 kDa	Granular nuclear y citoplásmico
La/SSB	15%	Fosfoproteína de 48 kDa en complejo con ARN polimerasa III	Granular nuclear y citoplásmico
Ku	10%	Proteínas de 66 y 86 kDa	Nucleolar dependiente del ciclo celular
RNP ribosómico	10%	Fosfoproteínas de 38, 16 y 15 kDa	Granular nucleolar y citoplásmico
PCNA/ciclina	3%	Proteína de 36 kDa	Nucleolar dependiente del ciclo celular

AAN, anticuerpos antinucleares; ADNn, ácido desoxirribonucleico nuclear; ADNs, ADN de cadena sencilla; ARN, ácido ribonucleico; kDa, kilodalton; PCNA, antígeno nuclear de células proliferando; RNP, ribonucleoproteína.

inmunitarias o existir una reacción cruzada con procesos inflamatorios, lo que exacerba el proceso de degeneración (tabla 67-1).⁹

BASES ANATOMOFISIOLÓGICAS

Para poder comprender un proceso fisiopatológico autoinmune es imprescindible reconocer antes cómo está conformado y cómo trabaja el sistema inmunitario para evitar que antígenos externos provoquen un desequilibrio homeostático en el organismo.

Este proceso se inicia con la división del sistema inmunitario innato, que está compuesto por células presentadoras de antígeno (macrófagos, células dendríticas), células citolíticas naturales (NK, *natural killer*) y células epiteliales, que funcionan como la primera línea de defensa. El sistema inmunitario adaptativo, conformado por células T y B, otorga una respuesta a corto y largo plazo para antígenos específicos. La primera línea de defensa del huésped, fagocítica, se presenta cuando diversos leucocitos ingieren partículas extrañas con el objetivo de darlas a conocer a la respuesta humoral y celular (fig. 67-1).^{1,5,6,8}

Estas respuestas se inician con la producción y maduración de las células linfoides provenientes de las células madre hematopoyéticas en la médula ósea, que se van diferenciando a través de marcadores de proteínas que les otorgan su funcionalidad. Dicho procedimiento garantiza aproximadamente un 90% de linfocitos T que pasan al timo para su maduración, selección y eliminación. La mayoría de las de células T son diferenciadas por CD4⁺ y CD8⁺. Los linfocitos CD4⁺ cuentan con expresión de Th1 y Th2, cada uno desempeña funciones específicas. Las células Th1 facilitan la activación de macrófagos y la

producción de anticuerpos por opsonización, mientras que las células Th2 activan eosinófilos y la producción de anticuerpos IgE.

Los linfocitos CD8⁺ presentan citotoxicidad y activación supresora del sistema inmunitario, esencial para la respuesta patológica. Ambos actúan de la misma manera, pero con activación diferente, ya que las células con moléculas CD4⁺ interactúan con el MHC de clase II y las células con CD8⁺ reconocen antígenos presentados

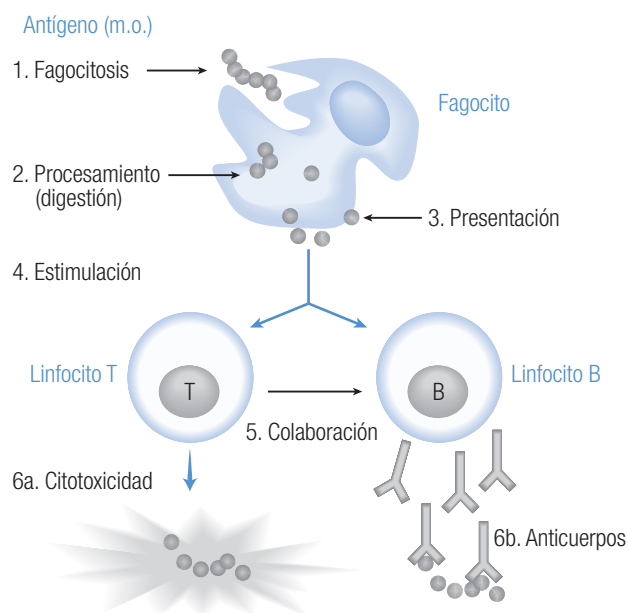
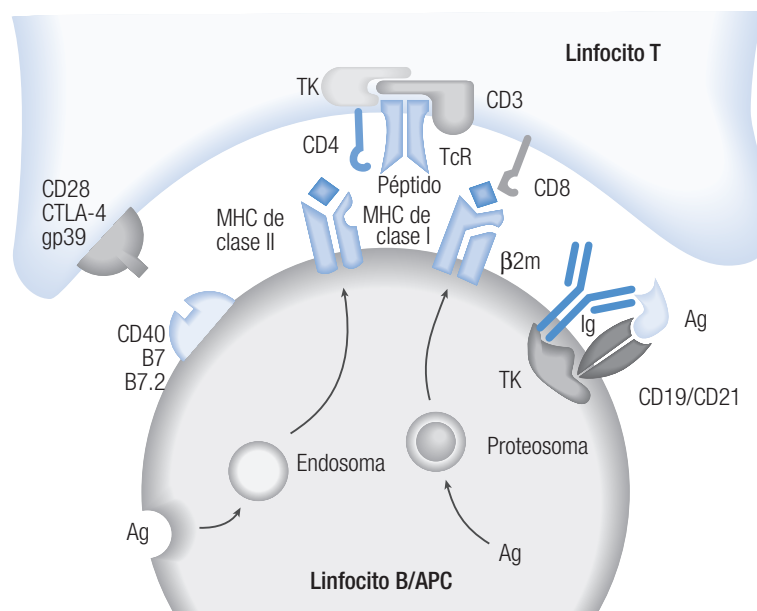


FIGURA 67-1

Respuesta inmunitaria celular (*derecha*) y respuesta inmunitaria humoral (*izquierda*). m.o., microorganismo.

**FIGURA 67-2**

Interacciones celulares en el sistema inmunitario. Las células presentadoras de antígeno (APC) presentan fragmentos de péptidos antigénicos, en asociación con moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC), a células T. La activación continúa a través del complejo CD3 y la activación de cinasas de tirosina (TK), mientras que el receptor de la célula B está compuesto de inmunoglobulina (Ig) unida a la membrana.

con el MHC de clase I, dichos complejos de histocompatibilidad son expuestos por macrófagos y células dendríticas, previamente sensibilizados, para que se inicie la respuesta de destrucción y eliminación de patógenos (fig. 67-2).^{2-6,9}

Existen otros componentes celulares coadyuvantes de las células presentadoras de antígenos (APC): eosinófilos, neutrófilos, basófilos, mastocitos y células NK, que producen gran variedad de citocinas que ayudan en el proceso de eliminación patogénica y exacerbación de la respuesta inmunitaria; dichas células pueden ser características de algún órgano o tejido, por lo cual su presencia y cuantificación puede ser modificada dependiendo del sitio de la lesión, dato importante para el diagnóstico. Por otra parte, un 20% de las APC está representado por linfocitos B, que de igual forma son diferenciados en la médula ósea y cuya liberación en la circulación provoca la producción de inmunoglobulinas con especificidad y memoria para futuras reinfecciones.¹⁰

Las principales inmunoglobulinas en la sangre son IgM, IgG e IgA. Las inmunoglobulinas no solo se encuentran a nivel circulatorio, es posible su detección en el tracto respiratorio y el gastrointestinal, donde contienen alta afinidad con microorganismos potencialmente patógenos, y se mantienen por largos períodos para evitar una nueva activación inmunitaria. Su funcionalidad se inicia con la unión a las superficies de células o microorganismos extraños para destruirlos por activación del complemento, que es un conjunto de proteínas con capacidad enzimática que destruye blancos patógenos.^{2,5-8}

El resto de los linfocitos son diferenciados en células B y T autorreactivas que, al pasar a la circulación, estimulan

la formación de complejos autoinmunes, perdiendo el control y el equilibrio del sistema inmunitario. Para evitar esta ruptura del equilibrio, existen dos líneas de tolerancia inmunitaria, una central y otra periférica. Se define como tolerancia inmunitaria a la capacidad fisiológica del sistema inmunitario de no reaccionar frente a tejidos propios.¹ Así, la finalidad de la tolerancia inmunitaria central es eliminar toda célula B y T autorreactiva para que no se conviertan en patogénicas, el mecanismo por el que se lleva a cabo se conoce como «deleción clonal» (apoptosis). Para los linfocitos B, se realiza en la médula ósea, y, para los linfocitos T, existen dos fases en el timo:^{1,5,6}

1. **Primera fase:** selección positiva, eliminación de timocitos CD4⁺ y CD8⁺ que no reconocen ninguna molécula del MHC.
2. **Segunda fase:** selección negativa, eliminación por apoptosis de timocitos con afinidad a autoantígenos (fig. 67-3).

Si alguna célula logra sobrevivir a los mecanismos anteriores, la tolerancia inmunitaria periférica delimita su acción a través de tres procedimientos:

1. **Anergia clonal**, que es la falta de respuesta al interactuar con un autoantígeno por la falta de moléculas coestimuladoras.
2. **Ignorancia clonal**, existe interacción con el antígeno, pero sin activación debido a su baja afinidad.
3. **Supresión de linfocitos**, a partir de la producción de linfocitos T reguladores.

Si aun así las células tienen la capacidad de sobrepasar ambas líneas de «seguridad», ocasionan daño autoinmune al organismo, ya que se inicia la producción de autoanticuerpos.^{1,6-9}

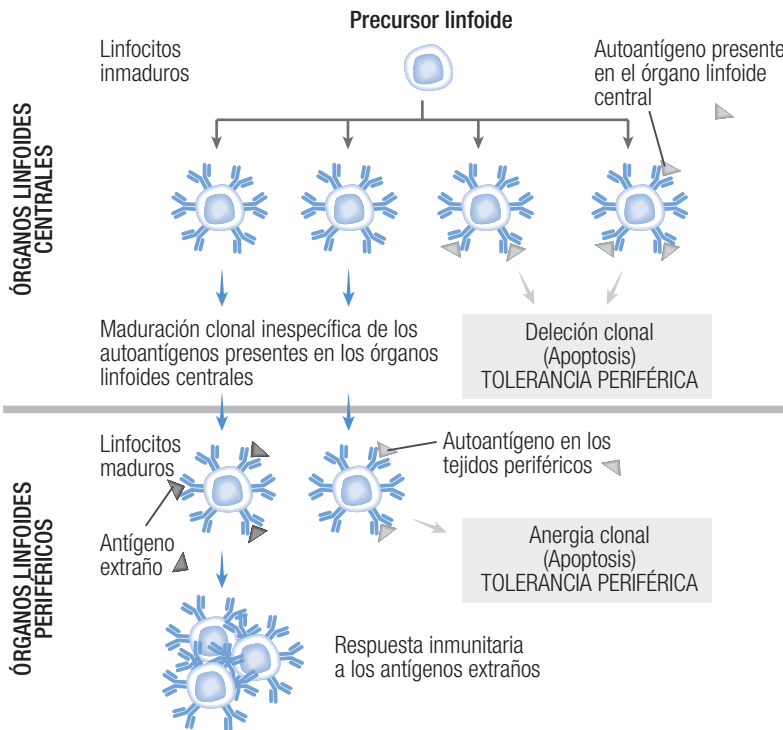


FIGURA 67-3

Mecanismos generales de autotolerancia en los linfocitos.

FISIOPATOLOGÍA

760

Las células T autorreactivas que sobrepasaron los mecanismos de tolerancia inmunitaria producen autoanticuerpos que destruyen uno o múltiples tejidos, desencadenando la enfermedad autoinmune. La activación de las células B y las células T autoinmunes puede ser influenciada por los receptores inmunitarios innatos, tales como los receptores de tipo *toll*, que reconocen principalmente estructuras moleculares derivadas de patógenos, pero pueden reaccionar de forma cruzada con moléculas anfitrionas, particularmente ácidos nucleicos, produciendo así retroalimentación positiva.^{1,5-10}

Esta retroalimentación positiva se inicia con la activación sostenida de las células B por la transformación de células T autorreactivas que atacan directamente a los tejidos, más su respectiva producción de citocinas, que inician más señales para liberar más citocinas, y reclutar y activar leucocitos en los tejidos dañados. El daño tisular presente crea vesículas apoptóticas con gran contenido de antígenos nucleares que al, destruirse, se liberan y se unen a los autoanticuerpos previamente creados, formando los complejos autoinmunes.^{6,8,10}

Para regular y delimitar el daño de estos complejos autoinmunes, se activan las células T reguladoras con producción de IL-10, IL-35, factor de crecimiento transformante β (TGF- β) y TNF, entre otros, que inhiben la acción y liberación de citocinas; además, se produce la muerte apoptótica de las células T autorreactivas, cuyos restos hacen su conversión a productos anérgicos para que no exista más estimulación y así disminuir el daño al

órgano diana, ya que la muerte por necrosis es la principal fuente de neoantígenos. Sin embargo, si la respuesta autoinmune es mayor que la respuesta reguladora, el ciclo inmunitario continúa y se perpetúa.⁹

Al continuar la producción de complejos autoinmunes y citocinas, se activa la vía del complemento y se inicia la cascada inflamatoria aumentando las lesiones en los tejidos. La producción ilimitada de estos complejos autoinmunes puede estar presente exclusivamente en los tejidos o en la circulación, lo que determina la clasificación de la enfermedad; independientemente de su localización, estos complejos inician y perpetúan el proceso inflamatorio con mayor daño tisular y, por tanto, a las manifestaciones clínicas.^{7,9}

Una característica dentro del proceso inmunitario y las manifestaciones patológicas que se presentan es que la misma enfermedad se puede representar de diferentes formas, debido a variantes genéticas que ocasionan diversas propiedades físicas y químicas de los complejos antígeno-anticuerpo y sus combinaciones. Y, si bien sabemos que la producción de los referidos complejos autoinmunes es posible en toda la extensión corporal, en este apartado nos interesan las repercusiones en el musculoesquelético, incluyendo el material óseo, el articular y el muscular (tabla 67-2).¹¹

La detección de autoanticuerpos contra proteínas nucleares y/o citoplásmicas tiene gran utilidad en el diagnóstico de las enfermedades autoinmunes del tejido conjuntivo (lupus, artritis reumatoide, esclerodermia, síndrome de Sjögren [tabla 67-3]).¹²

TABLA 67-2 Autoanticuerpos en la esclerodermia

Reactividad de anticuerpos	Reactividad (%)	Forma clínica
Scl-70 (ADN-topoisomerasa I)	50%	ESP
Centrómero	95%	CREST
PM/Scl	3%	Síndrome sobrepuesto
Fibrilarina	8%	ESP
ARN polimerasa I	4%	ESP
NOR-90 (organizadores nucleolares)	Raro	ESP
Lámina	Raro	ESP

CREST, calcinosis, fenómeno de Raynaud, disfunción esofágica;
ESP, esclerosis sistémica progresiva.

Por tanto, hablar de enfermedades reumáticas autoinmunes es referirse a múltiples patologías con múltiples manifestaciones. Las enfermedades más representativas son:

- LES.
- Artritis reumatoide.
- Esclerodermia.
- Síndrome de Sjögren.

Lupus eritematoso sistémico

El LES, la enfermedad autoinmune más representativa, se caracteriza por depósitos de complejos autoinmunes, proceso inflamatorio y activación del complemento, principalmente en la piel y los riñones, pero cabe la posibilidad de que invada todo el organismo. Las células T autorreactivas reconocen los autoantígenos presentados por células dendríticas produciendo diversos anticuerpos: anti-ADN (pueden ser IgM o IgG), anti-Ro, anti-La y contrarreceptores NMDA, que, en conjunto, promueven el proceso apoptótico por complemento y la producción de citocinas proinflamatorias que aumentan la autoinmunización. Las consecuencias clínicas son cansancio general, dolor e inflamación articular, manifestaciones cutáneas (eritema, fotosensibilidad), manifestaciones renales (glomerulonefritis, insuficiencia renal), etc.^{5,10,13}

TABLA 67-3 Autoanticuerpos en el síndrome de Sjögren

Autoantígeno	Autoanticuerpos (%)	Características
Ro/SSA	60%	60, 52, 54 kDa + ARN hY1-4
La/SSB	40%	48 kDa, factor de terminación ARN polimerasa III + ARN hY1-4

ARN, ácido ribonucleico; kDa, kilodalton.

El LES es una enfermedad autoinmune caracterizada por lesiones cutáneo-vasculares localizadas o diseminadas, tiene un amplio espectro clínico, desde las formas puramente cutáneas, como el lupus discoide (LD), hasta manifestaciones generalizadas en el LES. La enfermedad cursa con síntomas generales y alteraciones inmunopatológicas características como autoanticuerpos circulantes con diferentes especificidades, y durante los períodos de actividad inflamatoria se desarrollan complejos autoinmunes circulantes cuyo depósito en el riñón produce glomerulonefritis.

Afecta frecuentemente a mujeres jóvenes (20-40 años). Además, existen cuadros parecidos al lupus inducidos por fármacos, y enfermedades superpuestas, donde los síntomas de lupus se mezclan con manifestaciones de artritis reumatoide, esclerodermia y/o polimiositis.^{5,6,10,14}

Las manifestaciones cutáneas en el lupus son agudas o crónicas. La lesión aguda más representativa es el «eritema en alas de mariposa» en la región malar provocado por la exposición a la luz solar, las lesiones anulares y policíclicas en la cara anterior y posterior del tronco y en los brazos se asocian a anticuerpos anti-Ro en el **lupus eritematoso cutáneo subagudo**; finalmente, el LD representa la lesión crónica con placas eritematosas con descamación en el cuero cabelludo, las orejas, la cara y el cuello.^{5,6,10,13,14}

El **fenómeno de Raynaud** es la isquemia intermitente de los dedos (de las manos y los pies); una forma de participación vascular en forma de red corresponde a la *livedo reticularis*, las formas graves se asocian a anticuerpos antifosfolípido. Otra forma cutáneo-vascular es la vasculitis urticarial, que suele acompañarse de angioedema y se asocia a deficiencia de las fracciones C2 o C4 del complemento. La afección vascular de los troncos mayores es rara y habitualmente se asocia a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos.^{5,6,10,12}

En cuanto a la **nefropatía lúpica**, cabe destacar que una de las manifestaciones sistémicas frecuentes es la afección renal glomerular, que ocurre aproximadamente en el 50% de los pacientes, y tiene varias categorías. La sobrevida de los pacientes con nefropatía es de aproximadamente el 85% a los 5 años, y la muerte por insuficiencia renal va del 4 al 15%; la forma más grave de afección renal es la nefritis de clase IV o proliferativa difusa.^{5,6,10,13,14}

Las **manifestaciones pleuropulmonares** se presentan hasta en el 40% de los casos y se caracterizan por pleuritis con o sin derrame pleural, la neumonitis lúpica y eventualmente la hemorragia pulmonar masiva; los eventos tromboembólicos se asocian a la presencia de anticuerpos antifosfolípido. Las **complicaciones cardíacas** ocurren en menos del 30% de los casos, se caracterizan por pericarditis que ocasionalmente puede llegar al taponamiento cardíaco; la miocarditis debe sospecharse cuando existe taquicardia refractaria. La endocarditis verrugosa de Libman y Sacks es frecuentemente

asintomática, no obstante, si existen vegetaciones, puede manifestarse por soplos cambiantes.^{5,10,13}

Las **manifestaciones digestivas** de LES suelen ocurrir frecuentemente en la cavidad oral durante los períodos de actividad en forma de úlceras en el paladar, en la mucosa oral y/o en la lengua. Otras manifestaciones gastrointestinales como la serositis abdominal y la pancreatitis son poco frecuentes; si bien la hepatomegalia puede ocurrir, se asocia a pacientes con manifestaciones hematológicas como anemia hemolítica y/o trombocitopenia; estos casos suelen presentar lesiones purpúricas y esplenomegalia (síndrome de Fisher-Evans). Otras **manifestaciones hematológicas** son la leucopenia con o sin linfopenia. La afección del **sistema nervioso** es amplia y se caracteriza por crisis convulsivas, psicosis o eventos isquémicos con focalización, usualmente se asocia a antifosfolípidos; la corea y la mielitis transversa son manifestaciones muy raras. Las **manifestaciones musculoesqueléticas** ocurren frecuentemente en forma de artralgias y en algunos casos puede haber sinovitis franca, eventualmente puede haber deformidades articulares discretas.^{5,6,10,13}

Las **manifestaciones analíticas** no son específicas, ya que los anticuerpos presentes se pueden encontrar en diversas enfermedades autoinmunes, así que la finalidad de llevar a cabo pruebas analíticas y complementarias es controlar las manifestaciones clínicas y evaluar los resultados del tratamiento.^{5,10,12,14}

Artritis reumatoide

En la artritis reumatoide, los complejos autoinmunes inician su formación o viajan por la circulación hasta en el líquido sinovial estableciéndose en la membrana sinovial, donde provocan la producción de citocinas y el reclutamiento de diversas células inmunitarias (sinoviocitos A y B) ocasionando hipertrofia e hiperplasia de dicha membrana, consecuencia del proceso inflamatorio por el aumento de la producción de líquido sinovial. Al continuar las alteraciones inmunitarias, se filtran linfocitos B y T formando el *pannus* que invade el cartílago y el hueso. Dentro de este proceso se produce factor reumatoide (FR), que es una inmunoglobulina IgM que sirve como cofactor IgG para crear mayores complejos, lo que puede indicar acentuación de la enfermedad^{5,6,10,15} (fig. 67-4).

La expresión clínica se demuestra con la tumefacción articular simétrica, con rigidez, calor, hipersensibilidad y dolor como consecuencia del proceso inflamatorio intraarticular, que a largo plazo produce deformidad articular por destrucción inflamatoria del cartílago, la cápsula articular, los tendones y sus vainas.

No existe una expresión analítica específica de la artritis reumatoide, ya que el FR no es exclusivo de esta enfermedad, al igual que el resto de anticuerpos demostrables mediante pruebas analíticas (v. tabla 67-1).^{5,6,10,15,16}

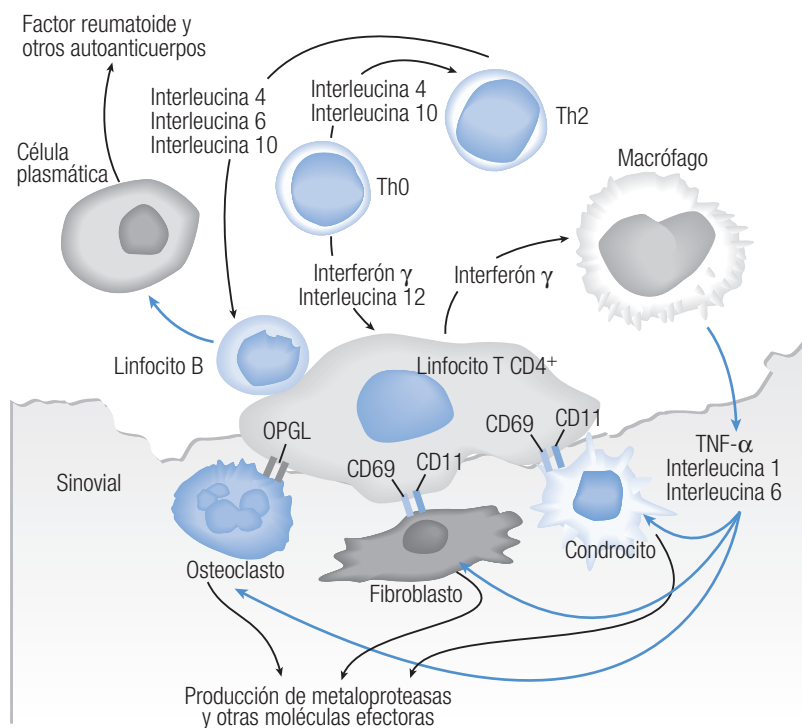


FIGURA 67-4

Vías de señalización de las citocinas involucradas en el proceso inflamatorio en la artritis reumatoide (AR). Las citocinas que participan en las vías de producción y destrucción articular mediadas por TNF- α e IL-1, producidas por linfocitos Th2, Th0, son precursoras de linfocitos Th1 y Th2. (Adaptado de Epstein FH. Cytokine Pathways and Joint Inflammation in Rheumatoid Arthritis. N Eng J Med 2001;344[12]:908.)

Esclerodermia

La esclerodermia es una enfermedad autoinmune de etiología desconocida, que se caracteriza por cambios inflamatorios y escleróticos de la piel; frecuentemente afecta a órganos internos como los pulmones, el corazón y el tracto gastrointestinal, entre otros; en estadios tempranos de la enfermedad ocurren cambios inflamatorios, que son seguidos de un depósito masivo de colágeno y otras proteínas de la matriz extracelular, luego hay fibrosis que termina con atrofia de los tejidos afectados. La fisiopatología es compleja y se caracteriza por alteraciones celulares y moleculares que modifican la fisiología de los fibroblastos, lo que resulta en formación excesiva de colágeno; las modificaciones de las células endoteliales terminan con la obliteración de la microvasculatura; la disregulación de células B induce la producción de autoanticuerpos, y la de las células T, la producción de citocinas, que inicialmente son inflamatorias y después profibróticas, también hay trastornos en la regulación de varios factores de crecimiento.^{5,6,10}

Entre los genes asociados a la enfermedad, se han observado combinaciones alélicas de fuerte asociación entre el locus HLA-DQB1 con la presencia de anticuerpos anticentrómero y se han identificado otros genes no-HLA, que incluyen *IRF8*, *GRB10* y *SOX5*. Finalmente, las asociaciones HLA-DQB1, HLA-DPA1/B1 y NOTCH4 están confinadas a la producción de autoanticuerpos específicos de esta enfermedad.^{5,10}

Las variantes clínicas del padecimiento dependen de la expansión del daño en la piel y/o la afección visceral, las más comunes son:^{1,5,6,10}

- La forma localizada, dentro de la que destaca la esclerodermia morfea, que se caracteriza por la presencia de placas escleromatosas, bien delimitadas, que tienen un centro de color marfil y un halo periférico violáceo; la morfea está exenta de participación visceral y su pronóstico es bueno.
- La forma generalizada o sistémica, que cursa con trastornos vasculares importantes (Raynaud) e involucramiento visceral; en estos casos el pronóstico es desfavorable.
- Las formas intermedias que se encuentran entre los dos extremos de la enfermedad (localizada y sistémica), cuyas características son morfea generalizada,acroesclerosis, esclerosis lineal y el síndrome de CREST, al que haremos referencia posteriormente.

La enfermedad difusa afecta a las articulaciones y los tendones ocasionando poliartritis; en la etapa crónica, se manifiesta por contracturas, síndrome del túnel carpiano o atrofia muscular. Los síntomas gastrointestinales son dismotilidad esofágica e intestinal, pérdida del músculo liso, frecuentemente síndrome de mala absorción intestinal y, en ocasiones, existen dilataciones de diversos segmentos intestinales. Los pulmones desarrollan fibrosis intersticial con o sin pleuritis fibrosa y, en algunos casos, hipertensión pulmonar. El corazón es afectado por el

proceso fibroso crónico que se manifiesta por alteraciones en la conducción eléctrica, arritmias y pericarditis.^{5,6,10}

Los autoanticuerpos constituyen el estigma de la enfermedad; los anticuerpos antinucleares en la esclerodermia difusa alcanzan una positividad hasta de un 90%, son característicos los patrones nucleares, y los de centrómero son específicos del síndrome de CREST. La especificidad fina reconoce a Scl-70 o ADN topoisomerasa I, otros autoanticuerpos de menor proporción están dirigidos contra ARN polimerasa I, II o III, antifibrilarina y, eventualmente, contra NOR-90 (fig. 67-5; v. tabla 67-2).¹²

Síndrome de Sjögren

El síndrome de Sjögren es un proceso inflamatorio que afecta a las glándulas exocrinas y se clasifica en síndrome de Sjögren primario y secundario, dependiendo de si la enfermedad está asociada o no a otra enfermedad del tejido conjuntivo. Los seis criterios revisados para el diagnóstico y la clasificación del síndrome de Sjögren están relacionados con síntomas oculares y orales relacionados con sequedad de las mucosas, histopatología definida por la presencia de focos de infiltrado inflamatorio, involucramiento de las glándulas salivales definido por secreción salival, sialografía o gammagrafía y presencia de autoanticuerpos anti-Ro o anti-La. Finalmente, la asociación de este síndrome a otra enfermedad autoinmune define si se trata de una enfermedad primaria o secundaria.^{5,6,10,17,18}

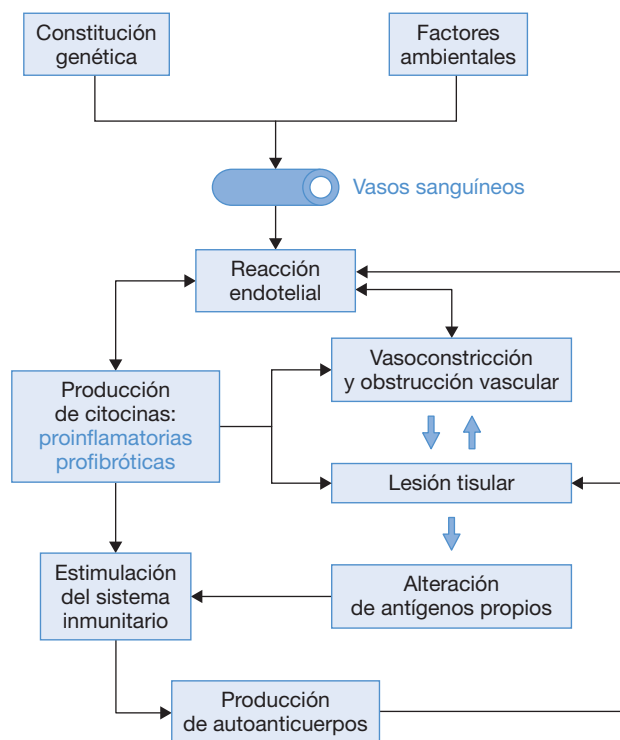


FIGURA 67-5

Mecanismos fisiopatológicos de la esclerodermia sistémica. (Tomado de Sánchez Román, Castillo Palma MJ, Gacía Hernández FJ. *Enfermedades autoinmunes sistémicas* [Manual de información para pacientes y familiares]. 2010.)

La mayoría de los pacientes se quejan de sequedad de los ojos o **xeroftalmía** y sequedad de boca o **xerostomía**; durante alguna etapa de la enfermedad puede haber inflamación y dolor de las glándulas parótidas. Aproximadamente el 90% de los pacientes son mujeres, mayores de 50 años de edad. El síndrome de Sjögren secundario se presenta asociado con mayor frecuencia a artritis reumatoide.^{5,17,18}

El diagnóstico clínico debe ser corroborado con una biopsia de la glándula salival menor, que generalmente exhibe infiltrado de linfocitos con diverso grado de atrofia acinar. La prueba de Schirmer tiene gran valor en el diagnóstico de la enfermedad y consiste en medir la secreción de lágrima en una tira de papel filtro. La detección de anticuerpos anti-Ro y anti-La tiene utilidad, ya que pueden alcanzar hasta un 60% de positividad; otros pacientes desarrollan hipergammaglobulinemia con títulos altos de FR¹⁷ (fig. 67-6; v. tabla 67-3).

RESUMEN

En síntesis, las enfermedades reumáticas corresponden a más de 200 padecimientos diferentes cuyo denominador común es frecuentemente el dolor, la inflamación o la limitación funcional, en ocasiones se acompañan de síntomas generales o pueden afectar a diferentes aparatos y/o sistemas; sus mecanismos fisiopatológicos son diversos, pero el común denominador es el proceso inflamatorio.

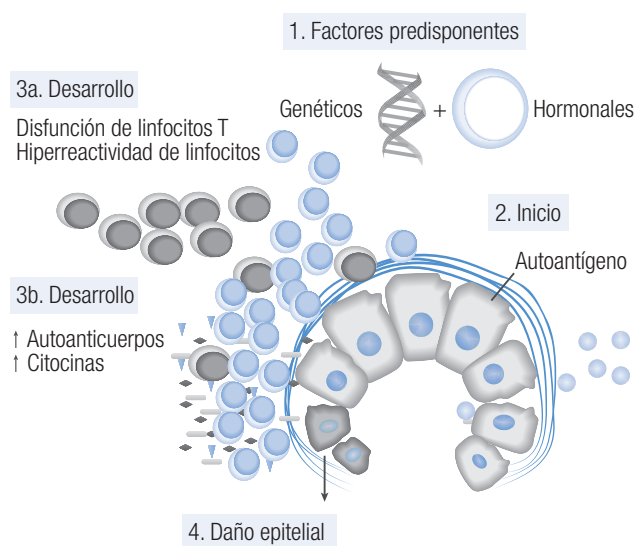


FIGURA 67-6

Mecanismos patógenos en el síndrome de Sjögren. (Modificado de Ramos-Casals M, Font J. Primary Sjögren's syndrome: current and emergent aetiopathogenic concepts. *Rheumatology* 2005;4[1]:1354-67.)

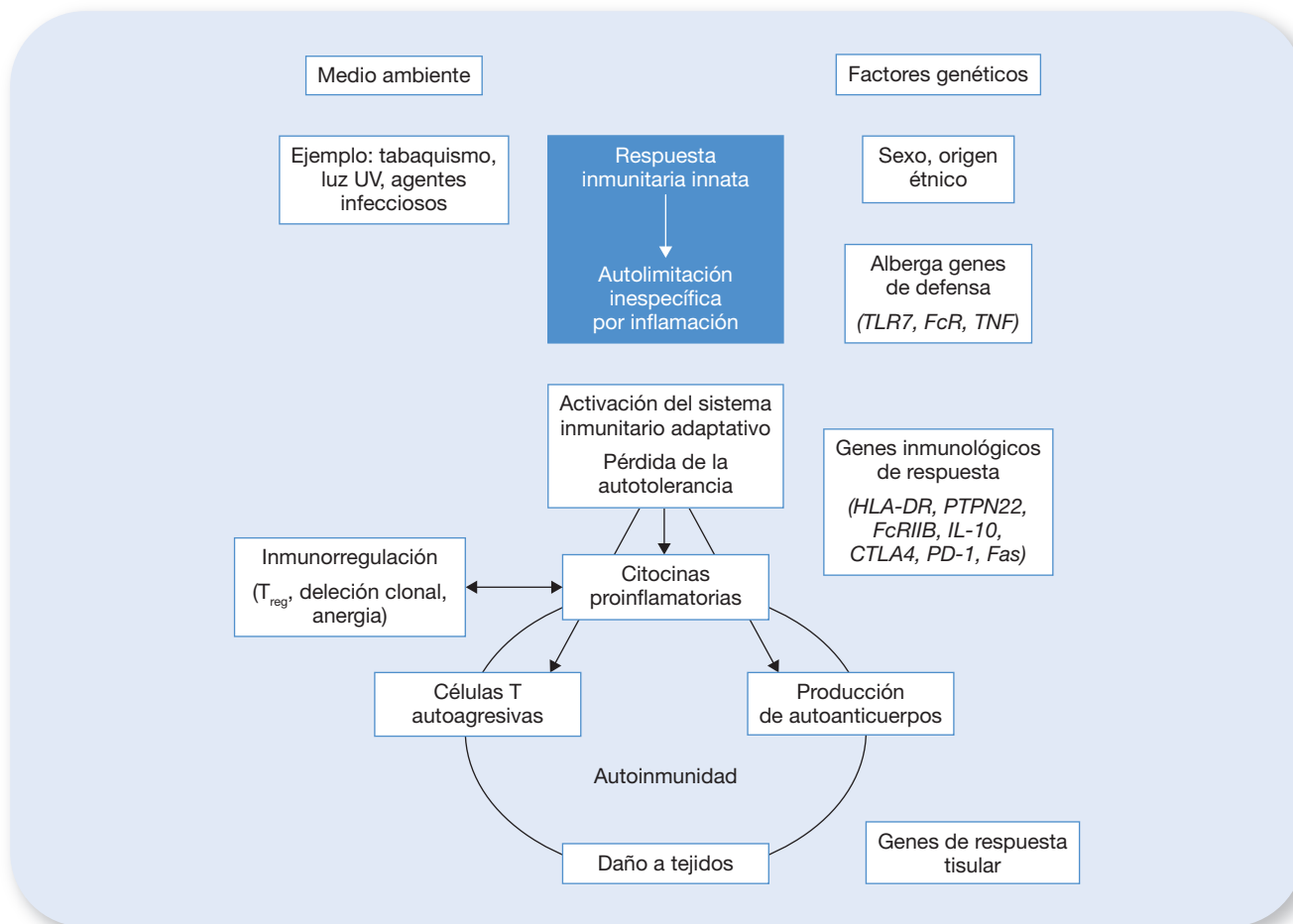
Para concluir, toda enfermedad reumática de índole autoinmune tiene como origen común el desequilibrio o la pérdida de la tolerancia inmunitaria; esto provoca la unión de complejos autoantígeno-autoanticuerpo que se representan con variantes clínicas que son un reto diagnóstico y terapéutico.

CASO CLÍNICO

Mujer de 32 años que refiere 6 meses con dolor en codos, manos, rodillas y tobillos. Además, refiere que al levantarse por las mañanas le cuesta moverse porque se siente «tiesa» durante aproximadamente 1 h. Fuma cuatro cigarrillos al día desde hace 6 años. En el interrogatorio refiere una erupción leve en las superficies expuestas cuando se asolea. En la exploración se aprecia caída fácil del cabello, úlceras eritematosas en el paladar blando no dolorosas, hiperalgesia en la segunda y la tercera articulaciones metacarpofalángicas de ambas manos, con dolor a la palpación, tumefacción discreta y aumentadas de temperatura tanto en manos como en

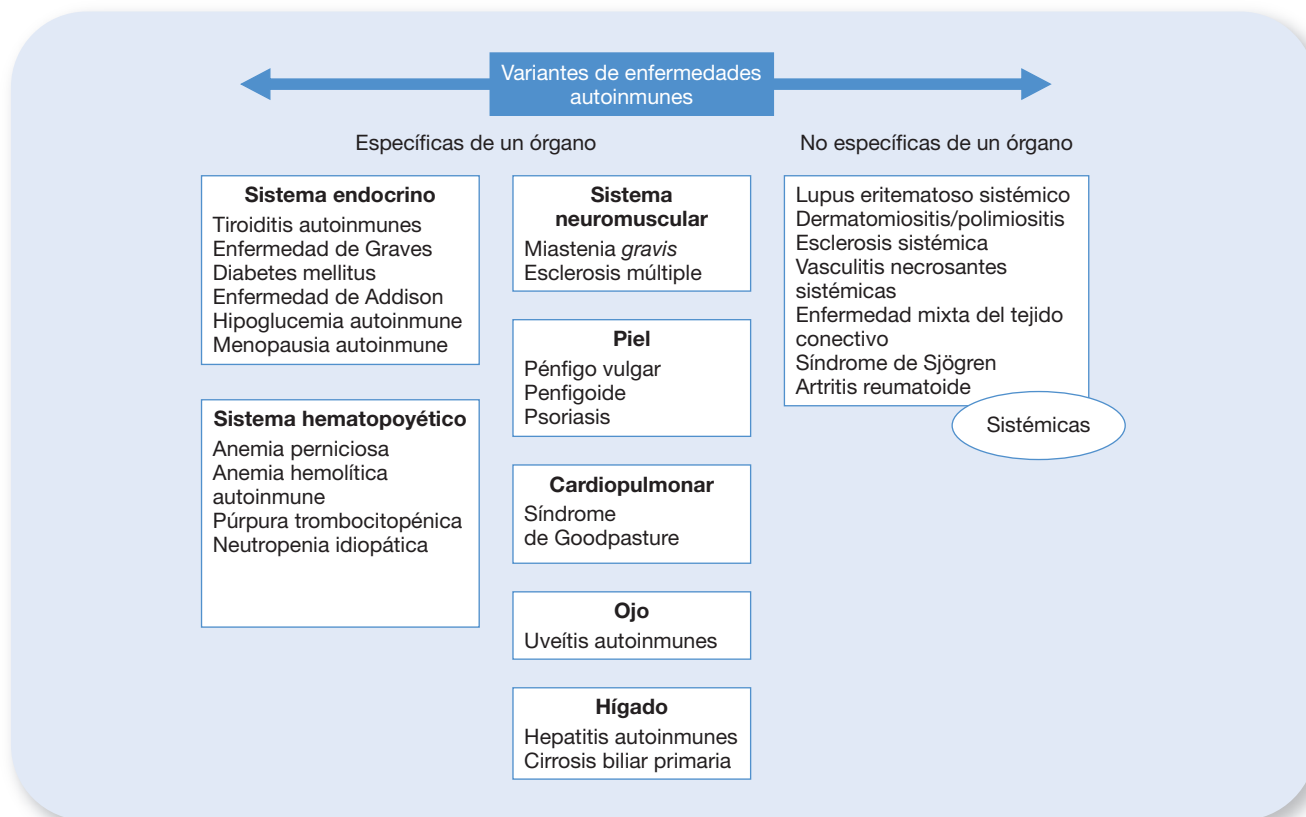
rodillas y tobillos. El resto del examen físico, sin datos de relevancia. Ha tomado ibuprofeno con discreta mejoría. Sus pruebas analíticas ponen de manifiesto hemoglobina de 11 g/l, hematocrito del 45%, 6.500 leucocitos/mm³, 450 linfocitos/mm³, velocidad de eritrosedimentación, 39 mm/h, proteína C reactiva, 320 mg/l; examen de orina con proteínas positivas; proteínas en 24 h, 650 mg; FR, 1:160; anticuerpos antinucleares, 1:1.280; patrón anular, anti-Sm positivo.

Se establece el diagnóstico de LES sobre la base de la caída fácil de pelo, la fotosensibilidad, las úlceras orales, la artritis, la proteinuria, la linfopenia, ANA+ y anti-Sm+.



MAPA CONCEPTUAL

Vías que influyen en el desarrollo y la perpetuación de enfermedades autoinmunes.



MAPA CONCEPTUAL

Clasificación de las enfermedades autoinmunes.

Bibliografía

- Rozman C. dir. Farreras y Rozman. Medicina Interna. 18.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2016.
- McPherson RA, Massey HD. Overview of the immune system and immunologic disorders. En: McPherson RA, Pincus MR, eds. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Method. 22.ª ed. Filadelfia: Elsevier Saunders; 2011. p. 845-50.
- Jara L. La interacción Inmunoneuroendocrina en enfermedades reumáticas autoinmunes. Un nuevo desafío para el reumatólogo. Reumatol Clin 2011;7(2):85-7.
- Takakubo Y, Konttinen Y. Immune – Regulatory Mechanisms in Systemic Autoimmune and Rheumatic Diseases. Clinical and Developmental Immunology 2012;2012:941346.
- Firestein GJ, Budd CR, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR. Kelley's Textbook of Rheumatology. 9.ª ed. Collingwood: Saunders; 2013.
- Koopman JW, McCarty JD. Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology. 15.ª ed. Filadelfia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005.
- Garavito E, Rojas A, Mendez P, Iglesias A. Tolerancia inmunológica ¿Por qué convivimos con nuestros tejidos? Rev Colomb Reumatol 2002;9(2):124-9.
- Choy E. Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2012;51(Suppl. 5):3-11.
- Rutella S, De Cristofaro R, Ferraccioli G. Function and dysfunction of dendritic cells in autoimmune rheumatic diseases. Hum Immunol 2009;70(5):360-73.
- Sánchez-Rodríguez S, Barajas-Vázquez G, Ramírez-Alvarado E, Moreno-García A, Barbosa-Cisneros O. El fenómeno de autoinmunidad: enfermedades y antígenos relacionados. Rev Biomed 2004;15:49-55.
- Miyagawa F, Guteruth J, Zhang H, Katz S. The use of mouse models to better understand mechanisms of autoimmunity and tolerance. J Autoimmun 2010;35(3):192-8.
- Satoh M, Tanaka S, Chan EK. The uses and misuses of multiplex autoantibodies assays in systemic autoimmune rheumatic diseases. Front Immunol 2015;6:181.
- Wallace D, Hahn BH. Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes. 8.ª ed. Filadelfia: Saunders; 2013.
- Mejía E. Fisiopatología del Lupus Eritematoso Sistémico. Revista de Medicina e Investigación 2013;1(1):8-16.
- Mellado M, Martínez-Muñoz L, Cascio G, Lucas P, Pablos JL, Rodríguez-Frade JM. T Cell Migration in Rheumatoid Arthritis. Front Immunol 2015;6:384.
- Pruijn GJ. Citrullination and carbamylation in the pathophysiology of the rheumatoid arthritis. Front Immunol 2015;6:192.
- Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjögren's Syndrome: a revised version of the European criteria proposed by American-European Consensus Group. Ann Rheum Dis 2002;61(6):554-6.
- Jin J, Yu Q. T Cell-Associated Cytokines in the Pathogenesis of Sjögren's Syndrome. J Clin Cell Immunol 2013;9(9):11742.

Enfermedad articular degenerativa

Raul A. Uribe Olivares

INTRODUCCIÓN

La enfermedad articular degenerativa, u osteoartritis (OA), es una enfermedad crónica que consiste en la insuficiencia de las articulaciones diartrodiales. En los últimos años, se ha descubierto información muy útil y valiosa sobre la fisiología del cartílago articular que nos permite adelantarnos al correcto tratamiento de la enfermedad.

El cartílago articular es un tipo de cartílago hialino que cubre las superficies articulares de los huesos en las articulaciones diartrodiales y que, en conjunto con el líquido sinovial, forma una interfase de baja fricción y elevada resistencia, que permite los movimientos articulares de forma adecuada minimizando el estrés mecánico generado durante el movimiento articular.¹⁻⁵

Por este motivo es de vital importancia conocer el funcionamiento normal del condrocito, ya que es la única célula presente en el cartílago articular, por lo que juega un papel fundamental en la enfermedad articular degenerativa.

CONCEPTO

La enfermedad articular degenerativa es la más común de las enfermedades articulares y se caracteriza por el desequilibrio entre la degradación de la matriz que se produce a causa de diversos estímulos y los mecanismos que tratan de repararla. Sin embargo, estos mecanismos de reparación son inadecuados, y se observa una síntesis de matriz defectuosa y la acumulación de colágeno, lo que da paso al desarrollo de la enfermedad.

Algunos sinónimos de la enfermedad articular degenerativa son osteoartrosis, OA, artrosis y artritis senil.

BASES ANATOMOFISIOLÓGICAS

El cartílago articular es un tejido muy especializado que impide el daño articular secundario a la carga mecánica generada por la carga y/o el movimiento, gracias a

que disminuye la fricción, es resistente a la tensión y a la compresión y se adapta a condiciones cambiantes. Los responsables de las mencionadas propiedades son principalmente el agua, la matriz extracelular y la única estirpe celular residente ahí, el condrocito. Entre el 60 y el 80% del peso está compuesto de agua. El cartílago articular necesita estar muy hidratado, ya que este es un factor primordial que le permite a la matriz cartilaginosa soportar cargas variables de peso.⁶

En la matriz extracelular hay tres tipos de moléculas:^{7,8}

1. **Moléculas de colágeno:** proporcionan resistencia a la distensión. El colágeno de tipo II es el que constituye la mayor parte de la fibrilla; el colágeno de tipo IX y el de tipo XI actúan como puentes de unión entre las mismas fibras, y el de tipo X organiza las fibrillas de manera que forma una red hexagonal tridimensional. Debido a que los tipos II, IX, X y XI se encuentran en cantidades importantes solo en la matriz cartilaginosa, se ha acordado llamarlos «colágenos condroespecíficos» (moléculas específicas del cartílago).
2. **Proteoglucanos (PG) y glucosaminoglucanos (GAG):** de ellos dependen la rigidez o la resistencia a la compresión del tejido y su capacidad para soportar las cargas. La matriz extracelular contiene tres tipos de GAG: hialuronano, condroitín sulfato y queratán sulfato. El condroitín sulfato y el queratán sulfato de la matriz cartilaginosa se unen a una proteína central para formar un monómero de PG. Cada molécula lineal de hialuronato se asocia con alrededor de 80 monómeros de PG, que están unidos al hialuronato por proteínas de enlace para formar grandes agregados de PG de hialuronato.⁵⁻⁷
3. **Proteínas no colágenas:** son proteínas estructurales que actúan sobre los condrocitos ayudándolos a anclarse a la matriz; por ejemplo, la ancorina CII, la tenascina y la fibronectina.⁶

El único tipo celular presente en el cartílago es el condrocito articular, célula responsable de realizar la síntesis

767

y la degradación de los diferentes componentes de la matriz^{1-3,5} (fig. 68-1).

Para que el condrocito articular pueda realizar sus funciones de síntesis y degradación necesita mantenerse nutrido y oxigenado en condiciones especiales.

El cartílago articular es un tejido avascular, por lo tanto, el condrocito debe cubrir sus necesidades de distintas maneras. La difusión a través de la membrana sinovial es la principal forma de llevar nutrientes al condrocito.⁶

La membrana sinovial es un tejido que forma parte de la articulación y se encuentra rodeada de líquido sinovial, que es el líquido normal del interior de una articulación diartrodial y es responsable de proporcionar lubricación y nutrientes al cartílago adyacente.^{1,7}

En condiciones normales, el líquido sinovial es producto de un ultrafiltrado del plasma, en el cual se encuentran electrolitos y proteínas provenientes del filtrado.²

Esta difusión se puede llevar a cabo gracias a los movimientos de la articulación que hacen que el agua se mueva a zonas de menor presión y, por ende, arrastre consigo los nutrientes. También, al desplazarse el agua, muchos nutrientes pueden almacenarse en la matriz extracelular haciendo un gradiente de nutrientes a favor, para después hacer paso hacia el condrocito. Sin embargo, el estado normal del cartílago articular es la hipoxia relativa, ya que las bajas concentraciones de oxígeno son fundamentales para la condrogénesis y la homeostasis del condrocito.²⁻⁵

El tejido articular tiene que ser sometido a carga mecánica para que este responda regulando la síntesis de matriz; cuando la carga mecánica está ausente, el tejido se adelgaza y pierde sus características funcionales. La carga mecánica tiene efectos de tipo mecánico (dinámico) y de tipo estático. Los de tipo dinámico incluyen los cambios en la presión hidrostática, generados por la

disminución de la cantidad de agua presente en el tejido inducida por la carga, y la deformación del cartílago, consecuencia directa de los cambios de presión mecánica, los cuales pueden inducir cambios en la tensión de la membrana del condrocito. Desde el punto de vista estático, el movimiento de agua genera cambios en la osmolaridad local.¹ Estos cambios se dan gracias a que los PG tienen una elevada densidad de cargas negativas gracias a la sulfatación de sus cadenas de GAG, por lo que se hace retención de cationes y repulsión de aniones; esto provoca que algunos iones se mantengan fijos y no se muevan junto con el agua que se desplaza a causa de la presión mecánica ejercida durante el movimiento de la articulación, produciendo cambios en la osmolaridad que afectan a la homeostasis del condrocito.¹⁻⁵

La hiperosmolaridad externa produce hiperpolarización, mientras que la hipoosmolaridad provoca despolarización.³ Cuando el medio externo es hiperosmolar, el ion calcio activa canales de potasio de alta conductancia (BKca) activables por este ion, lo que provoca que el ion potasio salga del condrocito hiperpolarizándolo. Al contrario, cuando el medio externo es hipoosmolar, se activan unos canales llamados «SAC» (*stretch-activated channels*) que actúan haciendo permeable a la célula hacia cationes principalmente de sodio y logran despolarizarla.¹⁻⁶

Los cambios en la osmolaridad externa provocan el movimiento de agua libremente a través de canales llamados «acuaporina 1». Este movimiento de agua libre puede provocar un desequilibrio en el volumen celular alterando las funciones normales del condrocito, por esta razón existen mecanismos reguladores que intentan mantener su homeostasis. Estos mecanismos son el incremento regulador del volumen (IRV) y la disminución reguladora del volumen (DRV). Cuando el líquido extracelular es hipotónico, la tendencia es a que aumente el volumen celular por la entrada osmótica de

768

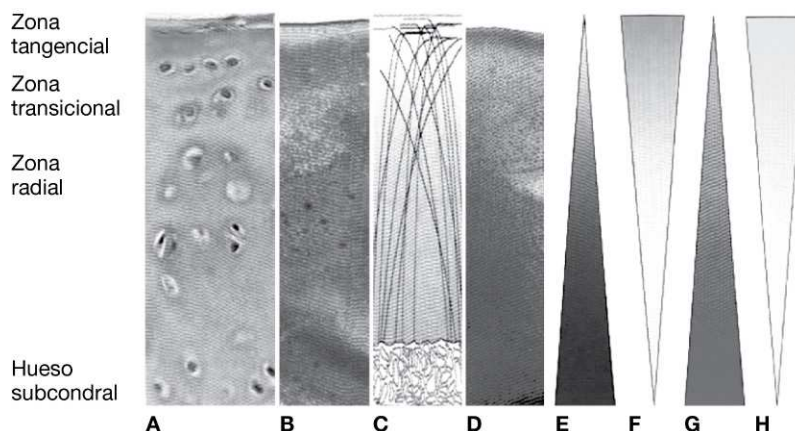


FIGURA 68-1

Estructura y principales características del cartílago articular. **A.** Forma y distribución de los condrocitos (tinción con hematoxilina y eosina). **B.** Contenido de colágeno. **C.** Forma, orientación y distribución de las fibras de colágeno. **D.** Contenido de proteoglicanos. **E.** Contenido de agua. **F.** Presión de oxígeno. **G.** Resistencia a la compresión. **H.** Resistencia tensil.

agua, pero la célula lo contrarresta mediante la salida de solutos osmóticamente activos como taurina y potasio, activando vías de transporte específicas y arrastrando agua al exterior (DRV); por otra parte, cuando el líquido extracelular es hipertónico, es de esperar que el agua salga de la célula debido a las fuerzas osmóticas, pero el condrocito impide esto importando solutos como el potasio, que arrastran agua de nuevo al interior causando entonces un IRV.⁶

El condrocito articular también posee mecanismos para el transporte de ácidos grasos, aminoácidos y ácido ascórbico, todos ellos influenciados de una u otra manera por cambios en la carga mecánica. El transporte de glucosa hacia el condrocito se da gracias a los transportadores de glucosa dependiente de insulina GLUT-1, 3 y 10; el GLUT-1 es el más usado, y son altamente sensibles a la carga mecánica y a la hipoxia. Conociendo ahora los mecanismos de transporte de membrana, podemos entender que este conocimiento es la base para la comprensión de la supervivencia del condrocito en un medio cambiante gracias a los estímulos de la carga mecánica.²⁻⁶

Como ya habíamos mencionado anteriormente, para que el cartílago articular pueda mantener sus propiedades en perfecto funcionamiento, el condrocito necesita realizar sus funciones de síntesis y degradación de la matriz extracelular; pero no simplemente mantener las funciones, sino lograr un equilibrio entre los productos que sintetiza y su degradación.¹⁻⁹

El cartílago posee una serie de metaloproteinasas de la matriz (MMP, *matrix metalloproteinases*), como la estromelina, la colagenasa y la gelatinasa, que pueden descomponer todos los componentes de la matriz extracelular a pH neutro. Cada una de estas enzimas es secretada por los condrocitos.⁸ La MMP-1, la MMP-8 y la MMP-13 convierten a las fibras de colágeno en fragmentos que son sustratos para las gelatinasas y, posteriormente, estas se encargarán de degradarlos. El catabolismo de los PG y las proteínas de unión se hace principalmente gracias a las agreganasas. Al parecer, el cartílago tiene que pasar por una serie de pasos antes de llevarse a cabo el proceso de degradación de la matriz. Primero, la interleucina 1 (IL-1) es producida por los mononucleares y es sintetizada por los condrocitos; después, esta citocina estimula la producción y la secreción de las MMP, pero, además de su acción catabólica, tiene acción inhibitoria sobre la síntesis de PG, por lo cual inhibe también su reparación.¹⁻⁵

La IL-1 estimula el condrocito a producir MMP, las cuales generan degradación de la matriz; asimismo, la IL-1 inhibe la síntesis de PG.

El equilibrio del sistema descansa en los inhibidores de las enzimas que degradan a la matriz, por ejemplo, el inhibidor hístico de las metaloproteínas (TIMP, *tissue inhibitor of metalloproteinase*), que es sintetizado por el mismo condrocito y limita la actividad degradante de las MMP. Si el TIMP se destruye o sus cantidades son insuficientes con respecto a las enzimas activas, estas actuarán

libremente sobre los sustratos de la matriz. Por otro lado, también existen factores endocrinos e inflamatorios que actúan en el equilibrio de este sistema.³⁻⁹

El factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) y el factor de crecimiento transformante β (TGF- β) modulan las vías catabólica y anabólica del metabolismo del condrocito participando en la supervivencia del condrocito e induciéndolo a sintetizar matriz extracelular y, al mismo tiempo, contrarrestando los efectos dañinos de sustancias proinflamatorias como la IL-1.¹⁰

Aunque la inflamación desencadena el catabolismo del cartílago, algunas sustancias como la prostaglandina E (PGE) en dosis bajas tienen efectos estimulantes de la síntesis de cartílago. El óxido nítrico (NO) tiene el mismo comportamiento, en bajas concentraciones es inhibidor de las MMP y estimulante de la síntesis de PG, pero, en altas concentraciones, como las inducidas por citocinas proinflamatorias, activa las MMP, aumenta la producción de radicales libres, induce apoptosis de condrocitos por alteración del potencial mitocondrial y altera la homeostasis iónica.⁶

FISIOPATOLOGÍA

La OA, o artrosis, es una patología degenerativa de las articulaciones que se caracteriza por la degradación del cartílago articular hialino.⁹ La degeneración articular es un proceso multifactorial en el que eventos mecánicos y bioquímicos conducen a la desestabilización del equilibrio normal entre la síntesis y la degradación del cartílago articular, lo que favorece el catabolismo y conduce a la destrucción del cartílago articular. Algunas estructuras como la membrana sinovial y el hueso subcondral se encuentran involucradas y muchos factores contribuyen directa o indirectamente a la degeneración de la articulación.¹⁰

En la artrosis idiopática (primaria), la forma más frecuente de esta enfermedad, no existen factores predisponentes obvios. La artrosis secundaria es anatomopatológicamente indistinguible de la idiopática, pero se puede atribuir a una causa subyacente^{4,5} (cuadro 68-1).

Factores de riesgo

Podemos dividir los factores de riesgo que existen en la enfermedad en dos grandes tipos: los factores que ya sea por genética u otras circunstancias no se pueden modificar, y los factores que de alguna manera forman parte de la vida cotidiana y, por lo tanto, se pueden modificar cambiando el estilo de vida.

FACTORES DE RIESGO NO MODIFICABLES¹⁻¹¹

- **Factores genéticos:** los análisis de asociación han permitido identificar varios genes potenciales que codifican proteínas estructurales de la matriz extracelular del cartílago y el hueso, y que participan en la regulación de la densidad ósea. Las mutaciones

CUADRO 68-1 CLASIFICACIÓN DE LA OSTEOARTRITIS

Idiopática o primaria

Localizada:

- Manos
- Pies
- Rodilla
- Cadera
- Columna vertebral

Generalizada:

- Tres o más áreas de las mencionadas anteriormente (criterios de Kellgren-Moore)

Secundaria

Traumatismos:

- Agudos
- Crónicos (laborales o deportivos)

Congénita:

- Localizada (p. ej., síndrome de Legg-Calvé-Perthes)
- Factores mecánicos: piernas de longitud desigual, síndrome de hiper movilidad
- Displasias: ósea, espondiloepifisaria

Metabólica:

- Alcaptonuria
- Enfermedad de Gaucher

- Enfermedad de Wilson
- Hemocromatosis

Endocrina:

- Acromegalia
- Obesidad
- Diabetes mellitus
- Hipertiroidismo
- Hipotiroidismo

Enfermedad por depósito de cristales:

- Urato
- Pirofosfato cálcico
- Apatita e hidroxiapatita

Otras enfermedades reumáticas:

- Artritis reumatoide

Neuropática:

- Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth

Otras:

- Congelación
- Hemoglobinopatías
- Enfermedad de Caisson

770

de los genes *COL2A1*, por ejemplo, se acompañan de fenotipos clínicos que van desde una displasia espondiloepifisaria leve hasta una artrosis generalizada agresiva.^{4,5}

- **Edad:** la edad es el factor de riesgo más importante en la artrosis. Probablemente este factor conlleva cambios anatómicos, bioquímicos y estructurales que favorecen la degradación del cartílago articular.^{1-6,8-11}
- **Sexo:** hay mayor incidencia en las mujeres mayores de 50 años, pero hasta ahora se desconoce la causa.^{1-6,8-11}
- **Raza:** en EE. UU., las mujeres afroamericanas presentan OA de rodilla con mayor frecuencia que las mujeres de raza caucásica.¹⁻⁶

FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES

- **Obesidad:** en el obeso, es frecuente encontrar OA en las articulaciones que soportan el peso del cuerpo, ya que se altera su biomecánica y se soportan grandes tensiones por encima de la resistencia normal de los tejidos. Cuando existe una mala estructuración articular previa, la obesidad acelera la evolución de la OA y la agrava.^{1-6,8-11}
- **Factores laborales:** las actividades profesionales, como las que llevan a cabo los operarios de martillos neumáticos y de molinos de algodón, los estibadores y los mineros del carbón, pueden causar OA de las articulaciones que se utilizan más repetidamente.⁸⁻¹¹
- **Actividad física:** las personas que realizan actividad física de alto rendimiento pueden desarrollar el pro-

ceso artrósico más rápidamente debido al impacto que ejerce el mismo movimiento durante el ejercicio en la articulación.^{1-6,8-12}

- **Nutrición:** las vitaminas C, D, E, A, B, y los minerales como el zinc, el selenio y el boro tienen un papel protector en la incidencia y la progresión de la enfermedad.⁸⁻¹⁶

Cargas mecánicas en la osteoartritis

Ya hemos hablado de que la carga mecánica es un importante factor para el desarrollo de la enfermedad, ya que estas cargas mecánicas de alta frecuencia e intensidad, como vemos en determinadas profesiones o en la obesidad, ocasionan la aparición de la enfermedad.¹²

¿Cuál es el mecanismo por el cual se da el desgaste de la articulación debido a la carga mecánica? La hipótesis más aceptada es que determinados estímulos suprafisiológicos en exceso actuarían a través de mecanotransductores, de los cuales el mejor conocido es la integrina $\alpha\beta$. Estos mecanotransductores estimularían una cascada intracelular de segundos mensajeros, entre los que cabe destacar el sistema MAP-quinasas. Estas, a su vez, inducirían la translocación del factor nuclear κB (NF- κB , que, una vez en el interior del núcleo, favorecería la síntesis de NO, PGE_2 , MMP, citocinas y ciclooxigenasa 2 (COX-2), que constituyen el conjunto de mediadores proinflamatorios con efecto deletéreo sobre el cartílago.¹¹ Sabemos que el cartílago hialino articular maduro es

avascular, y la nutrición de este tejido ocurre mediante difusión simple desde la membrana sinovial.⁹ Por eso, la falta de estímulo de los mecanotransductores, como en el ejemplo de las personas sedentarias, hace que se presenten articulaciones débiles, ya que no se realiza la difusión de nutrientes^{1-6,8-13} (fig. 68-2).

Es importante dejar claro que, al igual que el exceso de presiones sobre una articulación, la inmovilización de la misma lleva al desarrollo de la OA. Simplemente, es necesaria la correcta aplicación de presión sobre el cartílago para lograr su sobrevivencia. Además del factor mecánico, en los pacientes obesos se puede agregar un mecanismo que puede ocasionar el tejido graso para producir sustancias proinflamatorias que actuarán directamente sobre el cartílago acelerarán aún más la enfermedad. El tejido adiposo que se encuentra en la región subrotuliana tiene la capacidad de generar mayor cantidad de IL-6 y receptor soluble de la IL-6, de manera que esto es un indicio de cómo el tejido graso puede ser una fuente de elementos inflamatorios.^{2-6,8-11}

Además, el tejido adiposo produce adipocinas como la leptina. Esta tiene capacidad reguladora sobre elementos como las MMP-3, 9 y 13, la IL-1, el NO y los inhibidores de las proteasas, de manera que, al encontrarse elevada en el líquido sinovial, se produce un desequilibrio en la regulación que agrega un elemento más a la degradación del cartílago.¹³

Hueso subcondral en la osteoartritis

El hueso subcondral ayuda a dispersar las fuerzas que comprimen al cartílago y sirve de nutriente desde la microvascularización, aportando los nutrientes que necesitan las capas más profundas del cartílago. En las primeras semanas del proceso osteoartrosico, el hueso subcondral sufre cambios como la disminución de su densidad; más adelante en la evolución, el hueso subcondral se comporta de manera distinta y aumenta su condensación como una forma de adaptación por la

hiperpresión mecánica. Sin embargo, esta adaptación termina siendo perjudicial para el cartílago, ya que el aumento del remodelado del hueso impide la microvascularización y, por ende, el aporte de nutrientes, contribuyendo a su degradación.⁷

Los osteófitos marginales son estructuras de neoformación ósea que nacen en los bordes de la articulación afectada con OA, lo que se interpreta como un intento del hueso subcondral de incrementar la base de sustentación y de alguna manera limitar la lesión degenerativa que ocurre en el cartílago.^{2-6,8-12} Sin embargo, estos resultan más perjudiciales que benéficos.

Membrana sinovial en la osteoartritis

Independientemente de que la inflamación sinovial se refleja en muchos de los signos y síntomas de la OA, como la presencia de edema, la tumefacción, el calor y el enrojecimiento, existen diversos estudios que demuestran una posible relación entre la sinovitis y el proceso de cronificación y progresión del proceso artrosico.¹¹ La manera en que se puede relacionar la sinovitis con la OA es por medio de los microcristales y productos de la degradación del cartílago articular, que van a actuar como partículas antigénicas, generando así mediadores inflamatorios por parte de la membrana sinovial; estos, a su vez, van a ser reconocidos por el condrocito generando componentes catabólicos y provocando la síntesis de más mediadores, lo que da lugar a un círculo vicioso, que, al igual que otros factores, nos lleva a la destrucción del cartílago.^{2-6,8-11}

Se pueden depositar diferentes tipos de cristales en la membrana sinovial, pero los relacionados con la OA son los cristales de pirofosfato de calcio y de hidroxipatita.¹⁷

Inflamación en la osteoartritis

En condiciones normales, el condrocito mantiene un perfecto equilibrio entre la generación de enzimas para reemplazar las antiguas moléculas y sintetizar las nuevas.⁵ En condiciones patológicas, el condrocito responde a diversos estímulos con la producción de mediadores de la inflamación y enzimas, que alteran su metabolismo habitual.⁷ Los condrocitos tienen la capacidad de sintetizar mediadores de la inflamación como metaloproteasas, NO, prostaglandinas y leucotrienos, citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias, y factores de crecimiento.^{16,18}

METALOPROTEASAS

Como recordaremos, la destrucción de los componentes de la matriz está a cargo de enzimas proteolíticas llamadas «MMP». Su actividad está controlada por sus inhibidores (inhibidores de tejido de MMP [TIMP]). En el cartílago osteoartrosico existe desequilibrio entre la cantidad de TIMP y las MMP, y se produce deficiencia relativa de los inhibidores, lo que da paso a la destrucción descontrolada de la matriz del cartílago.⁹

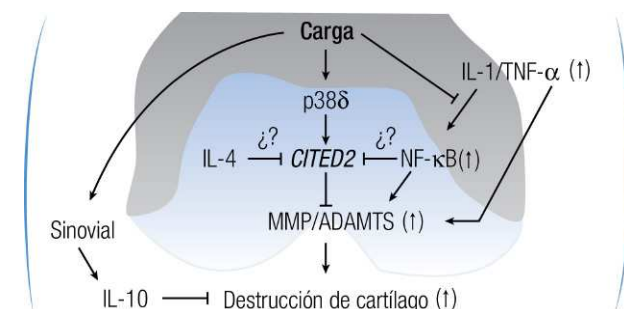


FIGURA 68-2

Rol crucial del gen *CITED2* (CBP/p300-interacting transactivator with ED-rich tail 2) en la hipótesis de la vía de la mecanotransducción en el mantenimiento de la integridad del cartílago articular mediante el equilibrio de eventos catabólicos y anabólicos, y en la reducción o prevención de la degradación del cartílago en articulaciones dañadas por osteoartritis mediante la supresión de redes proinflamatorias sin regular.

ÓXIDO NÍTRICO

El estrés oxidativo está muy vinculado a las patologías degenerativas en general, cuando este sistema es desbordado por la exagerada producción de los elementos oxidantes o por insuficiencia de las enzimas antioxidantes que se encargan de depurar las diferentes especies reactivas de oxígeno (ERO). Las ERO son radicales libres que tienen uno o más electrones inestables en su última órbita y son capaces de transmitirlos a cualquier otra molécula, reduciéndola y deteriorándola. Existen elementos reactivos derivados del nitrógeno, como el NO, el cual es generado por la NO sintetasa. Diferentes estudios demuestran que la producción excesiva de NO por los condrocitos, como respuesta al estímulo de diversos factores catabólicos como la IL-1 β , el TNF- α , la IL-17 y la IL-18, juega un papel importante en la perpetuación de la destrucción cartilaginosa en la OA. En el cartílago, el NO inhibe la síntesis de PG, colágeno y la proliferación de los condrocitos, e induce su apoptosis.^{2,8-18}

PROSTAGLANDINAS Y LEUCOTRIENOS

Los tejidos cartilaginosos de pacientes con OA liberan prostaglandinas, principalmente PGE₂, y actúan como un importante mediador de la inflamación. La COX es una enzima que es activada por la fosfolipasa A liberada por el ácido araquidónico y es responsable de la síntesis de prostaglandinas. Las PGE₂ pueden desempeñar un papel clave como s de la erosión del cartílago y del hueso yuxtaarticular al incrementar la actividad de las MMP de la matriz. Además, las PGE₂ estimulan la producción del factor de crecimiento endotelial vascular contribuyendo a los fenómenos de angiogénesis.^{2,4,5,9}

Como recordaremos, la hipoxia relativa es el estado normal del condrocito para que pueda realizar sus funciones de síntesis; si en el estado patológico tenemos un estado de normoxia a causa de la angiogénesis, obtendremos una disminución en la condrogénesis y en la síntesis de matriz extracelular, perdiendo la homeostasis del cartílago. Además, los leucotrienos inducen la producción de IL-1 β , aunque el mecanismo es desconocido.^{2,8-20}

CITOCINAS

En el cartílago articular las citocinas se han clasificado históricamente como catabólicas, anabólicas y moduladoras. En particular, las citocinas IL-1 β y TNF- α se constituyen como unos de los principales mediadores de la destrucción del cartílago. La IL-1 β estimula la expresión de proteasas, disminuye la síntesis de TIMP y suprime la síntesis de PG en los condrocitos. El TNF- α es una citocina de importante participación en la degradación de la matriz y la inflamación sinovial.^{2,8-20}

FACTORES DE CRECIMIENTO

Los más relevantes son el IGF y el TGF- β , que actúan de manera anabólica sobre el cartílago articular.

Aunque la expresión y la síntesis de IGF-1 están incrementadas en el cartílago OA, los condrocitos presentan

una hiporrespuesta a este factor.^{5,7} Esto se debe a que existe una resistencia al IGF-1, aparentemente por la expresión de inhibidores de la cascada de señalización proteína cinasa B/Akt, expresada por el condrocito en situaciones de estrés.^{3,5,10}

Apoptosis en la osteoartritis

Si el nivel de oxígeno en el cartílago aumenta y las condiciones se vuelven normóxicas, se va a producir el aumento de la síntesis de radicales libres. Si hay un aumento de radicales libres, estos van a activar las MMP y van a inducir la liberación de TNF- α e IL-1 β , que a su vez también activan otras sustancias proinflamatorias ampliando el problema. Los radicales libres causan una alteración del potencial transmembrana mitocondrial, reflejo de la disfunción mitocondrial y del daño de la maquinaria energética del condrocito, lo que finalmente desencadena los mecanismos apoptóticos celulares.^{3,5,10,17}

Manifestaciones clínicas de la osteoartritis

Todos los efectos mencionados relacionados con la fisiopatología de la OA han sido vistos de manera individual para lograr una mayor comprensión de la enfermedad, sin embargo, todos estos eventos ocurren de manera simultánea. Las principales manifestaciones clínicas asociadas a la OA son dolor articular, limitación de la movilidad, crepitación, e inflamación local o derrame sinovial.¹⁰

- **Dolor articular:** dado que el cartílago articular carece de inervación, el dolor articular de la artrosis debe tener su origen en otras estructuras. La causa del dolor en los pacientes con OA no es siempre la misma; en algunos, el origen del dolor puede deberse a la inflamación de la membrana sinovial ocasionada por fragmentos de cartílago y hueso desprendidos de la superficie que provocan fenómenos inflamatorios; en otros casos, el dolor se debe a la distensión de las terminaciones nerviosas del periostio que recubre los osteófitos, o a la hipertensión medular causada por la distorsión del flujo sanguíneo consecutiva al engrosamiento de las trabéculas subcondrales.^{4,5,8,11}
- **Limitación de la movilidad:** se debe a que hay rigidez en las estructuras de soporte articular, lo que impide el recorrido normal articular y, por ende, la movilidad.²⁻⁵
- **Cremitaciones:** están relacionadas con la pérdida de cartílago y la aparición de roces entre las carillas óseas de la articulación. Pueden deberse también ocasionalmente a la presencia de cuerpos libres intraarticulares.^{2-5,11}
- **Inflamación local:** los signos clásicos de la inflamación (dolor, eritema, edema y calor) pueden ser producidos por las acciones de las prostaglandinas al estimular la vasodilatación, incrementar la permeabilidad vascular y contribuir a la sensibilización al dolor, ya que, como sabemos, las prostaglandinas juegan un importante papel en los procesos destructivos de la enfermedad.^{2-5,8-18}

Diagnóstico

Aunque el diagnóstico es esencialmente clínico, los hallazgos radiológicos también pueden ser muy útiles para evaluar los cambios anatómicos, posibles complicaciones y el grado de avance de la enfermedad, pero no siempre se relacionan con el grado de sintomatología ni de disfunción articular. Por eso, aunque el 90% de las personas de más de 40 años tiene algunas alteraciones radiográficas propias de la artrosis en las articulaciones que soportan peso, solo el 30% de esas personas padece síntomas. Existen varios cuestionarios y escalas que nos permiten evaluar la gravedad de la enfermedad,⁸⁻¹⁰ por ejemplo:

- **Índice algofuncional de Lequesne:** se compone de cinco preguntas sobre el dolor, una sobre la distancia de marcha y cuatro sobre actividades de la vida diaria; es eficaz y tiene una moderada sensibilidad al cambio, es útil en la práctica clínica diaria.¹¹
- **Escala WOMAC (Western Ontario and McMaster's Universities Osteoarthritis Index) y otras relacionadas:** la escala WOMAC es un instrumento autoadministrado que consta de 24 ítems agrupados en tres subescalas: dolor (5), rigidez (2) y función (17); es el estándar actual para ensayos clínicos sobre artrosis.^{5,11,19}

Pruebas complementarias

En cuanto a las técnicas de imagen, podemos considerarlas como útiles para la evaluación de los cambios anatómicos del cartílago. El continuo avance en el desarrollo de diferentes técnicas de imagen como la radiografía, la ecografía y la resonancia magnética nuclear asegura un futuro prometedor para mejorar la evaluación de nuevos y existentes tratamientos para la artrosis.¹⁴ Los signos radiográficos de toda OA son el estrechamiento del espacio articular, la presencia de esclerosis subcondral, la subluxación, los quistes y los osteófitos.¹⁰ Se debe tener en cuenta que la presencia única de osteófitos en una radiografía sin otros signos puede ser a causa del envejecimiento y no exclusivamente por una OA. Existen escalas de gradación de la artrosis que permiten una valoración global y estandarizada de la artrosis de la rodilla mediante radiografía.^{14,17} Se divide en cuatro niveles:

- **Grado I:** dudoso pinzamiento del espacio articular y posiblemente presencia de osteófitos.
- **Grado II:** presencia de osteófitos y disminución del espacio articular.
- **Grado III:** osteófitos moderados, pinzamiento articular definido con leve esclerosis subcondral y posible desalineamiento articular.
- **Grado IV:** osteófitos notorios con importante pinzamiento articular, notable esclerosis subcondral y deformidad de los extremos óseos.

La ecografía es otra técnica de imagen, útil para visualizar la inflamación en la artrosis. Los tejidos de alrededor de la rodilla pueden presentar un aumento del riego sanguíneo en la enfermedad y puede valorarse utilizando la ecografía Doppler en color.¹⁴

La resonancia magnética nuclear es una técnica de imagen no ionizante, transeccional, que presenta un gran potencial para la evaluación de articulaciones artrósicas; aporta imágenes tridimensionales de alta resolución del cartílago, la membrana sinovial, el menisco y el hueso subcondral.¹⁴ Por esta razón es útil para evaluar la pérdida de cartílago.

No existen análisis de laboratorio que establezcan el diagnóstico de la artrosis, pero algunas pruebas ayudan a identificar las causas de la artrosis secundaria.^{4-6,8,20}

RESUMEN

El cartílago articular es un tipo de cartílago hialino que cubre las superficies articulares de los huesos en las articulaciones diartrodiales y que, en conjunto con el líquido sinovial, forma una interfase de baja fricción y elevada resiliencia, que permite los movimientos articulares de forma adecuada minimizando el estrés mecánico generado durante el movimiento articular.¹ Los responsables de las mencionadas propiedades son principalmente el agua, una matriz extracelular y la única estirpe celular residente ahí, el condrocito. En el cartílago, el condrocito articular es la célula responsable de realizar la síntesis y la degradación de los diferentes componentes de la matriz. Para que el condrocito articular pueda realizar sus funciones de síntesis y degradación necesita mantenerse nutrido y oxigenado en condiciones especiales. La difusión a través de la membrana sinovial es la principal forma de llevar nutrientes al condrocito.³ Sin embargo, el estado normal del cartílago articular es la hipoxia relativa, ya que las bajas concentraciones de oxígeno son fundamentales para la condrogénesis y la homeostasis del condrocito.

Para que el cartílago articular pueda mantener sus propiedades en perfecto funcionamiento, el condrocito necesita realizar sus funciones de síntesis y degradación de la matriz extracelular, pero no simplemente mantener las funciones, sino lograr un equilibrio entre los productos que sintetiza y su degradación.

La OA o enfermedad articular degenerativa es una enfermedad crónica que consiste en la insuficiencia de las articulaciones diartrodiales. La degeneración articular es un proceso multifactorial en el que eventos mecánicos y bioquímicos conducen a una desestabilización del equilibrio normal entre la síntesis y la degradación del cartílago articular, lo que favorece el catabolismo y conduce a la destrucción del cartílago articular.⁹ En condiciones patológicas, el condrocito responde a diversos estímulos con la producción de mediadores de la inflamación y enzimas, que alteran su metabolismo habitual.⁷

Entre los factores de riesgo más importantes de la enfermedad se encuentra la edad, probablemente porque conlleva cambios anatómicos, bioquímicos y estructurales que favorecen la degradación del cartílago articular.⁶ La obesidad también es un factor importante, ya que en las articulaciones que soportan el peso se altera su

biomecánica y soportan grandes tensiones por encima de la resistencia normal de los tejidos, lo que lleva a la degradación del cartílago y, por consiguiente, al desarrollo de la enfermedad.

Las principales manifestaciones clínicas asociadas a la osteoartritis son dolor articular, limitación de la movilidad, crepitación, e inflamación local o derrame sinovial.⁹

El diagnóstico de la artrosis puede hacerse mediante una evaluación de los datos clínicos, o bien por técnicas de imagen. El continuo avance en el desarrollo de diferentes técnicas de imagen como la radiografía, la ecografía y la resonancia magnética nuclear aseguran un futuro prometededor para mejorar la evaluación de nuevos y existentes tratamientos para la artrosis.¹⁴

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un varón de 66 años con antecedentes personales de EPOC grave con hiperreactividad bronquial y bullas enfisematosas en ambos vértices pulmonares, en tratamiento con oxígeno domiciliario (15 h al día) junto con broncodilatadores, diuréticos y corticoides (prednisona, 10 mg) en días alternos. El paciente había tenido varios ingresos hospitalarios por reagudizaciones de la EPOC.

Desde comienzos del año 2008 venía refiriendo dolor en la región lumbar central y en ambas caderas con la deambulación. Por este motivo, fue atendido en la consulta de reumatología y rehabilitación. Se realizaron exploraciones complementarias que incluyeron una radiografía de pelvis y una tomografía computarizada lumbosacra que mostraron espondilólisis con espondilolistesis en L5 y artrosis de cadera, respectivamente, procesos a los que se atribuyeron los síntomas.

Seis meses después de los controles, el paciente acudió a la consulta de medicina física y rehabilitación en silla de ruedas con imposibilidad para ponerse en bipedestación y refiriendo mucho dolor en ambas caderas. Por este motivo, se solicitaron nuevos estudios de imagen y de laboratorio.

En la radiografía de pelvis se observó la destrucción de ambas cabezas femorales y de los acetábulos.

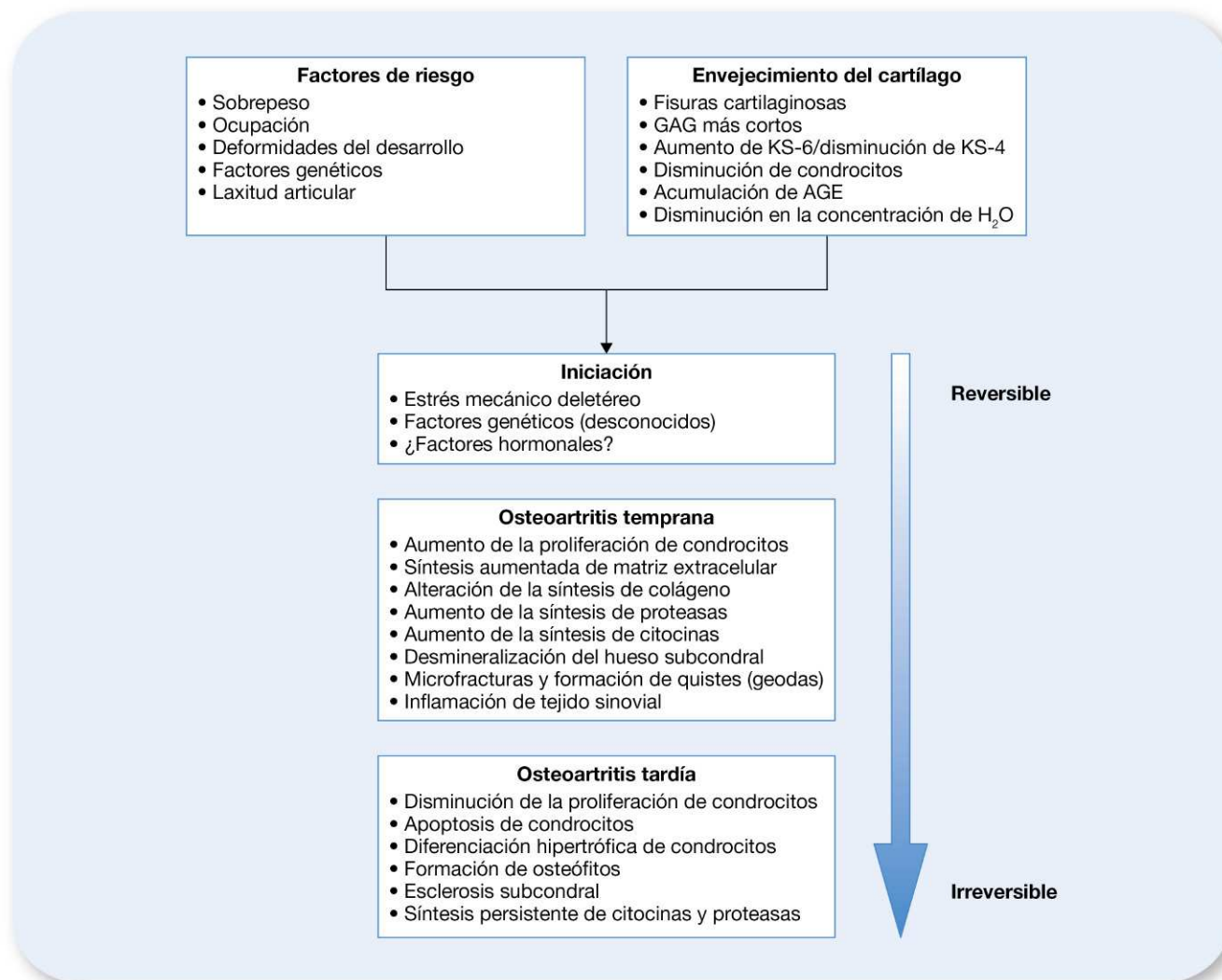
En la analítica de sangre los hallazgos más destacables fueron los siguientes: leucocitos, $9,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ (neutrófilos, 48,4%); hemoglobina, 12 mg/dl; hematocrito, 36%; plaquetas, $355 \times 10^3/\text{mm}^3$; velocidad de sedimentación globular, 32 mm/h; glucosa, 86 mg/dl;

urea, 44 mg/dl; creatinina, 0,88 mg/dl; colesterol, 190 mg/dl; triglicéridos, 116 mg/dl; fósforo, 4,2 mg/dl; calcio total, 9,5 mg/dl; actividad de protrombina, 106%; cociente normalizado internacional, 0,97; ratio tromboplastina, 1,1; proteína C, 1,22; proteína S, 0,73; antitrombina III, 0,99 U/l.

Los anticuerpos antinucleares, los anticuerpos antifosfolípidicos y el factor reumatoide fueron negativos, así como la serología para el virus de las hepatitis B y C, y para el VIH.

El paciente fue sometido a una intervención quirúrgica para un recambio articular. En el líquido sinovial no se observaron cristales y los cultivos para bacterias y hongos fueron negativos. Los estudios anatomopatológicos del hueso extraído y del tejido sinovial mostraron enfermedad articular degenerativa severa, necrosis avascular ósea e inflamación crónica sinovial.

Se colocaron prótesis en ambas caderas. El paciente evolucionó sin complicaciones y recibió posteriormente tratamiento rehabilitador basado en el control del dolor, la recuperación del equilibrio articular de ambas caderas, la mejora del equilibrio muscular con ejercicios isotónicos e isométricos de cuádriceps y musculatura glútea, la reeducación de las transferencias y el inicio precoz de la marcha. Tras el tratamiento quirúrgico y rehabilitador, el paciente mejoró notablemente hasta que desaparecieron prácticamente las molestias, mantiene un equilibrio articular adecuado de las articulaciones con prótesis y deambula con ayuda de bastones con pocas restricciones.

**MAPA CONCEPTUAL**

Modelo hipotético para la iniciación y la perpetuación de la osteoartritis. La acumulación de factores de riesgo en el cartílago envejecido desencadena el inicio del proceso osteoartítico. AGE, productos finales de la glucosilación avanzada; GAG, glucosaminoglucanos; KS, queratán sulfato.

Bibliografía

1. Sánchez J. Fisiología del condrocito articular. *Rev Colomb Reumatol* 2008;5(1):21-33.
2. Riera H, Quintero M. Etiopatogenia de la osteoartritis. En: Molina J, Molina FJ, eds. *Reumatología*. 7.ª ed. Medellín: Editorial CIB; 2012. p. 777-86.
3. Berenbaum F. Osteoarthritis b: Pathology and Pathogenesis. En: Klippel JH. *Primer on Rheumatic Diseases*. 13.ª ed. Nueva York: Springer; 2008. 229-34.
4. Law K, Lipson A. *Rheumatology Board Review*. Nueva Jersey: Wiley Blackwell; 2014.
5. Kalunian KC, Ritter S. Pathogenesis of osteoarthritis. UpToDate; 2015. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-osteoarthritis> [consultado en marzo de 2015].
6. Sánchez NJC, López ZDF. Fisiopatología celular de la osteoartritis: el condrocito celular como protagonista. *IATREIA* 2011;24(2):67-178.
7. Ross MH, Pawlina W, eds. *Histología texto y atlas color con biología celular y molecular*. 5.ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2007.
8. Felson DT. Osteoarthritis. En: Fauci AS. *Harrison's Rheumatology*. 4.ª ed. Nueva York: McGraw-Hill; 2017. p. 234-44.
9. López M, Carames B, Cillero B, Blanco F. Fisiopatología de la artrosis: ¿cuál es la actualidad? *Rev Esp Reumatol* 2004;3(6):379-93.
10. Mendoza-Castaño S, Noa-Puig M, Más-Ferreiro R, Valle-Clara M. Osteoartritis. Fisiopatología y tratamiento. *Revista CENIC Ciencias Biológicas* 2011;42(2):81-8.
11. Largo R, Herrero-Beaumont C. Artrosis, etiopatogenia, epidemiología y clasificación. En: Alperi López M, ed. *Manual SER de las enfermedades reumáticas*. 6.ª ed. Madrid: Elsevier-SER; 2014. p. 465-70.
12. González F, Mustafá O, Antezana A. Alteraciones Biomecánicas Articulares en la Obesidad. *Gaceta Médica Boliviana* 2011; 34(1):52-6.
13. Sanghi D, Avasthi S, Srivastava RN, Singh A. Nutritional Factors and Osteoarthritis: A review article. *Internet Journal of Medical Update* 2009;4(1):42-53.
14. Gold G. Técnicas de imagen en la artrosis. *Condroprotección* 2008;6-7.
15. Amao E, Bayón M, Nieto J, García E. Artrosis rápidamente destructiva de cadera: a propósito de un caso. *Reumatol Clin* 2010;7(1):56-8.
16. López M, Vaamonde C, Caramés B, Lires M, Cillero B, Blanco F. Evidencia de mecanismos inflamatorios en la osteoartritis. *Reumatol Clin* 2007;3:23-7.
17. Altman R. Fisiopatología de la Artrosis y la Sinovitis. *Condroprotección* 2008;4-5.
18. Abrahamson S. La inflamación en la Artrosis. *Condroprotección* 2008;10-1.
19. Hassanali S. Osteoarthritis: a look at pathophysiology and approach to new treatments: a review. *East African Orthopaedic J* 2011;5:51-7.
20. Chevalier X. Physiopathologie de l'arthrose. *Apareil locomoteur* 2008;1.10[14-003-C-10].

Artropatías por cristales

Raul A. Uribe Olivares

INTRODUCCIÓN

La gota es una de las primeras enfermedades conocidas en la historia de la medicina. Las primeras observaciones sobre ella fueron hechas por los egipcios en el 2640 a. de C., en ellas reconocían la podagra, que comprometía las primeras articulaciones metatarsofalángicas. Posteriormente, Hipócrates la describió en sus aforismos y Galeno asoció la gota con la glotonería y el alcoholismo.¹⁻⁵

La gota se define como un trastorno del metabolismo que se caracteriza por un estado crónico de hiperuricemia ($> 6,8$ mg/dl, o > 360 mmol) en el cual se sobrepasan los niveles fisiológicos y ocurren sobresaturación y precipitación, con la consecuente formación de cristales de urato monosódico (UMS). Estos cristales, tanto micro- como macroscópicos, se depositan en tejidos blandos y líquido sinovial despertando cuadros intensos y agudos de inflamación tanto articular como periarticular. También existen otro tipo de cristales que se han identificado como causante de artritis, entre los que destacan los cristales de pirofosfato de calcio (PFC), de hidroxipatita (HA), de oxalato de calcio (OxCa) y de colesterol, que en conjunto se conocen como «pseudogota»^{1,6} (v. figs. 69-4 y 69-6).

CONCEPTO

Al hablar sobre artropatías por cristales, se hace referencia al depósito anormal de microcristales en las superficies articulares que desencadena lesiones articulares focales e intensa inflamación local.^{1,3,7,8} Diversas investigaciones han confirmado la participación de las distintas clases de microcristales. A pesar de las diferencias de los cristales en su morfología, su composición química y sus propiedades físicas, las manifestaciones clínicas consecutivas al depósito de UMS, PFC, HA y OxCa pueden resultar indistinguibles. Se ha sugerido que el término genérico «gota» se utilice para referirse exclusivamente a la artritis inducida por cristales de UMS, y «pseudogota», para todas las artritis inducidas por cristales (PFC, HA, OxCa). Esta idea subraya una vez más la identidad de las manifestaciones clínicas de estas entidades y la necesidad de analizar el líquido sinovial para poder distinguir la clase de cristal que está realmente implicado.^{1,3,8}

BASES ANATOMOFISIOLÓGICAS

Ciclo metabólico del ácido úrico

El ácido úrico es formado a partir de los nucleótidos de purina, a través de compuestos intermediarios como la xantina, la hipoxantina y la guanina. Las purinas son compuestos orgánicos que se derivan de la ingesta (dieta) o de la síntesis *de novo*; estas se convierten en nucleótidos de hipoxantina, que por acción de la enzima xantina oxidasa (XO) pasa a xantina para finalmente originar ácido úrico, principalmente en el hígado. Durante el proceso evolutivo del hombre, desaparece la enzima uricasa (urato oxidasa), la cual convierte el ácido úrico, insoluble, en alantoína, soluble, y dióxido de carbono. El 98% del ácido úrico se encuentra en la forma ionizada de urato, y, debido a la alta concentración de sodio en el compartimento extracelular, el urato se presenta principalmente en forma de UMS^{1,3,7} (fig. 69-1).

Dos terceras partes del ácido úrico disponible son excretadas por el riñón y el resto por la vía biliar. Se conocen por lo menos cuatro etapas antes de su excreción final por el sistema renal: 1) etapa de filtración glomerular, en la que el ácido úrico es completamente filtrado; 2) reabsorción, que se efectúa en los túbulos proximales, por transporte activo; 3) secreción tubular distal por transporte activo, y 4) fase de reabsorción postsecretora, en la que una parte del ácido úrico es reabsorbido.⁷

El ácido úrico se filtra casi en su totalidad (98%) en el túbulo contorneado proximal (TCP) por medio de un cotransportador llamado «URAT1», seguido por la secreción del 50% del TCP en la segunda porción, con reabsorción posterior del 30 al 40%, resultando finalmente del 10 al 20% de la excreción renal.^{1,7}

Las purinas dietéticas aportan el 10% de la carga de ácido úrico, mientras que el metabolismo de los ácidos nucleicos de los tejidos contribuye con el 70%, y el porcentaje restante depende de la eliminación de ácido úrico. El tracto gastrointestinal excreta el 33% del ácido úrico, y el 66% restante se elimina por el riñón; esto quiere decir que las dos terceras partes de la producción de ácido úrico se excretan por la orina (300-600 mg), y el tercio

777

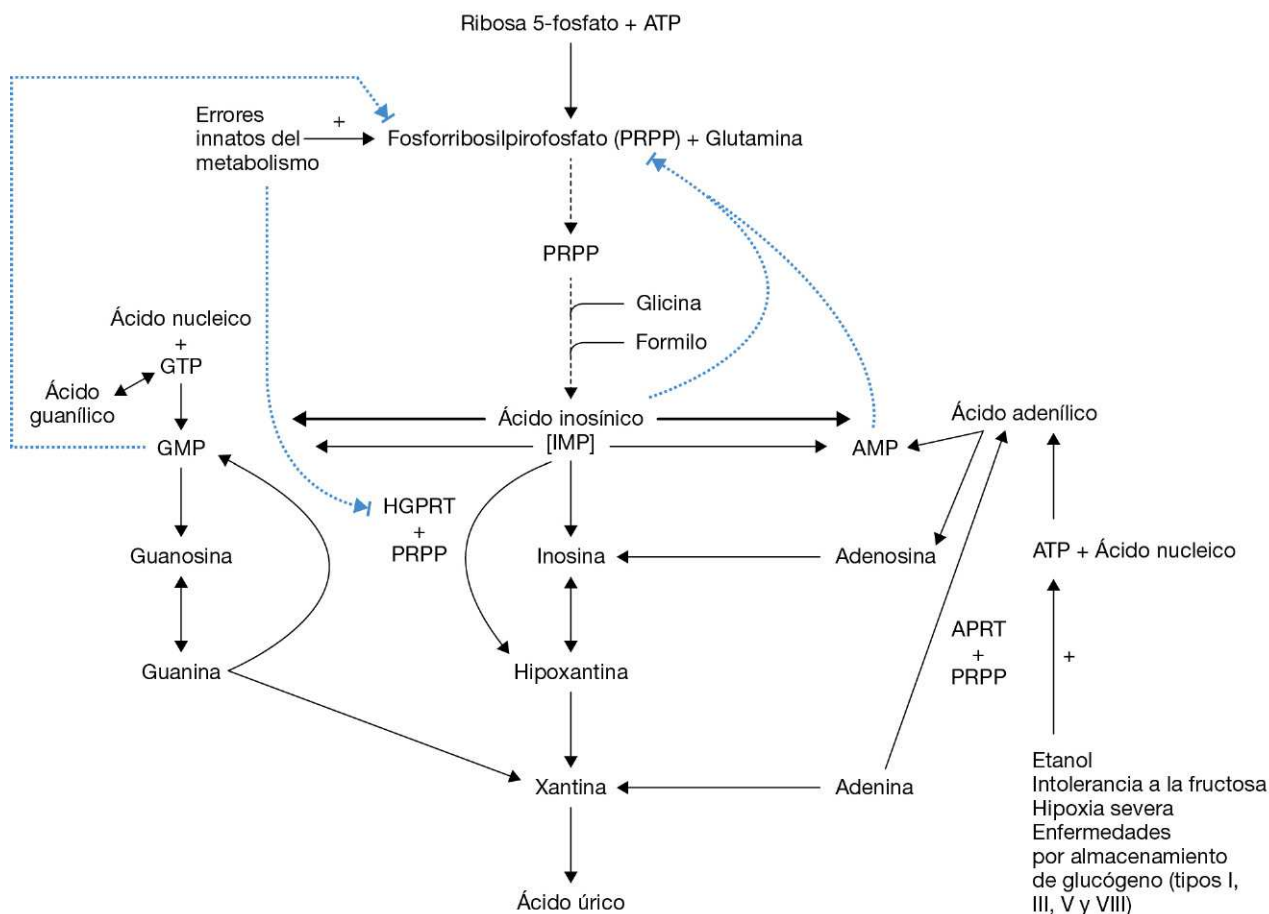


FIGURA 69-1

Mecanismos reguladores de la producción de ácido úrico en el metabolismo de las purinas.

restante, por el tubo digestivo, donde es destruido por la oxidación bacteriana.^{1,3,7}

Xantina óxido-reductasa

Esta enzima se descubrió en la leche y desde un principio se pensó que podría participar activamente en la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO). Existen dos formas que son convertibles entre sí, la XO y la xantina deshidrogenasa (XDH). La XO reduce el oxígeno molecular, mientras que la XDH reduce tanto el oxígeno como el nicotinamida adenina dinucleótido (NAD^+) y tiene gran afinidad por el segundo sustrato. Además, la XDH es más abundante *in vivo* y puede ser convertida en XO de forma irreversible por una variedad de enzimas tales como la tripsina, la quimotripsina y la pancreatina. El hígado y el intestino delgado son las mayores fuentes de XO, pero actualmente existe evidencia de que tanto el corazón como el endotelio vascular expresan XO. La principal acción enzimática de la XO es la conversión catalítica consecutiva de hipoxantina en xantina y luego desde xantina en ácido úrico. Paralelamente, como subproductos de estas reacciones se forman potentes ERO,

moléculas que poseen alta reactividad con otros sustratos, tales como el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y el anión superóxido ($\text{O}_2^{\cdot -}$)^{9,10} (v. fig. 69-1).

FISIOPATOLOGÍA

Gota por cristales de urato monosódico

El hombre es el único mamífero que sufre hiperuricemia y gota de modo espontáneo, porque solo el ser humano carece de uricasa, la enzima responsable de la degradación del ácido úrico en otros mamíferos. Este hecho, combinado con una elevada tasa de reabsorción del urato filtrado, predispone al ser humano a la hiperuricemia y a la gota, que es el destino final común de un grupo de trastornos que producen hiperuricemia. Es fundamental conocer el metabolismo de las purinas para entender la relación entre la hiperuricemia y la gota.¹¹

La gota es un tipo de artritis inflamatoria iniciada por la cristalización de ácido úrico dentro de las articulaciones. La gota aguda es típicamente intermitente y constituye uno de los trastornos más dolorosos experimentados por los humanos. La gota tofácea crónica generalmente

se desarrolla años después de la gota intermitente aguda, aunque los tofos ocasionalmente pueden ser parte de la presentación inicial. Los cristales de UMS tienen forma de aguja y, cuando se observan en el microscopio de luz polarizada, muestran birrefringencia negativa y con frecuencia se encuentran fagocitados dentro de un macrófago o neutrófilo, lo que les da una apariencia similar a la del planeta Saturno (figs. 69-2 y 69-3).

La hiperuricemia puede ser perjudicial en los humanos. Se ha demostrado que tiene un papel en la fisiopatología de la gota y la nefrolitiasis, además de que también está implicada en la hipertensión y en otros trastornos cardiovasculares.¹¹⁻¹⁴ El descenso de filtración y excreción de ácido úrico es responsable de la mayoría de los casos

de gota primaria. En la síntesis de purinas hay dos vías: 1) la vía *de novo*, en la que se sintetizan purinas a partir de precursores no purínicos, y 2) la vía de rescate con recaptura de las bases de purina libres procedentes de la degradación de ácidos nucleicos de origen endógeno o exógeno. La enzima hipoxantina guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT) participa en la vía de rescate; la deficiencia de esta enzima aumenta la síntesis de nucleótidos de purina por la vía *de novo* y así aumenta la producción de ácido úrico (v. fig. 69-1).

La **hiperuricemia** se define como la concentración de urato en el plasma superior a lo normal, por encima de la cual se supera el punto de saturación del urato y puede producirse la formación de cristales de UMS. Este punto de corte, cercano a 6,8 o 6,9 mg/dl, se ha situado en la práctica clínica en 7 mg/dl, y se detecta por medios enzimáticos.¹⁵ La hiperuricemia puede estar ocasionada por dos mecanismos básicos:

1. Síntesis acelerada.
2. Disminución de su excreción (más frecuente).

Al hablar sobre la síntesis acelerada existen defectos enzimáticos en dos enzimas, en el primer caso se da un aumento de la función de la enzima fosforribosilpirifosfato sintetasa, que acelera la síntesis de urea *de novo*; y la HGPRT con sus dos variantes: el síndrome de Lesch-Nyhan, con deficiencia total, y el síndrome de Kelley-Seegmiller, con deficiencia parcial. Al ser una enzima que recicla las purinas, en su ausencia, las purinas se desvían hacia la síntesis de ácido úrico, causando su elevación. Existen otras causas de aumento en la producción de ácido úrico no asociadas a trastornos genéticos, como aquellas patologías en las que la destrucción celular se encuentra aumentada, como en el síndrome de lisis tumoral y enfermedades mielo- y linfoproliferativas.¹¹

Estudios recientes en el genoma humano han demostrado que los genes implicados en los niveles de ácido úrico y en la predisposición a padecer gota son genes que se encuentran involucrados en la regulación de la excreción renal del ácido úrico más que en el aumento de la producción endógena de ácido úrico. El primero identificado fue el *SLC22A12*, que codifica el transportador URAT1; se menciona que polimorfismos en este gen se asocian a hiperuricemia y disminución de la excreción de ácido úrico. Llama la atención que en diferentes estudios se ha observado que el URAT1 tiene mínimos cambios en el metabolismo de los uratos. En un reciente metaanálisis se estima que el gen *SLC22A12* solo contribuyó en el 0,13% en la variación de los niveles séricos de ácido úrico. Otros genes implicados son el *SLC2A9*, el cual tiene mayor influencia en la variación de los niveles en la sangre de ácido úrico que el transportador URAT1, el *ABCG2* y el *SLC17A1*, que fueron asociados con hiperuricemia en el estudio Framingham.¹⁶

La hiperuricemia es un factor predisponente necesario para la gota, pero la mayoría de los pacientes hiperuricémicos nunca desarrollan gota. Existen diferencias

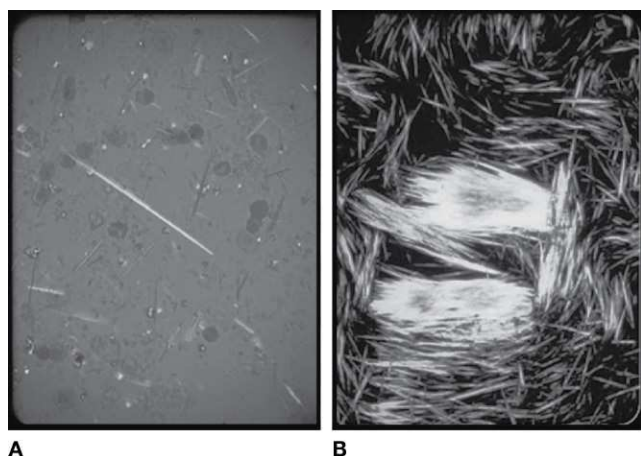


FIGURA 69-2

Examen bajo microscopía polarizada del líquido sinovial de un paciente con gota aguda. **A.** Característica birrefringencia negativa de los cristales. **B.** Grandes acúmulos de cristales.

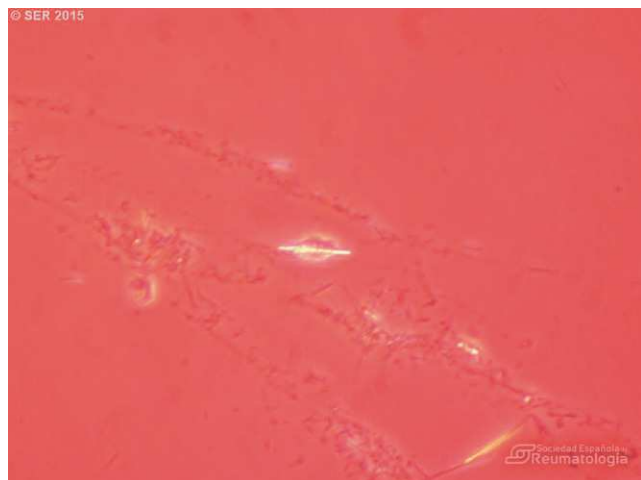


FIGURA 69-3

Examen microscópico de líquido sinovial en el que se observa una célula que ha fagocitado un cristal de urato monosódico con la consecuente apariencia de «Saturno». (Tomado del fondo de imágenes de la Sociedad Española de Reumatología. Autor: Dr. Fernando Pérez-Ruiz.)

individuales en la formación de cristales y/o en la respuesta inflamatoria a dichos cristales. Muchos factores contribuyen a la conversión de hiperuricemia asintomática en gota primaria, como los siguientes:

- La edad de la persona y la duración de la hiperuricemia. La gota aparece, por lo general, después de 15-30 años de hiperuricemia.
- El género, con mayor prevalencia en el sexo masculino en comparación con el femenino, debido al nivel de estrógenos, que juega un papel importante disminuyendo la expresión de los receptores URAT1, los cuales participan en la reabsorción de ácido úrico en los túbulos proximales. Esto ha sido comprobado al observar un incremento en los casos comunicados de gota en pacientes menopáusicas en las que los niveles de estrógenos han descendido, con la consecuente disminución de los receptores ya mencionados.
- Predisposición genética. Además de las anomalías de la HGPRT ligadas al cromosoma X, la gota primaria tiene un patrón hereditario multifactorial y se acumula en ciertas familias, por eso fue conocida como «enfermedad de Reyes».¹⁶
- Las dietas ricas en purinas (cuadro 69-1), fructosa (acelera el catabolismo de los nucleótidos de adenosina) y alcohol (cerveza y vinos espirituosos) juegan un papel importante en el incremento del ácido úrico.

co. Entre los factores que favorecen la precipitación de cristales de urato se encuentran los traumatismos (de ahí la localización principal de las lesiones en la primera articulación metacarpofalángica), los diuréticos (p. ej., tiazidas), el pH bajo y las bajas temperaturas.¹

- Otro factor considerado como causa para el desarrollo de gota es la hipertensión; sin embargo, en estudios recientes se ha observado que el estado hiperuricémico asintomático es capaz de promover la hipertensión y enfermedades de tipo vascular por la conversión del urato en factores prooxidantes, lo que da lugar a la polémica sobre qué fue primero, ¿la hipertensión o la hiperuricemia?¹³
- La obesidad aumenta el riesgo de gota asintomática. En el 90% de los casos se debe principalmente a la excreción renal disminuida de urato y solo en el 10% es ocasionada por la sobreproducción de ácido úrico.^{1,3,7,11}

Según las causas, la hiperuricemia se puede clasificar en tres grupos:

1. Hiperuricemia idiopática, que representa los errores innatos del metabolismo, caracterizados por el incremento en la síntesis de purinas y la sobreproducción de ácido úrico.
2. Por incremento del recambio metabólico, lo que genera un exceso de ácido úrico sérico, observado en los síndromes mieloproliferativos y las neoplasias.
3. Grupo conformado por condiciones que producen baja excreción renal de ácido úrico. La acidosis metabólica, la insuficiencia renal, las enfermedades metabólicas endocrinas y el uso de fármacos son las causas más comunes de esta situación.

FORMACIÓN DE LOS CRISTALES DE URATO MONOSÓDICO

La persistencia de hiperuricemia con el tiempo se asocia a una creciente incidencia de gota. Por lo tanto, el depósito de cristales es dependiente del tiempo y del nivel de uricemia. Sin embargo, no todas las personas con hiperuricemia persistente desarrollan síntomas de gota. El primer factor es la precipitación del ácido úrico en cristales de UMS, ahí comienza el daño y la cascada de inflamación.¹

Los cristales presumiblemente se forman en la superficie del cartílago hialino, son liberados en el líquido sinovial y pueden inducir inflamación aguda y, finalmente, atrapados en la membrana sinovial, pueden inducir inflamación crónica. Los cristales de UMS pueden formar macroagregados palpables en el tejido celular subcutáneo o evaluables mediante técnicas de imagen; estos macroagregados son denominados «tofos». Son el signo patognomónico de la gota. Están formados por acúmulos grandes de cristales de urato rodeados de una intensa reacción inflamatoria de macrófagos, linfocitos y células gigantes de cuerpo extraño muy grandes que

CUADRO 69-1 CONTENIDO DE PURINAS POR 100 G DE ALIMENTO

Grupo I (0-15 mg)

Verduras
Frutas
Leche
Quesos
Huevos
Cereales
Pan
Azúcares
Grasas

Grupo II (50-100 mg)

Carnes
Aves de corral
Pescados
Mariscos
Lentejas
Espinacas

Grupo III (150-800 mg)

Anchoas
Vísceras
Hígado
Sardinas
Riñones
Sesos
Extractos de carne

Adaptado de Turner D, ed. *Handbook of diet therapy*. 4.ª ed. Chicago: University of Chicago Press; 1965.

pueden envolver de modo completo o parcial masas de cristales. El microambiente que existe dentro del tofo está regido por la relación entre citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias; variaciones en esta relación pueden llevar a la destrucción de hueso y cartílago, con síntomas clínicos relevantes. Se ha pensado que los ataques agudos de gota se producen después de la destrucción de un microtofo, pero no hay suficiente evidencia que lo demuestre.^{17,18}

INFLAMACIÓN AGUDA

Los cristales de UMS que se liberan de su depósito en el líquido sinovial son aclarados por células residentes en la membrana sinovial con capacidad de fagocitosis. Cuando estos cristales son fagocitados por monocitos indiferenciados, no se produce una respuesta inflamatoria aguda. Cuando lo son por monocitos diferenciados, se produce activación celular, con producción de linfocinas y reclutamiento de neutrófilos, que son los efectores finales de la respuesta inflamatoria aguda en la gota (fig. 69-4). Los neutrófilos juegan un importante papel en la fisiopatogénesis del ataque agudo de gota. Se propone que los cristales de urato detectados por medio de receptores de tipo *toll* 2 y 4 en la membrana celular provocan la fagocitosis de estos cristales, que dentro de la célula fagocítica promueven la desestabilización del fagolisosoma produciendo la generación de radicales de oxígeno, la liberación de proteasas y la disminución de K^+ citosólico, y activando el inflamasoma criopirina 3, que se une a las proteínas de tipo punto asociadas a apoptosis y con un dominio de reclutamiento de caspasa (ASC, *apoptosis-associated speck like protein containing a caspase recruitment domain*) y a las proteínas con un dominio de reclutamiento de caspasas 8 (CARD8, *caspase recruitment domain containing protein 8*). Este complejo propicia la conversión de la procaspasa 1 en caspasa 1, promoviendo el estado proinflamatorio. Se han involu-

crado la interleucina 1 (IL-1), la IL-6, la IL-8 y el factor de necrosis tumoral α , además de citocinas secretadas por células residentes del tejido donde se encuentran depositados los cristales de UMS, como los sinoviocitos y las células endoteliales, que han demostrado también capacidad para fagocitar los cristales de UMS.¹⁸⁻²⁰

No obstante, el proceso de inflamación aguda inducida por cristales de UMS se autolimita y el ataque «desaparece» de forma espontánea. Las mismas células inflamatorias que produjeron factores proinflamatorios regulan el proceso produciendo factores antiinflamatorios como el factor de crecimiento transformante β (TGF- β), el receptor activado por proliferadores de peroxisomas y (PPAR- γ) y el antagonista del receptor de IL-1, además de otros mecanismos, como el desplazamiento competitivo de los anticuerpos IgG por la apolipoproteína B.

Desde 2006 han aparecido una serie de artículos destacando la participación de los llamados «inflamasomas» y los mecanismos por los cuales logran la reacción inmunitaria protectora en presencia de cristales y microorganismos. El inflamasoma es una estructura conformada por proteínas intracelulares implicadas en el inicio de la respuesta inflamatoria por estímulo intracelular. Destacan las NALP3, o criopirinas, contenidas en macrófagos y neutrófilos que dan lugar a una serie de reacciones que provocan la activación de la citocina proinflamatoria IL-1 β secretada por el macrófago y que da lugar a la inflamación. Se presume que el inflamasoma actúa como censor temprano capaz de detectar las señales de peligro que amenazan a la célula y fijar los mecanismos de defensa. Aunque esta hipótesis es atractiva, se desconocen los acontecimientos críticos del montaje, y, por lo tanto, de la activación del inflamasoma¹⁷⁻²⁰ (fig. 69-5).

INFLAMACIÓN CRÓNICA

La persistencia de los cristales de UMS en la membrana sinovial activa un proceso de inflamación crónica «por cuerpo extraño», pudiendo observarse una verdadera sinovitis granulomatosa. Pascual demostró que la persistencia de cristales en el líquido sinovial en articulaciones asintomáticas se asociaba a cristales de UMS fagocitados en células mononucleares en el líquido sinovial, lo que reflejaba la presencia de inflamación crónica subclínica. La sinovitis crónica persistente en el tiempo dará lugar a lesiones en el cartílago y el hueso articulares, lo que puede conducir a una artropatía gotosa crónica (fig. 69-6).

Enfermedad por depósito de pirofosfato de calcio

El depósito de cristales de PFC en los tejidos articulares es más frecuente en los ancianos. En la mayoría de los casos, este proceso es asintomático, y se ignora la causa del depósito de PFC. Es probable que las alteraciones bioquímicas del cartílago durante el envejecimiento favorezcan la nucleación de los cristales. En los extractos de cartílago de los pacientes con artritis por PFC se observa un aumento de la producción de pirofosfatos



FIGURA 69-4

Paciente con un ataque agudo de gota en el primer dedo y el tarso del pie derecho. Obsérvense la tumefacción, el eritema y la piel tensionada.

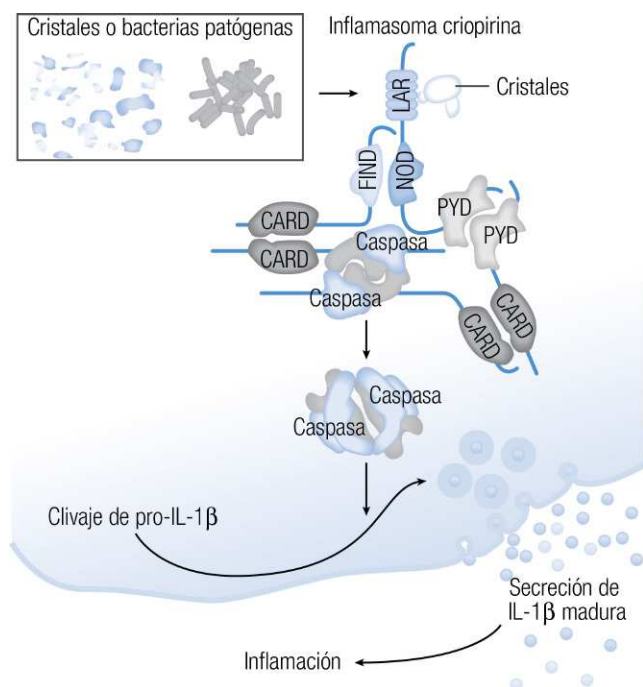


FIGURA 69-5

Esquema de la constitución de un inflamasoma.

inorgánicos, y los valores de pirofosfatasa están disminuidos. Esta situación que eleva el pirofosfato inorgánico y fomenta la formación de cristales de PFC también inhibe la formación de HA. La mayor producción de pirofosfatos parece estar relacionada con el aumento de actividad de la pirofosfohidrolasa de ATP y la 5'-nucleotidasa, que catalizan la reacción de ATP con la adenosina y el pirofosfato. Este, al combinarse con el calcio, formaría cristales de PFC en las vesículas de la matriz o en las fibras colágenas. Hay una disminución de los glucosaminoglucanos del cartílago, los cuales inhiben y regulan la nucleación de los cristales. En estudios *in vivo*, se ha demostrado que el TGF-β1 y el factor de crecimiento epidérmico estimulan la producción de pirofosfatos por el cartílago articular y contribuyen de ese modo al depósito de los cristales de PFC. Cuando estos cristales se desprenden en el espacio articular, son fagocitados por los neutrófilos, y estos responden liberando sustancias inflamatorias. Además, los neutrófilos liberan un glucopéptido que favorece la quimiotaxis de otros neutrófilos, y con ello potencian los fenómenos inflamatorios. Esa misma sustancia se encuentra en la gota por UMS. Hay distintos productos metabólicos que pueden favorecer el depósito de PFC. Entre esos procesos están las cuatro H: hiperparatiroidismo, hemocromatosis, hipofosfatasa e hipomagnesemia. La hemocromatosis y el hiperparatiroidismo son dos buenos ejemplos. Los iones ferrosos y la hipercalcemia pueden alterar directamente el cartílago o inhibir las pirofosfatasas inorgánicas, aumentando la tendencia al depósito de PFC. Las mutaciones descritas en el gen ANK en cuatro familias con artritis por PFC podrían incrementar el pirofosfato extracelular e inducir la formación de cristales de PFC. El líquido sinovial de la gota aguda por PFC tiene caracteres inflamatorios: el recuento de leucocitos oscila desde unos miles hasta 50.000/μl con una media de alrededor de 24.000/μl y con predominio de neutrófilos^{1,3,7,11} (fig. 69-7).

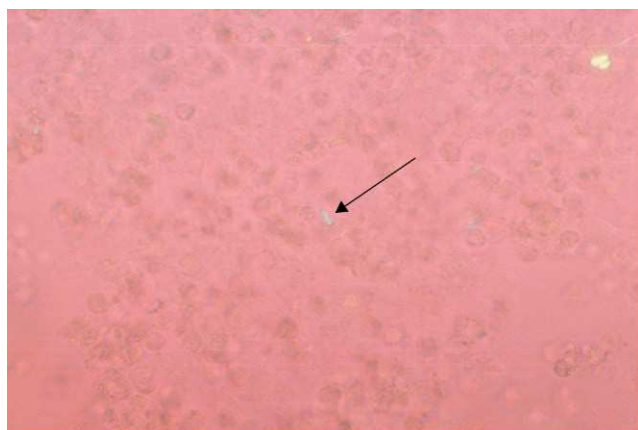
Enfermedad por depósito de hidroxipatita cálcica

La HA es el principal mineral del hueso y de los dientes. Es posible la acumulación anormal de esta sustancia en zonas que han sufrido lesiones hísticas (calcificaciones distróficas), en los estados de hipercalcemia o en el hiperparatiroidismo. En la insuficiencia renal crónica, la hiperfosfatemia aumenta el depósito de HA en las articulaciones y a su alrededor. La HA puede desprenderse del hueso que queda al descubierto y producir entonces una sinovitis aguda que en ocasiones se observa en la artrosis estable crónica. El depósito de HA es, además, un elemento importante de una artropatía crónica extremadamente destructiva que sufren los ancianos en las rodillas y los hombros (hombro de Milwaukee). Esta destrucción articular se acompaña de debilidad o rotura de las estructuras de sostén, lo que ocasiona inestabilidad y deformidad. La evolución suele ser gradual y en el líquido sinovial es frecuente encontrar menos de 2.000 leucocitos/μl^{1,3,7,11} (v. fig. 69-7).



FIGURA 69-6

Mano de un paciente con gota tofácea crónica. Obsérvense las tumoraciones características de los tofos.



A



B

FIGURA 69-7

Preparaciones de líquido sinovial que muestran la presencia de cristales mediante diferentes coloraciones. **A.** Cristales de pirofosfato de calcio (*flecha*). **B.** Cristales de hidroxipatita (*flecha*).

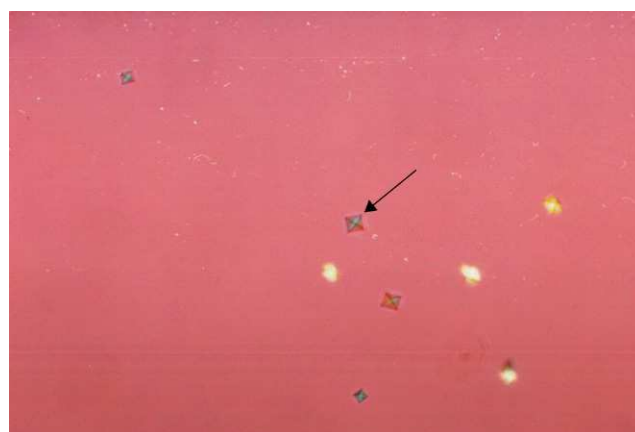
Enfermedad por depósito de oxalato de calcio

La oxalosis primaria es un trastorno metabólico hereditario raro. La formación excesiva de ácido oxálico se debe al menos a dos defectos enzimáticos distintos que acarrear hiperoxalemia y depósito de cristales de OxCa en los tejidos. Este proceso produce nefrocalcinosis, insuficiencia renal y la muerte casi siempre antes de los 20 años de edad. En los últimos años de la enfermedad, la oxalosis primaria puede complicarse con artritis y periartrosis aguda o crónica por cristales de OxCa. La oxalosis secundaria es la más frecuente y constituye una de las muchas alteraciones metabólicas que se producen como complicación de las nefropatías en fase terminal. Hasta la fecha, los afectados por este proceso eran pacientes dependientes de diálisis peritoneal durante largos períodos, y muchos habían recibido suplementos de ácido ascórbico. Este, al metabolizarse, produce oxalatos que no se excretan en cuantía suficiente cuando hay hiperazoemia ni tampoco a través de la diálisis^{1,3,11} (fig. 69-8).

Manifestaciones clínicas

La gota, al ser una enfermedad inflamatoria, tiene un comportamiento episódico; de acuerdo con los estadios de la gota, podemos mencionar:

- 1. Hiperuricemia asintomática:** suele durar entre 15 y 30 años.
- 2. Artritis gotosa aguda:** es la más común y la mayoría de las veces es la forma de presentación inicial, que se caracteriza por dolor agudo, intenso, que afecta a una o más articulaciones, de predominio monoarticular, que, de acuerdo con el orden de frecuencia son: el dedo gordo del pie, el tarso, la rodilla y la muñeca. Aparece generalmente de noche y se puede acompañar de fiebre. General-

**FIGURA 69-8**

Examen microscópico de líquido sinovial que muestra cristales de oxalato de calcio (*flecha*).

mente, se resuelve en 3-7 días sin dejar secuelas en los primeros ataques.

- 3. Período intercrítico:** intervalo entre un ataque agudo y otro. El paciente queda libre de síntomas hasta la presentación del siguiente ataque de artritis. La duración del período asintomático es variable (de 6 meses a varios años) y se caracteriza por hiperuricemia asintomática. Posteriormente, los períodos asintomáticos se van acortando y el paciente evoluciona hacia la cronicidad.
- 4. Gota tofácea crónica:** caracterizada por períodos recidivantes de artritis con depósitos de uratos conocidos como «tofos», tumoraciones sobre la articulación que pueden estar excretando un material calcáreo. Dichos tofos generalmente se desarrollan solo después de que los pacientes han padecido la enfermedad durante muchos años y se pueden dar también en los riñones, llevando a que se presente insuficiencia renal crónica. Clásicamente,

predominan en la bolsa olecraniana y el hélix de la oreja, le siguen en frecuencia la membrana sinovial de la primera articulación metatarsofalángica, la superficie extensora del antebrazo, el tendón de Aquiles y localizaciones paraarticulares (v. figs. 69-4 y 69-6).

La artropatía por PFC puede ser asintomática, aguda, subaguda o crónica. La artritis aguda por PFC fue denominada inicialmente «pseudogota» por McCarty et al., debido a su clara semejanza con la gota por MSU. Otras manifestaciones clínicas son: 1) inducción o intensificación de formas peculiares de la artrosis; 2) inducción de formas destructivas graves de la enfermedad que radiográficamente simulan una artropatía neuropática; 3) producción de sinovitis proliferativa simétrica, clínicamente parecida a la artritis reumatoide y que suele adoptar formas familiares de comienzo precoz; 4) calcificación de los discos y ligamentos intervertebrales, y 5) raras veces, estenosis raquídea. La rodilla es la articulación más frecuentemente afectada. Otras localizaciones son las muñecas, los hombros, los tobillos, los codos y las manos. En el 50% de los casos, la gota por PFC se acompaña de fiebre, que a veces llega hasta los 40 °C.

En la enfermedad por depósito de HA, los depósitos articulares y periarticulares de HA pueden coexistir y asociarse a lesiones agudas o crónicas de la cápsula articular, los tendones, las bolsas o las superficies articulares. El depósito predomina sobre todo en las bolsas y los tendones y dentro o alrededor de las rodillas, los hombros, las caderas y los dedos de las manos. Las manifestaciones clínicas consisten en alteraciones radiográficas asintomáticas, sinovitis aguda, bursitis y artropatía destructiva crónica.²¹

En la enfermedad por depósito de OxCa, se pueden encontrar masas de OxCa en el hueso, el cartílago articular, el sinovial y los tejidos periarticulares. Los cristales pueden desprenderse de estos sitios y causar una sinovitis aguda. Las masas pueden estimular la proliferación sinovial y la liberación de enzimas causando la destrucción progresiva de la articulación. Se han demostrado depósitos de OxCa en los dedos de las manos, las muñecas, los codos, las rodillas, los tobillos y los pies.

Pruebas analíticas y complementarias

PRUEBAS ANALÍTICAS

El examen diagnóstico por excelencia es el estudio del líquido sinovial por microscopia de luz polarizada en busca de cristales. El examen general del líquido sinovial es de tipo inflamatorio con recuentos celulares que van de 5.000 a 100.000 células, principalmente leucocitos polimorfonucleares²² (v. fig. 69-2).

El exceso de ácido úrico en la sangre apoya el diagnóstico de hiperuricemia, sin embargo, estos valores son frecuentemente normales durante el ataque agudo. Hay que pedir los valores de ácido úrico en la orina de 24 h

y pruebas dirigidas a descartar intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus, cardiopatía isquémica e hiperlipoproteinemia de tipo IV.

Las concentraciones séricas consideradas como hiperuricemia son:¹⁵

- Hombres: > 7 mg/dl, o 0,42 mmol/l.
- Mujeres: > 6 mg/dl, o 0,36 mmol/l.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

La radiografía de la articulación puede estar normal durante los primeros meses, o incluso años, de la enfermedad. En caso de que se obtengan datos de artritis, la radiografía únicamente será útil para establecer el diagnóstico diferencial con otras enfermedades, como la condrocalcinosis y la periartritis calcificada; los cambios en la artritis gotosa son inespecíficos (erosiones, quistes óseos y bordes escleróticos; la mineralización es normal y los espacios articulares están conservados). Otros exámenes que también podrían ser útiles son ácido úrico en la orina, biopsia sinovial y diferencial sanguíneo. Deben solicitarse, además, el perfil lipídico, un análisis de orina y pruebas de función renal.

En el caso de la enfermedad por depósito de PFC, para el diagnóstico seguro será necesario demostrar los cristales típicos en el líquido sinovial o en el tejido articular; con el microscopio de polarización suelen verse cristales romboidales con birrefringencia débilmente positiva dentro de la fibrina y de los neutrófilos (v. fig. 69-7).

En la enfermedad por depósito de HA, los signos radiográficos no tienen valor diagnóstico. El diagnóstico seguro es por la identificación de los cristales en el líquido sinovial o los tejidos.

En la enfermedad por depósito de OxCa, en las radiografías pueden observarse imágenes de condrocalcinosis, que también se encuentran cuando hay depósito de PFC. Los derrames inducidos por el OxCa no suelen ser de carácter inflamatorio, tienen menos de 2.000 leucocitos/ μ l y muestran un predominio de neutrófilos o de células mononucleares. Los cristales de OxCa son de forma variable y también es variable su birrefringencia a la luz polarizada. La morfología más fácil de identificar es la bipiramidal con birrefringencia intensamente positiva.

RESUMEN

El tejido cartilaginoso es un tejido avascular compuesto por condrocitos y una abundante matriz extracelular. Producida y mantenida por los condrocitos, la matriz cartilaginosa es sólida y firme, aunque algo maleable, lo cual le imparte cierta elasticidad. La gran proporción de glucosaminoglucanos con respecto al colágeno tipo II en la matriz cartilaginosa permite la difusión de sustancias entre los vasos sanguíneos del tejido conjuntivo circundante y de los condrocitos. Además, la presencia de gran cantidad de hialuronano (ácido hialurónico) en la

matriz cartilaginosa lo capacita bien para soportar peso, en especial en los puntos de movimiento constante, como ocurre en las articulaciones sinoviales (diartrosis). El tejido cartilaginoso es fundamental para la mayoría de los huesos en crecimiento. Según las características de la matriz, el tejido cartilaginoso se divide en tres tipos diferentes: cartílago hialino, cartílago elástico y cartílago fibroso.

La gota es un tipo de artritis inflamatoria iniciada por la cristalización de ácido úrico dentro de las articulaciones y se asocia a hiperuricemia. La gota aguda es típicamente intermitente y constituye una de las condiciones más dolorosas experimentadas por los humanos. La gota crónica tofácea generalmente se desarrolla años después de la gota intermitente aguda, aunque los tofos ocasionalmente pueden ser parte de la presentación inicial.

La «hiperuricemia» se define como la concentración de urato en el plasma superior a lo normal, por encima de la cual se supera el punto de saturación del urato y puede producirse la formación de cristales de UMS. Este punto de corte, cercano a 6,8-6,9 mg/dl, se ha situado en la práctica clínica en 7 mg/dl. La persistencia de hiperuricemia con el tiempo se asocia a una creciente incidencia de gota.

Los cristales presumiblemente se forman en la superficie del cartílago hialino, son liberados en el líquido sinovial y pueden inducir inflamación aguda y, finalmente, atrapados en la membrana sinovial, pueden inducir inflamación crónica. Los cristales de UMS pueden formar macroagregados palpables en el tejido celular subcutáneo o evaluables mediante técnicas de imagen; estos macroagregados son denominados «tofos».

Los cristales de UMS que se liberan de su depósito en el líquido sinovial son aclarados por células residentes en la membrana sinovial con capacidad de fagocitosis. Cuando estos cristales son fagocitados por monocitos indiferenciados, no se produce una respuesta inflamatoria aguda. Cuando lo son por monocitos diferenciados, se produce una activación celular, con producción de linfocinas y reclutamiento de neutrófilos, que son los efectores finales de la respuesta inflamatoria aguda en la gota. El proceso de inflamación aguda inducida por cristales de UMS se autolimita y el ataque «desaparece» de forma espontánea. Las mismas células inflamatorias que produjeron factores proinflamatorios regulan el proceso produciendo factores antiinflamatorios. La persistencia de los cristales de UMS en la membrana sinovial activa un proceso de inflamación crónica «por cuerpo extraño», pudiendo observarse una verdadera sinovitis granulomatosa. La sinovitis persistente en el tiempo dará lugar a lesiones en el cartílago y el hueso articulares, pudiendo conducir a una artropatía gotosa crónica.

La gota, como es una enfermedad inflamatoria, tiene un comportamiento episódico, de acuerdo con los estadios de la gota podemos mencionar: 1) hiperuricemia

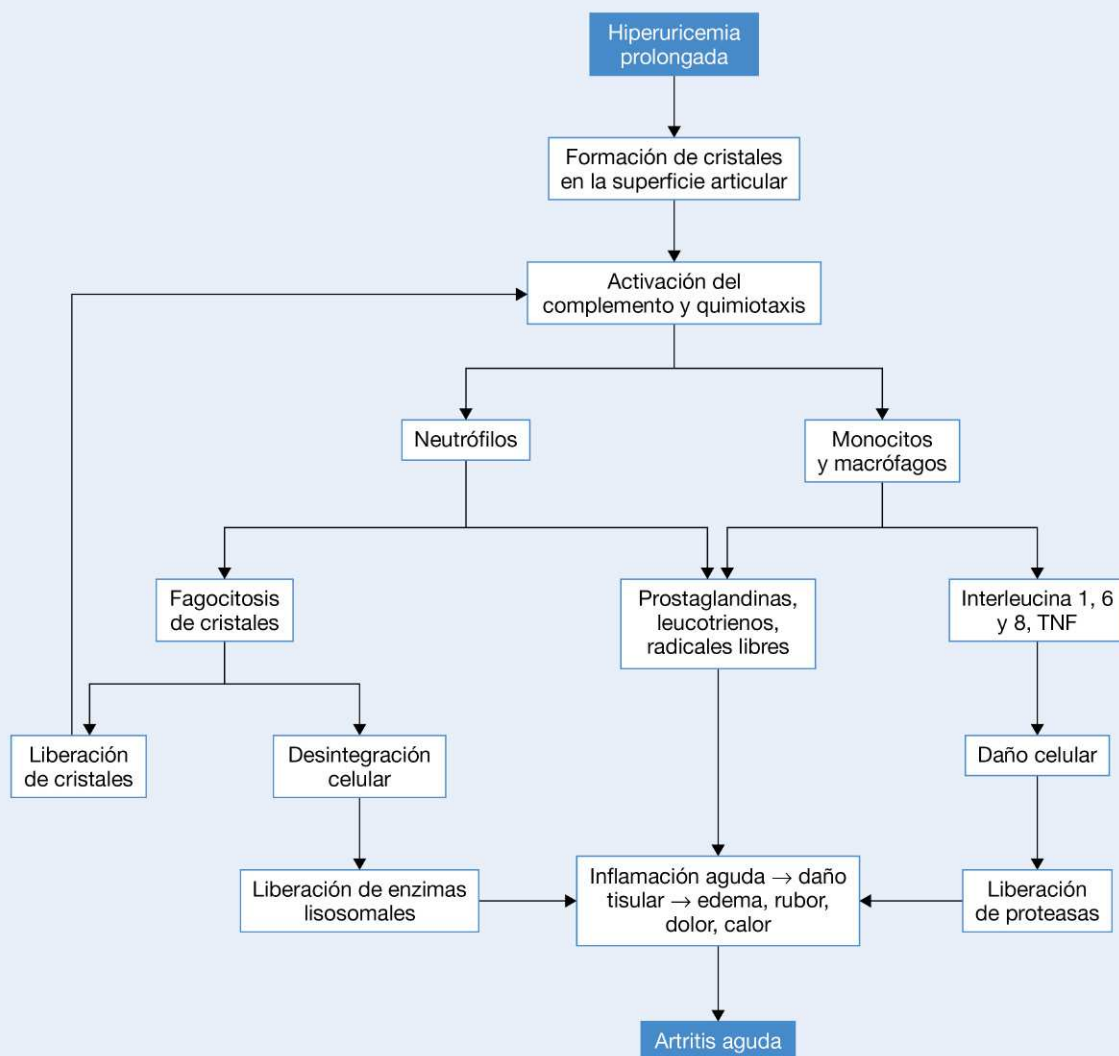
asintomática; 2) artritis gotosa aguda; 3) período intercrítico, y 4) gota tofácea crónica.

La artropatía por PFC puede ser asintomática, aguda, subaguda o crónica. En la enfermedad por depósito de HA, las manifestaciones clínicas consisten en alteraciones radiográficas asintomáticas, sinovitis aguda, bursitis y artropatía destructiva crónica. En la enfermedad por depósito de OxCa, se pueden encontrar masas de OxCa en el hueso, el cartílago articular, el sinovial y los tejidos periarticulares. Los cristales pueden desprenderse de estos sitios y causar una sinovitis aguda, además de la destrucción progresiva de la articulación.

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 44 años con artritis gotosa tofácea grave no controlada de 12 años de evolución, con presencia de tofos en las rodillas, los codos y los pies, y dolor poliarticular de características inflamatorias que dificulta sus actividades básicas. Como antecedente médico-quirúrgico presentaba resección de tofos gotosos en los pies y los codos. Su tratamiento previo incluyó el uso de colchicina, 0,5 mg/12 h; alopurinol, 300 mg/12 h, y diclofenaco, 75 mg/12 h, tratamiento que recibió aproximadamente durante 8 años, sin mejoría a pesar de una adherencia del 100%. En el examen físico el paciente presentaba limitación para la marcha y tofos de entre 3 y 5 cm de diámetro en las manos, los codos, las rodillas y los pies. Las radiografías evidencian múltiples erosiones en sacabocados que comprometen las falanges de las manos y los pies, una disminución de los espacios articulares intercarpianos, la pérdida de la relación en las metacarpofalángicas, la subluxación de la articulación metatarsofalángica del primer dedo izquierdo y la remodelación del quinto metatarsiano izquierdo. Ante la presencia de un cuadro de gota tofácea grave refractaria al tratamiento, se inició un tratamiento con tocilizumab en dosis de 8 mg/kg/mes. En la evaluación posterior al inicio del tratamiento, el paciente no ha presentado nuevas crisis gotosas y ha recuperado su capacidad para realizar actividades básicas y de autocuidado. No se ha evidenciado una disminución en el tamaño o la cantidad de los tofos gotosos.

En el presente caso clínico, la efectividad del tratamiento en cuanto a fármacos relacionados con la regulación del proceso inflamatorio en la gota se basa en la regulación de los mayores niveles de factor de necrosis tumoral (TNF) al igual que de IL-1 e IL-6. Estos medicamentos incluyen los anti-TNF (infliximab y etanercept), al igual que el anakinra y el rilonacept, los cuales son inhibidores competitivos de la IL-1, y el canakinumab, el cual neutraliza la bioactividad de la IL-1. La evidencia actual se limita la exposición de casos en el tratamiento con anti-TNF (infliximab y etanercept) y los inhibidores competitivos de la IL-1, con los cuales existe una modulación tanto de dolor como de la respuesta inflamatoria.



MAPA CONCEPTUAL

Fisiopatología de la gota.

Bibliografía

1. Molina LJ, ed. Reumatología, Fundamentos de Medicina. Bogotá: Editorial CIB; 2012.
2. Sánchez Andreu J, Alonso Ruiz A, Álvaro-Gracia JM, eds. Manual SER de las enfermedades reumáticas. 4.ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2008.
3. Fauci AS, ed. Harrison's Rheumatology. 3.ª ed. Nueva York: McGraw-Hill; 2013.
4. Ross MH, Pawlina W. Histología texto y atlas color con biología celular y molecular. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2007.
5. Kumar V. Patología estructural y funcional. Barcelona: Elsevier Saunders; 2010.
6. Pérez RF. Gota: pasado, presente y futuro. Reumatol Clin 2011; 7(4):217-9.
7. Gomez PJA. Gota: nuevos conceptos patogénicos y nuevos agentes terapéuticos. Rev Colombiana Reumatol 2011;18(3):163-74.
8. Schlee S, Bollheimer LC, Bertsch T, Sieber CC, Härle P. Crystal arthritides – gout and calcium pyrophosphate arthritis. Part 1 Epidemiology and pathophysiology. Z Gerontol Geriat 2017. [Epub ahead of print.]
9. Keenan RT, Schlesinger N. New and Pipeline Drugs for Gout. Curr Rheumatol Rep 2016;18:32.
10. Zamudio-Cuevas Y, Hernández-Díaz C, Pineda C, et al. Molecular basis of oxidative stress in gouty arthropathy. Clin Rheumatol 2015; 34(10):1667-72.
11. Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. Lancet 2016;388 (10055):2039-52.
12. Stack A, Manolis AJ, Ritz E. Detrimental role of hiperuricemia on the cardio-reno-vascular system. Curr Med Res Opinion 2015;31(suppl. 2):21-6.

13. Mancia G, Grassi G, Borghi C. Hyperuricemia, urate deposition and the association with hypertension. *Curr Med Res Opinion* 2015;31(Suppl. 2):15-9.
14. Alcaíno H, Greig D, Castro P. Ácido úrico: una molécula con acciones paradójicas en la insuficiencia cardíaca. *Rev Med Chile* 2011;139:505-15.
15. Ruoff G, Edwards NL. Overview of Serum Uric Acid Treatment Targets in Gout: Why less Than 6 mg/dL? *Postgraduate Medicine* 2016;128(7):706-15.
16. Merriman TR. An update on the genetic architecture of hiperuricemia and gout. *Arthritis Res Ther* 2015;17:98.
17. Choi HK, Mount DB, Reginato AM. Pathogenesis of gout. *Ann Intern Med* 2005;143(7):499-516.
18. Busso N, So A. Microcrystals as DAMPs and their role in joint inflammation. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51(7):1154-60.
19. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* 2006;440(9):237-41.
20. Drenth JP, van der Meer JW. The inflammasome – A Linebacker of Innate Defense. *N Eng J Med* 2006;355(7):730-2.
21. Yokose C, Chen M, Berhanu A, Pillinger MH, Krasnokutsky S. Gout and Osteoarthritis: Associations, Pathophysiology, and Therapeutic Implications. *Curr Rheumatol Rep* 2016;18:65.
22. Martínez-Castillo A, Nuñez C, Cabiedes J. Análisis de líquido sinovial. *Reumatol Clin* 2010;06(06):316-21.

Página deliberadamente en blanco

Pruebas de imagen

Eugenia Margarita Jaimes Tenorio

INTRODUCCIÓN

En medicina; la anatomía humana no ha cambiado en el último milenio, lo que sí se ha modificado es la forma de verla con las diferentes técnicas de imagen, como los rayos X (Rx), los estudios contrastados, la mamografía, la tomografía computarizada ([TC]; helicoidal, en 3D, dinámica, etc.), la ecografía (Doppler, en 3D y 4D, elastografía, musculoesquelética, etc.), la imagen por resonancia magnética (IRM), principalmente, y, más recientemente, la tomografía por emisión de positrones (PET).

Es importante conocer la anatomía normal (anatomía radiológica en sus diferentes técnicas, proyecciones y cortes) para correlacionarla con la sintomatología del paciente. Conocer lo normal para identificar lo patológico en un principio no nos será fácil, pero posteriormente, con la constante visualización de estudios, comprendiendo las bases físicas y fisiológicas, podremos hacerlo.

BASES ANATOMOFISIOLÓGICAS

La radiología ha existido durante más de 100 años y ha desempeñado un papel fundamental en el diagnóstico y el tratamiento; en los últimos 30 años ha despuntado gracias a los avances tecnológicos. La anatomía es el lenguaje de la radiología.

Estudios de imagen simples

Las radiografías son los estudios solicitados con mayor frecuencia por el médico. Las proyecciones radiográficas más frecuentes son la posteroanterior (PA), la anteroposterior (AP), las oblicuas y las laterales: PA indica que el haz de Rx va de posterior a anterior; en la AP, el haz de Rx atraviesa de anterior a posterior; en las oblicuas, el haz de Rx atraviesa el cuerpo en diagonal, y en las laterales, el haz de Rx atraviesa al paciente de lado a lado. La visualización de las estructuras anatómicas en la placa de Rx cambiará dependiendo de la proyección empleada.

A medida que aumenta la densidad del objeto, menos cantidad de Rx lo atraviesa. La densidad de las estructuras es la variable que da lugar a cinco atenuaciones básicas (fig. 1):

1. **Aire:** se ve negro, radiotransparente o hiperclaro.
2. **Grasa:** se ve gris.
3. **Agua:** se ve gris pálido, a menudo blanco.
4. **Hueso:** prácticamente blanco.
5. **Metal:** blanco absoluto (de forma normal no lo encontramos en el organismo).

Si nosotros sabemos dónde se encuentran estas densidades normales en el organismo, no vamos a tener problema en identificarlas de forma normal; cuando vemos algo que no está donde debe estar, ya estamos identificando una alteración, y podemos ir al libro o al paciente, según sea el caso, para identificar el problema (fig. 2).

La terminología que se utiliza en los Rx es «radiotransparente» (negro) y «radiopaco» (blanco). En el hueso, una lesión negra es osteolítica y, si es blanca, es osteoblástica (destrucción y producción de hueso, respectivamente).

También es muy importante aprender a ver nuestros estudios de manera tridimensional y leer las imágenes de forma protocolaria para que no se nos escape nada: empezar a ver de fuera hacia adentro o viceversa, independientemente de si estamos viendo una proyección del abdomen o de la columna lumbar, por ejemplo.

TELERRADIOGRAFÍA DE TÓRAX, O RADIOGRAFÍA DE TÓRAX POSTEROANTERIOR

Es la proyección para valorar el estado pleuropulmonar y cardiovascular (fig. 3). Es muy importante que se tome PA, de manera que el haz de Rx entra por la espalda (posterior) y sale por la cara anterior (donde se encuentra el chasis); de esta forma la parte anterior pegada a la película es la que con mayor nitidez se va a visualizar y, por lo tanto, el corazón es valorable. Se debe tomar en inspiración forzada para deprimir los diafragmas y visualizar una mayor cantidad de pulmón, con los codos hacia adelante y las manos en la cintura (figs. 4 y 5).

RADIOGRAFÍA SIMPLE DE ABDOMEN

Por lo general, se toma con el paciente en decúbito supino en AP; nos sirve para valorar estructuras sólidas, como el bazo, el hígado, los riñones y el aparato digestivo. En la proyección de pie nos sirve solo para valorar los



FIGURA 1
Distintas densidades que se pueden identificar en una radiografía.

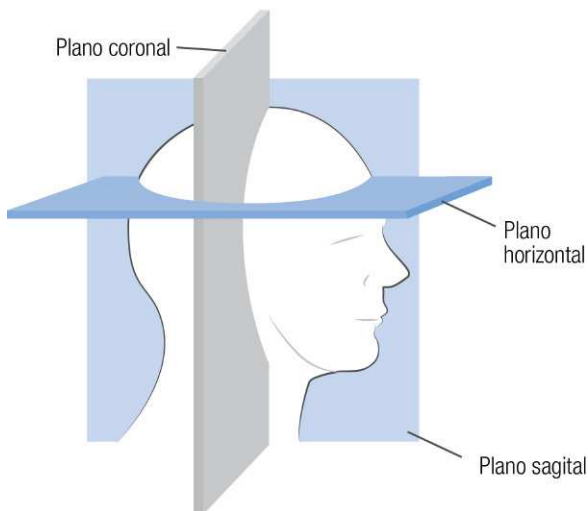
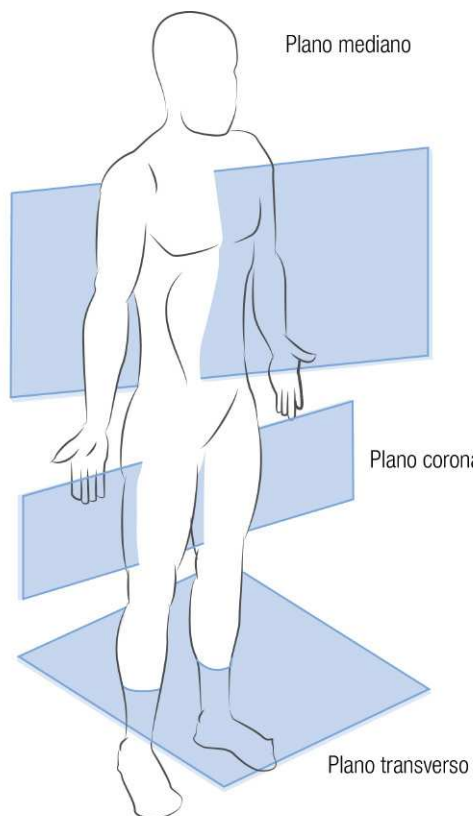


FIGURA 2
Planimetría utilizada en estudios de imagen, muy similar a la planimetría anatómica.

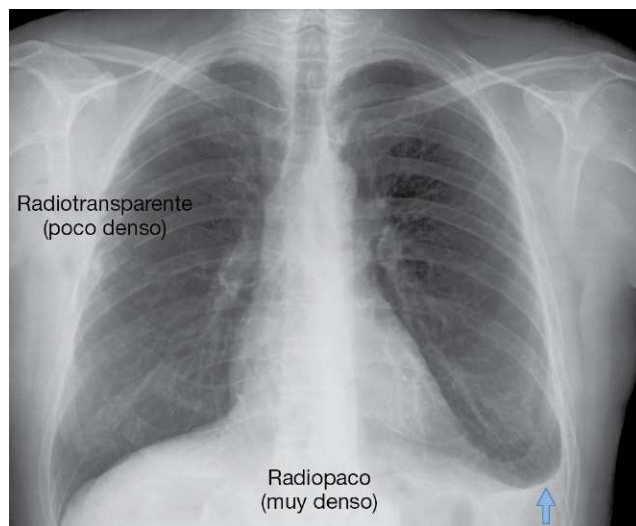


FIGURA 3
Radiografía de tórax PA que muestra las diferentes densidades del tejido: muy denso (radiopaco), como los huesos, la sangre y el líquido (la flecha muestra un derrame de líquido en la pleura izquierda), y poco denso (radiotransparente), como el parénquima pulmonar, que está constituido por alvéolos llenos de aire.



FIGURA 4
Toma de una radiografía en posición PA. El rayo entra por la parte posterior y se imprime la parte anterior, más cercana a la placa.

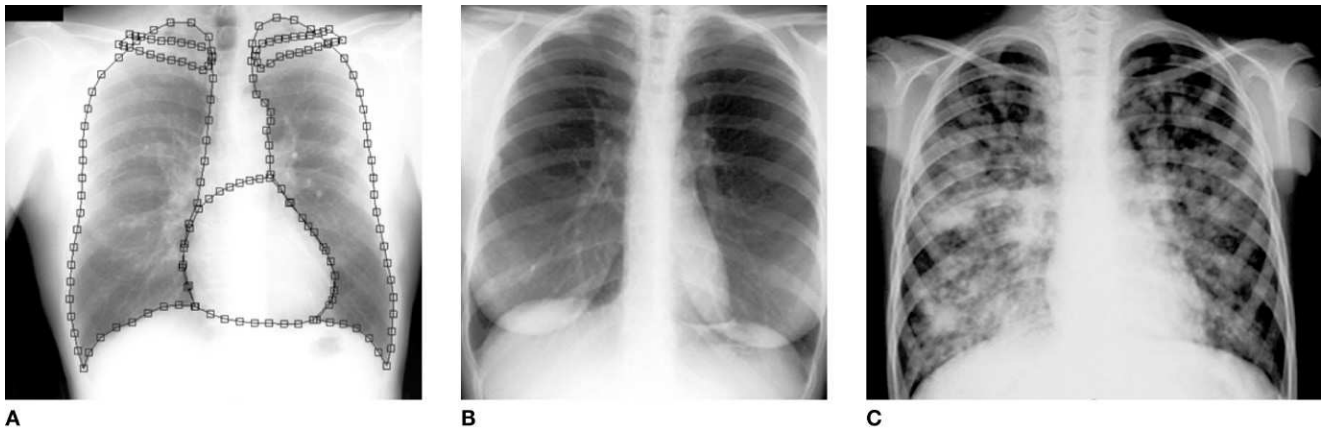


FIGURA 5

Serie de imágenes de tórax, todas en la misma posición PA. **A.** Radiografía en la que se delimitan la silueta cardíaca, el mediastino y los pulmones. **B.** Radiografía normal. **C.** Radiografía con lesiones alodonoras, sugestiva de patología pulmonar.

niveles de líquido y aire; si no es posible que el paciente permanezca de pie, se puede tomar lateral derecha o izquierda en decúbito (fig. 6).

Es muy importante que el médico domine por lo menos estas dos técnicas de imagen, ya que son las más utilizadas en el servicio de urgencias; si tenemos una ruptura de víscera hueca, en una radiografía de tórax se va a visualizar aire libre subdiafragmático (fig. 7).

También es muy importante conocer el patrón de gas intestinal normal, ya que el gas intestinal (radiotransparente) proporciona un medio de contraste natural

que puede resultar útil para la detección de patología abdominal. A medida que se adquiere experiencia, es posible reconocer las cantidades normales de aire en el tubo digestivo.

En el íleo adinámico (íleo paralítico) hay demasiado gas en todo el tubo digestivo, incluyendo el intestino delgado y el grueso; puede ser por causas intraabdominales o debido a un fenómeno reflejo por una patología en otra localización. En la obstrucción intestinal, hay asas dilatadas proximales llenas de aire hasta el punto de la obstrucción y escasez o ausencia de aire distal a la obstrucción. Tanto en el íleo como en la obstrucción intestinal,

791

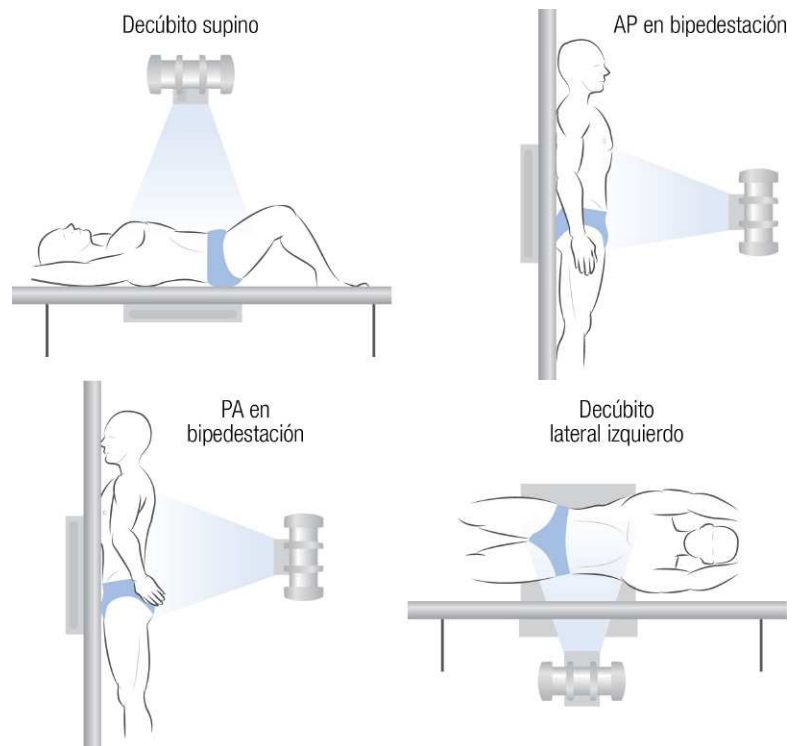
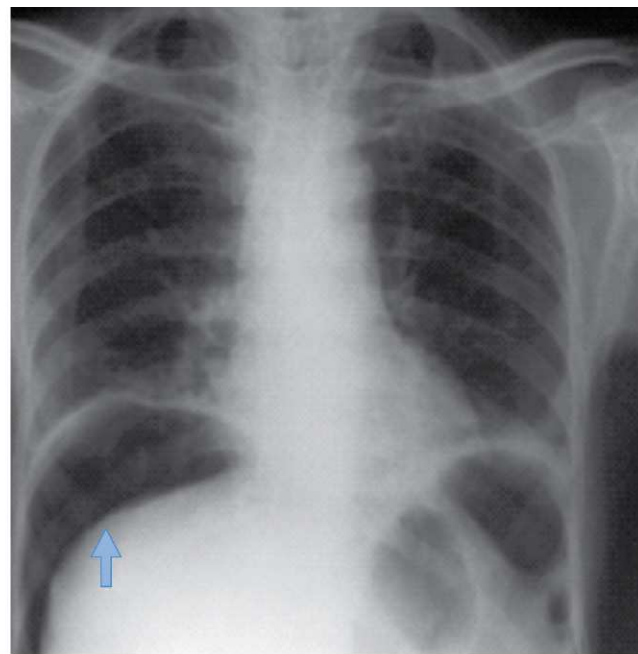


FIGURA 6

Proyecciones radiográficas más comunes en el tórax y el abdomen.



A



B

FIGURA 7

Radiografías de abdomen (A) y tórax (B) que muestran la presencia de aire (flechas) por debajo del diafragma, lo que indica neumoperitoneo por probable ruptura de víscera hueca.

792

con frecuencia las asas intestinales y el colon dilatados con demasiado aire presentarán niveles hidroaéreos que se pueden apreciar en las radiografías en bipedestación (fig. 8).

Es imperativo saber qué estudios utilizan radiación y cuáles no; la IRM utiliza radiofrecuencia, y la ecografía, ondas sonoras de muy altos decibeles.

Ecografía

La ecografía no es invasiva y no utiliza Rx ni radiación de ninguna clase. Es seguro, rápido e indoloro, también es uno de los métodos de estudio más utilizados por muchos médicos no radiólogos, como ginecólogos y cirujanos; este método de imagen es dependiente del operador, ya que la experiencia y los conocimientos de la anatomía y la patología son importantes para un diagnóstico certero.

El equipo de ecografía emite ondas sonoras de alta frecuencia. Los órganos y tejidos normales presentan un patrón ecográfico característico, mientras que los órganos y tejidos patológicos muestran patrones ecográficos alterados. La terminología utilizada es «ecogenicidad»: «anecoico» (negro, líquido, sin ningún eco), «hipoecogénico», «isoecogénico» e «hiperecogénico», este último es blanco y puede corresponder a masas sólidas o cálculas dependiendo de si tiene o no sombra acústica (fig. 9).

La ecografía Doppler color evalúa estructuras vasculares, principalmente se usa en arterias carótidas y vertebrales,

buscando estenosis, y en venas con datos de insuficiencia (fig. 10).

Tomografía computarizada

En la TC, las imágenes son seccionales de la anatomía en los planos axiales y reconstrucciones multiplanares sagitales y coronales (v. fig. 2). En la TC, los equipos cada vez son más rápidos en su proceso y, por lo tanto, el tiempo de estudio es mínimo, pero hay que ser conscientes de que este procedimiento requiere de Rx y, por lo tanto, no es bueno realizarlo en niños pequeños o mujeres embarazadas, ya que la radiación es de gran magnitud (fig. 11).

Las unidades Hounsfield miden la atenuación de los tejidos con valor numérico, lo que facilita la interpretación para definir si una lesión es sólida o quística; partiendo del 0, que corresponde al agua, el -1.000 corresponde al aire, y el +1.000, al metal (fig. 12).

El espesor de estas imágenes puede variar entre 1 y 10 mm en función de las necesidades del estudio. Se puede utilizar medio de contraste oral o intravenoso, este último realiza o aumenta la densidad de los vasos sanguíneos, los tejidos blandos vasculares, los órganos y los tumores, ayudando a diferenciar entre el tejido normal y un proceso patológico. No se necesita medio de contraste cuando se busca una hemorragia intracerebral, se sospecha una fractura o para la evaluación de fragmentos de fractura en una articulación. Se utiliza el contraste



A



B

FIGURA 8

Radiografías simples de abdomen que muestran un exceso de aire en las asas intestinales (A) y niveles hidroaéreos (B).

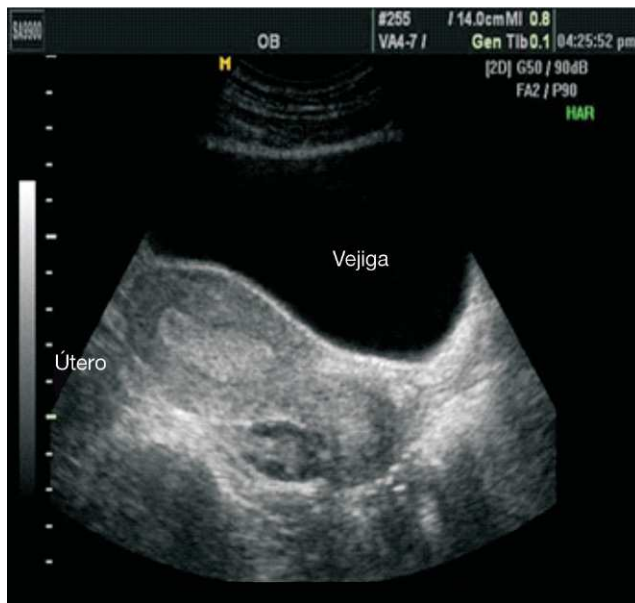


FIGURA 9

Ecografía pélvica en la que se muestran la vejiga (hipocogénica) distendida por orina como ventana acústica y el útero (hiperecogénico).

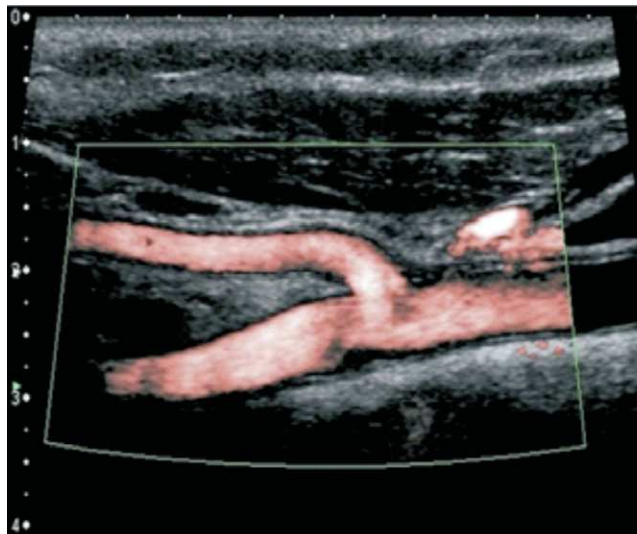
cuando se estudian el hígado, los riñones y el cerebro en busca de neoplasias primarias o secundarias. Siempre que sea posible, se administra contraste oral antes de una TC de abdomen, con el fin de poder diferenciar el

tubo digestivo (lleno de contraste) de otras estructuras abdominales, como los ganglios u otros tipos de masas.

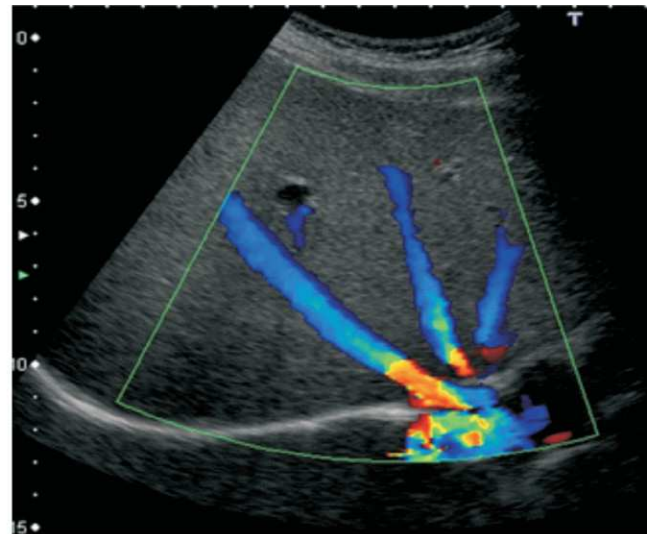
La TC de alta resolución consta de cortes finos muy útiles en la patología del parénquima pulmonar. En la TC helicoidal o espiral, la mesa se desplaza continuamente y el tubo de Rx gira sin parar a su alrededor, esta combinación de movimiento continuo del paciente y el tubo de Rx produce una configuración espiral que permite producir un corte por segundo, cuyo espesor puede variar entre 1 y 10 mm. La resolución y el contraste de estas imágenes son mejores que en las imágenes de TC estándar.

La TC multicorte/dinámica consiste en múltiples filas contiguas de detectores, con lo que se consiguen múltiples cortes tomográficos con una sola rotación del tubo de Rx alrededor del paciente; se pueden estudiar grandes volúmenes en períodos cortos de tiempo, variando el espesor de los cortes en función de la estructura que se analice. La imagen en 3D puede rotarse, además, se pueden sustraer determinadas estructuras. Resulta de gran utilidad en la angiotomografía, ya que se pueden estudiar la fase arterial y la venosa.

La terminología que usamos es «densidad», «hiperdenso» (blanco): sólido o cálcico, medio de contraste, hueso, etc.; «isodenso» (gris): grasa, epiplón, ganglios, líquido, etc.; e «hipodenso» (negro): aire principalmente. Es muy importante conocer las densidades que se encuentran en el cuerpo para poder identificarlas; cuando se aplica



A



B

FIGURA 10

Ecografía Doppler donde se observan la arteria carótida común en su bifurcación (A) y las venas suprahepáticas (B).



FIGURA 11

Tomógrafo. Equipo Gantry con tubo de rayos X y mesa flotante deslizable.

un medio de contraste, este va a tener fases (arterial y venosa) y se va a ver de mayor densidad (hiperdenso), esto muchas veces nos va a dar el diagnóstico o permite valorar entre benigno y maligno o alto o bajo grado de malignidad, así como la hipervascularidad o los vasos de neoformación.

También se pueden identificar en el cráneo lesiones hemorrágicas clasificándolas en agudas, subagudas o crónicas.

Imagen por resonancia magnética

La IRM es un estudio sofisticado diferente a la TC. La principal contraindicación de la IRM es la claustrofobia, ya que el estudio dura aproximadamente 40 min, con un ruido constante por la radiofrecuencia. Una de las principales ventajas es su capacidad para detectar pequeños cambios en los tejidos blandos, ya que el contraste en

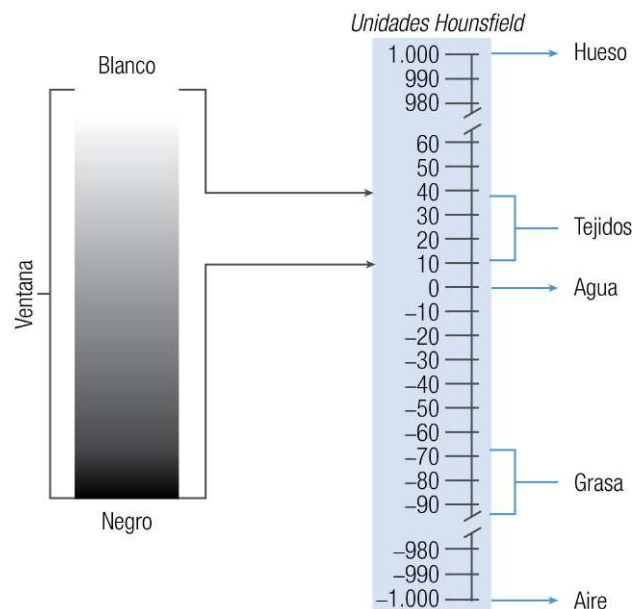


FIGURA 12

Distribución de la escala de grises en la TC y su equivalente en unidades Hounsfield para la densidad de cada tejido.

los tejidos blandos es mejor que el obtenido en la TC o en las radiografías. El paciente es sometido a un campo magnético externo y a ondas de radiofrecuencia, que no son nocivos.

Las contraindicaciones son aneurismas cerebrales tratados con clips ferromagnéticos, marcapasos cardíacos, implantes cocleares, cuerpos extraños metálicos, sobre todo en los ojos y alrededor de ellos (maquillaje, que produce artefacto y puede simular patología).

La IRM es el estudio en imagen de los protones; el protón que más habitualmente se estudia es el hidrógeno, es abundante en el cuerpo humano y se puede manipular fácilmente en un campo magnético. El protón de hidrógeno tiene carga positiva y gira constantemente a una frecuencia fija (frecuencia de espín), estos protones de hidrógeno actúan como imanes y se alinean con el campo magnético externo de manera similar a como lo harían unos clavos en un campo magnético o como lo hace la aguja de una brújula. Los protones de hidrógeno absorben la energía de las ondas de radio emitidas y aumentan su energía o resuenan. La intensidad de la señal de las ondas de radio recibidas a partir del paciente viene determinada no solo por el número de átomos de hidrógeno, sino también por los tiempos de relajación T1 y T2. Las imágenes ponderadas en T1 sirven para buscar información anatómica y las imágenes ponderadas en T2 son de ayuda para buscar patologías, ya que la mayoría de las patologías tiende a contener una cantidad considerable de agua o de hidrógeno y la ponderación en T2 hace que el agua resalte (fig. 13; v. fig. 10).

La terminología usada aquí es «intensidad»: «hipointenso» (negro), «isointenso» (gris) e «hiperintenso» (blanco), dependiendo del tiempo de ponderación: T1 y T2. El medio de contraste utilizado es el gadolinio.

Para concluir, es muy importante conocer la anatomía radiológica en sus diferentes técnicas de imagen, cortes (axial, sagital y coronal), correlación con las diferentes densidades, así como la terminología de cada una

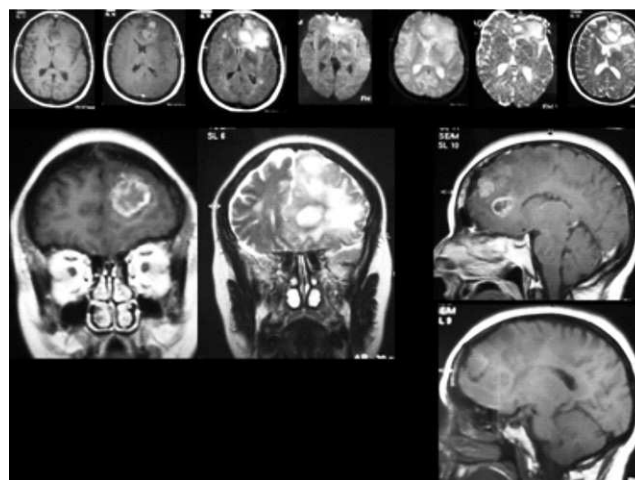


FIGURA 13
Imagen por resonancia magnética en T1, T2 y T1 con contraste.

de las formas de imagen: para Rx se usa «radiotransparente» (negro, aire) y «radiopaco» (blanco, agua); en la mastografía, «mayor y menor densidad»; en la TC, «densidad» («hiperdenso», blanco; «isodenso», gris, e «hipodenso», negro); en la ecografía se habla de «ecogenicidad» («hiperecogénico», blanco; «isoecogénico», gris, e «hipodenso», negro; «anecoico»: sin ecos, como el agua); en la resonancia magnética hablamos de «intensidades» («hiperintenso», blanco; «isointenso», gris, e «hipointenso», negro).

Página deliberadamente en blanco

A

Absorción, 306
 de agua y electrolitos, 306
 de carbohidratos, 306
 de grasas, 307
 de proteínas, 307
 Ácido(s)
 araquidónico, 266
 grasos, 685
 láctico, 701
 úrico, 777
 Acidosis
 metabólica, 244, 249, 701
 mecanismo de producción
 y etiología, 249
 respiratoria, 244
 Acromegalia, 709, 712
 Actividad desencadenada, 422
 Acuaporina 2, 232
 Acueducto cerebral, 603
 Addison, enfermedad, 743, 747, 766
 Adenoma(s)
 hipofisarios, 712
 tóxico, 726
 ADH, 230
 Adipocinas, 678
 Adiponectina, 677
 Adrenalina, 173, 700
 Agentes lesivos, 33
 biológicos, 38
 físicos, 33
 químicos, 35
 Aglutinación, 210
 Agregación plaquetaria, 666
 Alarminas, 271
 Albright, síndrome, 739
 Albúmina, 733
 Alcalosis
 metabólica, 244, 246, 247
 consecuencias clínicas, 248
 respiratoria, 244
 Aldosterona, 635, 636
 Aleteo
 auricular, 427
 ventricular, 432
 Aliento cetótico, 701
 Alteraciones
 del estado de alerta, 591
 de la pared arterial, 486
 psicológicas, 636
 sociales, 637
 Amadori, productos, 703
 Amígdala, 634
 AMPc, 163
 Anabolismo, 683
 Andrógeno, 535
 Anemia(s), 725
 aplásica, 651
 de células falciformes, 652
 clasificación, 648
 enfermedad(es)
 crónicas, 650
 renal, 651

ferropénica, 649
 hemolíticas, 652
 hiperregenerativas, 651
 hiporregenerativas, 649
 megaloblástica, 650
 por pérdidas, 651
 Aneurismas, 486, 566
 Angina
 electrocardiograma, 472
 estable, 461, 468, 470
 inestable, 461, 470
 de pecho, 470
 Angiodisplasia, 352
 Angiogénesis, 484, 703
 Angiotensina II, 232, 703
 Angor pectoris, 470
 Anion gap (GAP), 230
 Anticuerpos
 antinucleares, 211, 758
 inmunoespecificidad, 211
 inmunofluorescencia, 211
 antitiroideos, 728
 contra el receptor de TSH, 728
 Antígeno(s), 758
 CD34, 645
 CD38, 645
 leucocitarios humanos (HLA),
 207, 208
 Antitrombina III, 669
 Apendicitis, 319
 Apnea obstructiva del sueño, 713
 Apoptosis, 270
 Aracnoides, 602
 Arginina vasopresina, 230
 Arritmias, 417
 anomalías de la conducción,
 423
 bloqueo, 423
 reentrada, 423
 definición, 417
 electrofisiología, 417
 mecanismos de producción,
 421
 taquiarritmias, 426
 Arterioesclerosis, 455
 Artritis
 gotosa aguda, 783
 reumatoide, 762
 Artropatía
 por cristales, 777
 gotosa crónica, 781
 Artrosis, 769
 Ascitis, 342
 Asma, 411
 Ataque
 agudo de gota, 781
 isquémico transitorio, 626
 Aterosclerosis, 464, 628, 704
 factores de riesgo, 465
 Aterogénesis, 450, 528
 Ateroma, 467
 Atrofia muscular espinal, 588
 Autoanticuerpos, 757, 759

Autoantígenos, 759
 Autoinmunidad, 207, 758
 bases anatomofisiológicas, 208
 Autotolerancia, 760

B

Bacteriemia, 263
 Balanitis, 538
 Barorreceptores, 174
 Barrera hematoencefálica, 605, 606
 Basofilia, 658
 Basófilos/mastocitos tisulares, 195
 Bazo, 644
 Bernard-Soulier, síndrome, 670
 Bernouilli, teorema, 480
 Bicarbonaturia, 245
 Bilirrubina, 327
 conjugada, 327
 directa, 327
 formación, 330
 glucuronato, 329
 indirecta, 327
 metabolismo, 329
 no conjugada, 327
 plasmática, 330
 producción, 330
 total, 327
 Biliverdina, 329
 Biometría hemática, 648
 Bloqueo
 auriculoventricular, 425
 de salida sinusal, 425
 Blumberg, signo, 321
 Bocio, 720
 multinodular tóxico, 728
 simple, 728
 «Borde en cepillo», 161
 Bradiarritmias, 424
 sinusal, 424
 Bradicinina, 315
 Brecha
 aniónica, 250
 osmolar, 230
 Bronquitis crónica, 411

C

Calcemia, 734
 Calcio, 523, 733
 Calcitriol, 733, 736, 737
 Canal
 de agua, 232
 de cloruro, 163
 Canalopatías, 577
 Cáncer de próstata, 543
 Cansancio, 636
 Capacidades y volúmenes pulmonares,
 407
 Cardiomegalia, 714
 Cardiopatía
 cianótica, 135
 isquémica crónica, 461
 Cartílago articular, 767

- Caspasas, 270
 - apoptosis celular, 270
 - eventos celulares, 270
 - funciones, 270
- Catabolismo, 683, 685
- Catecolaminas, 700, 744
- Cefalea(s), 557, 714
 - clasificación internacional, 558
 - mecanismos generales en la producción, 558
 - migraña, 559
 - en racimo, 563
 - secundaria, 565
 - no vascular, 566
 - trastornos vasculares, 566
 - traumatismo, 565
 - tensional, 561, 636
- Célula(s)
 - aracnoideas, 602
 - dendríticas, 758
 - espumosas, 451, 467
 - estrelladas, 340
 - hematopoyéticas progenitoras, 644
 - Hep2, 212
 - mesangiales, 524
 - presentadoras de antígeno, 195, 758, 759
 - sanguíneas, 644
 - del sistema inmunitario, 195
- Células β del páncreas, 695
- Células T
 - autorreactivas, 760
 - CD4⁺, 758
 - CD8⁺, 758
 - reguladoras, 760
- Centro vasomotor, 173
- Cetoacidosis diabética, 701
- Cetosis, 701
- CFTR, 163
- Choque séptico, 263
- Cianosis, 131
 - alteraciones
 - cardiovasculares, 135
 - metabólicas, 136
 - neurológicas, 136
 - pulmonares, 135
 - bases anatomofisiológicas, 131
 - concepto, 131
 - fisiopatología, 134
 - hipoperfusión, 138
 - metahemoglobinemia, 137
 - reflujo gastroesofágico, 137
 - trauma, 138
- Ciclo cardíaco, 437
- Cinasas, 689
- Cinetosis, 89
- Circulación
 - cerebral, 621
 - colateral, 340
- Cirrosis
 - causas, 339
 - complicaciones, 340
 - hepática, 337
 - patogénesis, 340
- Cistocèle, 551
- Citocinas, 196, 218, 265, 466, 656, 757, 760, 772
 - vías de señalización, 762
- Claudinas, 328
- Clínica, 30
- Cóclea, 90
- Colágeno, 767
- Colangiocitos, 328
- Colecalciferol, 736
- Colecistocinina, 305, 676
- Colitis, 352
 - ulcerosa, 310, 319, 357, 363
- Coma, 594
 - mixedematoso, 721, 725
- Complejo(s)
 - autoinmunes, 759, 760
 - principal de histocompatibilidad (MHC), 196, 207, 208, 759
 - clase I, 196, 208
 - clase II, 196, 208
- Conciencia, 592
- Condrocito, 769
- Conducto(s)
 - biliares, 328
 - hepático, 338
- Contracción intravascular, 233
- Control de la ventilación, 71
 - mecánica, 73
 - movimientos ventilatorios, 72
 - nervioso, 74
 - regulación de la actividad ventilatoria, 74
 - trabajo diafragmático, 73
- Convulsiones neonatales familiares
 - benignas, 578
- Corti, órgano, 91
- Cortisol, 635, 636, 744
- Cortocircuito pulmonar, 377
- Cotransportador NaK2Cl, 163
- Courvoisier-Terrier, signo, 322
- Cretinismo, 720
- Crigler-Najjar, síndrome, 332
- Criptorquidia, 540
- Crisis
 - convulsivas, 575
 - epiléptica, 581
- Cristales de urato monosódico, 778
- Crohn, enfermedad, 310, 319, 357, 364
- Cuarto ventrículo, 603
- Cuerpos cetónicos, 701
- Curva de disociación de la Hb, 133
- Cushing
 - enfermedad, 743
 - síndrome, 743
- D**
- Daño tubulointersticial, 525
- Deleción clonal, 759
- Demarginación, 656
- Derrame paraneumónico, 398
- Deshidroepiandrosterona, 637
- Desoxihemoglobina, 131
- Desyodinasas, 719, 720
- Diabetes, 748
 - mellitus, 465, 628, 695, 766
 - clasificación, 696
- Diagnóstico, 30
- Diarrea, 159, 293
 - aguda, causas principales, 296
 - bases anatomofisiológicas, 160
 - clasificación, 160
 - concepto, 159
 - crónica, 297
 - diabética, 167
 - por dismotilidad, 167
 - exudativa, 166
 - fisiopatología, 164
 - osmótica, 165
 - otros tipos, 169
 - secretora, 166
 - síndrome de Zollinger-Ellison, 169
- 2,3-difosfoglicerato, 133
- Difusión pulmonar, 376
- DiGeorge, síndrome, 200, 739
- Digestión, 306
- Disfunción
 - de la barrera hematoencefálica, 578
 - diastólica, 472
 - endotelial, 451
 - eréctil, 539, 704
- Dislipidemia, 465, 499, 687, 704, 748
- Disnea, 71
 - aguda, causas, 85
 - del aparato
 - cardiovascular, 84
 - respiratorio, 83
 - bases anatomofisiológicas, 71
 - concepto, 71
 - crónica, causas, 86
 - fisiopatología, 77
 - mecanismos, 74, 78
 - paroxística nocturna, 85
 - reflujo gastroesofágico, 84
- Disse, espacio, 338
- Distrés, 633
- Dolor, 55, 315
 - abdominal, 319
 - aferencias nociceptivas, 58
 - causas, 57
 - concepto, 55
 - fisiopatología, 57
 - mecanismos
 - de producción, 322
 - talamocorticales, 60
 - modulación endógena, 60
 - neuronas
 - de primer orden, 58
 - de segundo orden, 59
 - de tercer orden, 60
 - nociceptores, 57
 - plasticidad neuronal, 65
 - sistemas endógenos de control, 65
 - tipos, 56
 - visceral, 316
- Dopamina, 713, 745
- Down regulation*. Véase Infrarregulación
- Duramadre, 601
- E**
- Ecografía, 792
- Edema, 103, 498
 - bases anatomofisiológicas, 103
 - causas, 106
 - cerebral, 579, 614
 - concepto, 103
 - fisiopatología, 106
 - fuerzas de Starling, 104
 - tipos, 107
- Eje
 - hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, 743, 744
 - hipotálamo-hipófisis-tiroides, 719
 - hipotalamohipofisotesticular, 535
- Eliptocitosis, 652
- Embolia
 - arterial aguda, 485
 - cerebral, 625
- Encefalitis, 601
- Encefalopatía hepática, 343
- β -endorfinas, 636
- Endotelina, 440
- Endotelio, 448, 466, 665
 - disfuncional, 466

- Enfermedad(es), 29
 acidopéptica, 738
 articular degenerativa, 767
 autoinmunitarias, 207, 757
 concepto, 207
 biliar, 319
 cardíaca, 628
 causas, 522
 celíaca, 169, 309
 del colon, 319
 concepto, 20
 por depósito
 de hidroxipatita cálcica, 782
 de oxalato de calcio, 783
 de pirofosfato de calcio, 781
 diverticular, 352
 hepática, 319
 inflamatoria intestinal, 319, 357, 362
 modelo tradicional, 21
 nosología, 21
 pélvica inflamatoria, 319, 551
 pulmonar, 319
 obstructiva crónica (EPOC), 405
 renal, 319
 crónica, 515, 651
 reumática autoinmune, 757
 sinónimos, 22, 29
 tipos, 23
 tiroidea, 719
 autoinmunitaria, 722
 transición epidemiológica, 21
- Enfermo, 29
 Enfisema, 411
 Entactina, 506
 Enterocitos, 160
 Enteropatía sensible al gluten, 169
 Enzima convertidora de la angiotensina, 232
 Eosinofilia, 658
 Eosinófilos, 195
 Epididimitis, 541
 Epilepsia(s)
 causas
 adquiridas, 578
 genéticas, 577
 convulsiones neonatales familiares
 benignas, 578
 del lóbulo temporal, 577
 relacionadas con fotoestimulación, 578
 Epileptogénesis, 577, 580
 Epispadias, 538
 EPOC. Véase Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
- Equilibrio
 ácido-base, 241
 energético, 675
 Ergocalciferol, 736
 Eritropoyesis, 725
 ineficaz, 331
 Eritropoyetina, 646
 Esclerodermia, 763
 Esclerosis lateral
 amiotrófica, 588
 primaria, 587
 Esferocitosis hereditaria, 652
 Esofagitis, 352
 Espermatocele, 540
 Espermatoogénesis, 534
 Esprúe tropical, 169
- Estado
 de choque, 277
 cardiogénico, 277, 281
 disfunción
 orgánica múltiple, 286
 sistólica y diastólica, 283
 distributivo, 277, 282, 283
 hipovolémico, 277, 280
 mecanismos de adaptación, 279
 obstructivo, 277, 285
 tipos, 278
 vegetativo, 597
- Esteatorrea, 169
 Esteatosis, 688
 Esterilidad, 714
 Estrés, 633
 Estrías grasas, 451, 467
 Estudios de imagen simples, 789
 Estupor, 593
 Etiología, 29
 concepto, 23
 Etiopatogénesis, 23
 Eustrés, 633
 Evans, síndrome, 648
 Evento vascular cerebral, 621
 hemorrágico, 625
 isquémico, 624, 626
- Exchangers*, 162
 Excitabilidad neuronal, 576
 Expansión intravascular, 234
 Extrasístole
 auricular, 426
 ventricular, 431
- F**
 Factor(es)
 de coagulación, 667
 de crecimiento
 insulínico de tipo 1, 712
 transformante β , 196
 estimulante de colonias de granulocitos
 y macrófagos, 195
 de necrosis
 tumoral, 647
 tumoral α , 195
 nuclear κ B, 689
 reumatoide, 762
 Feocromocitoma, 745
 Fibrilación
 auricular, 428
 ventricular, 432
 Fibrosis hepática, 340
 Fiebre, 111, 255
 bases anatomofisiológicas, 111
 concepto, 111
 efectos, 258
 fisiopatología, 114
 patrones, 258, 259
 temperorregulación, 112
 Filtración glomerular, 497, 517
 Fimosis, 538
 Fisiopatología, 11
 alostasis, 13
 autoinmunidad, 207
 competencias, 15
 concepto, 11
 homeostasis, 13
 mecanismos adaptativos, 13
 pregunta científica, 12
 ¿cómo?, 12, 13
 ¿por qué?, 12, 13
 de los signos
 cianosis, 131
 diarrea, 159
- edema, 103
 fiebre, 111
 hipotermia, 117
 síncope, 173
 tos, 125
- de los síndromes más comunes
 alteraciones
 del estado de alerta, 591
 de la hemostasia, 665
 anemia, 643
 arritmias, 417
 artropatías por cristales, 777
 cefalea, 557
 cirrosis hepática, 337
 cráneo hipertensivo, 611
 diabetes mellitus, 695
 enfermedad
 articular degenerativa, 767
 reumática autoinmune, 757
 estado de choque, 277
 evento vascular cerebral, 621
 hemorragia del tubo digestivo, 349
 hipertensión arterial sistémica, 445
 insuficiencia
 hepática, 337
 renal, 515
 líquidos corporales y sus electrolitos, 229
 neumopatía obstructiva crónica, 405
 obesidad y sobrepeso, 675
 síndrome(s)
 de *burnout*, 633
 colónicos, 357
 de condensación pulmonar, 373
 de derrame pleural, 395
 diarreico, 293
 doloroso abdominal, 315
 febril, 255
 de hiperexcitación neuronal, 575
 ictérico, 327
 de insuficiencia
 cardíaca, 435
 respiratoria, 383
 isquémico coronario agudo, 461
 de malabsorción, 305
 meníngeo, 601
 metabólico, 683
 nefrítico, 505
 nefrótico, 495
 de neurona motora, 585
 de respuesta inflamatoria sistémica, 263
 trastorno(s)
 de la circulación, 477
 del equilibrio ácido-base, 241
 de las glándulas
 paratiroides, 733
 suprarrenales, 743
 de la hipófisis, 709
 de los leucocitos, 655
 de la tiroides, 719
 urogenitales
 femeninos, 547
 masculinos, 533
- de los síntomas
 disnea, 71
 dolor, 55
 vértigo, 89
- sistemas
 corporales, 14
 no regulados, 12
 regulados, 12
 de retroalimentación, 12

Flacidez, 596
 Flujo
 laminar, 478
 pulsátil, 480
 sanguíneo, 477
 cerebral, 592, 612, 622
 autorregulación, 593, 623
 coronario, 463
 turbulento, 478
 Flúter auricular, 427
 Foliculitis, 549
 Formación de hueso, 736
 Forrest, escala, 351
 Fosfato, 523, 733
 Frank-Starling, mecanismo, 439
 Fuerzas de cizallamiento, 450
 Función tubular, 497

G

Galactorrea, 714
 GAP. Véase *Anion gap* (GAP)
 Gastritis, 351
 erosiva hemorrágica, 352
 Gastroenteritis, 319
 Genitourinario, 533
 Gigantismo, 709, 712
 Glanzmann, trombostenia, 670
 Glomérulo, 496
 Glomerulonefritis postinfecciosas, 509
 Glucagón, 700
 Glucocorticoides, 700, 744
 Glucógeno, 685
 Gluconeogénesis, 686
 Glucosa, 701
 Glucosaminoglucanos, 767
 Glucosilación, 700
 Glucosuria, 701
 GLUT. Véase Transportadores de glucosa (GLUT)
 Glutación, 327
 Gónadas masculinas, 533
 Goodpasture
 enfermedad, 508
 síndrome, 511
 Gota, 777
 tofécea crónica, 782, 783
 Grasa parda, 677
 Graves
 enfermedad, 719, 726, 766
 oftalmopatía, 727
 Grelina, 676
 Guanilina, 163
 Guillain-Barré, síndrome, 588

H

Hashimoto, tiroiditis, 722
 Hematemesis, 349, 352
 Hematocele, 540
 Hematopoyesis, 644
 Hematoquecia, 350, 353
 Hematosis, 375
 Hemoglobina, 643
 metabolismo, 330
 Hemólisis, 652
 Hemorragia, 484, 651
 del tubo digestivo, 349
 alto, 349
 bajo, 349
 causas y localizaciones, 350
 clasificación de la gravedad, 351
 de origen indeterminado, 350
 Hemorroides, 352

Hemostasia, 665
 secundaria, 666
 Henry, ley, 132
 Hepatocito, 328
 Hernia cerebral, 615
 Hidrocele, 540
 Hidrotórax hepático, 399
 Hidroxiapatita, 733, 736
 Hierro, 329
 Hiperbicarbonatemia, 245
 Hiperbilirrubinemia, 327
 hepática, 332
 posthepática, 332
 prehepática, 331
 Hipercalcemia, 733, 738
 Hipercoagulabilidad, 499, 748
 Hiper cortisolismo, 748
 Hiperemia, 481
 Hiper glucemia, 701
 Hiperinsulinemia, 454, 690, 701
 Hiperlipidemia, 628
 Hipernatremia, 230, 238
 etiología, 238
 hipervolémica, 239
 hipovolémica, 238
 normovolémica, 239
 Hiperosmolaridad, 230
 Hiperparatiroidismo, 733, 737
 primario, 738
 Hiperpigmentación, 748
 Hiperpirexia, 255, 260
 Hiperplasia
 prostática benigna, 543
 suprarrenal congénita, 750
 Hiperpnea, 85
 Hiperprolactinemia, 709
 causas, 713
 Hipersensibilidad
 de tipo I, 220
 de tipo II, 221
 de tipo III, 222
 de tipo IV, 222
 Hipertensión, 780
 arterial, 690, 703, 714, 746
 sistémica, 445
 complicaciones, 454
 durante el embarazo, 454
 factores de riesgo, 453
 secundaria, 456
 tipos, 456
 endocraneal, 601
 intracraneal, 611
 portal, 340
 venosa, 489
 Hipertermia, 255, 260
 Hipertiroidismo, 719, 725
 Hipertrigliceridemia, 701
 Hipertrófia
 glomerular, 524
 ventricular izquierda, 528
 Hiperuricemia, 779
 asintomática, 783
 Hiperventilación, 85
 Hipervolemia, 528
 Hipocalcemia, 739
 Hipocloremia, 245
 Hipófisis, 634
 Hipogonadismo, 714, 715
 Hiponatremia, 230, 234
 consecuencias, 237
 etiología, 236
 hiperosmolar, 236

hipotónica, 236
 hipovolémica, 236
 isovolémica, 237
 mecanismos, 235
 pseudohiponatremia, 236
 secundaria, 235
 Hipoosmolaridad, 230
 Hipoparatiroidismo, 733
 funcional, 739
 secundario, 739
 Hipopotasemia, 246
 Hipospadias, 537
 Hipotálamo, 634
 Hipotermia, 117
 concepto, 117
 efecto o fenómeno de recaída, 120
 escalas de severidad, 118
 fisiopatología, 117
 tipos de lesiones por exposición al frío, 120
 Hipotiroidismo, 713, 719–721
 subclínico, 721
 Hipovolemia, 232
 Hipoxia celular, 277
 Histamina, 315
 Historia de la medicina, 3
 Antiguo Egipto, 4
 árabes, 7
 Asclepio, 5
 bizantina, 7
 china, 5
 científica, 10
 cultura hebrea, 4
 desarrollo de la fisiopatología, 9
 Edad Media, 6
 Esculapio, 5
 Galeno, 6
 Hipócrates, 6
 ilustración, 8
 mundo antiguo, 6
 paracelsismo, 8
 «prehipocrática», 5
 prehistórica, 3
 Renacimiento, 7
 siglo XVII, 8
 siglo XVIII, 9
 siglo XIX, 9
 Thomas Sydenham, 9
 HLA. Véase Antígenos leucocitarios humanos (HLA)
 Hormona(s)
 antidiurética, 440
 antiinflamatorias, 757
 del crecimiento, 700, 709
 efectos, 711
 liberación pulsátil, 710
 estimulante de la tiroides, 719, 721, 728
 liberadora de tirotropina, 719
 paratiroidea (PTH), 523, 733, 734
 prolactina
 liberación pulsátil, 711
 regulación de la secreción, 710
 tiroides, 719
 efectos biológicos, 721
 Hounsfield, unidades, 792

I

Ictericia, 327, 344
 Impotencia, 714
 Infarto
 agudo de miocardio, 461, 471
 cerebral, 621, 626, 627

Infecciones, 500
 Inflamasoma, 781
 Infrarregulación, 519
 Inmunidad, 193
 adaptativa, 193, 216
 adquirida, 208
 celular, 217
 humoral, 216
 innata, 193, 208, 215
 tipos de respuesta inmunitaria, 219
 Inmunodeficiencias, 200
 Inmunodifusión doble en agar, 212
 Inmunofluorescencia
 directa, 213
 indirecta, 212
 Inmunoglobulinas, 196, 209, 759
 Insomnio, 636
 Insuficiencia
 cardíaca, 435
 causas, 438
 congestiva, 398
 orgánica múltiple, 286
 renal, 515, 780
 aguda, 517
 prerrenal, 518
 Insulina, 689
 resistencia. *Véase* Resistencia a la insulina
 Intercambiadores, 162
 Intercambio
 de gases, 133, 386
 pleuroperitoneal, 399
 Interleucinas, 647
 Irrigación cerebral, 622
 Isquemia, 482
 mesentérica, 319
 transitoria, 97

K

Klein, signo, 322
 Kussmaul, respiración, 701

L

Laberinto, 90
 anterior, 90
 posterior, 90
 Lamininas, 506
 Langerhans
 células, 195
 islote, 695
 LaPlace, ley, 480
 Lesch-Nyhan, síndrome, 779
 Leucocitos, 655
 Leucocitosis, 656
 Leucopenia, 659, 725
 Leucotrienos, 327
 Leydig, células, 535, 536
 Lieberkühn, criptas, 160
 Linfocitopenia, 661
 Linfocitos B, 4, 196
 CD19, 196
 Linfocitos NK, 196
 Linfocitos NKT, 196
 Linfocitos T, 196, 208, 467
 CD4, 196
 CD4⁺, 758
 autorreactivos, 210
 CD8, 196
 CD8⁺, 758
 intraepiteliales, 216
 Linfocitos Th1, 217
 Linfocitos Th2, 217
 Linfocitos Th17, 217

Linfocitosis, 658
 Lipogénesis, 721
 Lipólisis, 721
 Lipoproteína(s), 451, 466
 de baja densidad, 451, 688, 723
 lipasa, 688, 723
 de muy baja densidad, 687
 Lipotoxicidad, 688
 Líquido cefalorraquídeo, 601, 604, 611
 características, 607
 Lisis, 210
 Locus coeruleus, 591
 Lupus eritematoso sistémico, 761

M

Macrófago, 678, 758
 Mácula densa, 516
 Malabsorción, 305
 Maldigestión, 309
 Mallory-Weiss, desgarro, 351
 Mareo, 89
 Marginación, 656
 McBurney, signo, 322
 Mecanismos
 celulares de adaptación, 45
 atrofia, 47
 hiperplasia, 47
 hipertrofia, 46
 metaplasia, 47
 de lesión, 33
 celular, 39
 alteraciones en la homeostasis del calcio, 41
 daño
 al ADN y a las proteínas, 43
 mitocondrial, 39
 defectos en la permeabilidad de la membrana, 42
 depleción del trifosfato de adenosina, 39
 especies reactivas de oxígeno y estrés oxidativo, 41
 Medicina basada en la evidencia, 31
 Médula ósea, 644
 Megalina, 736
 Melenas, 352
 Membrana
 basal glomerular, 505
 pulmonar, 376
 Ménière, enfermedad, 97
 Meninges, 601
 Meningismo, 605
 Meningitis, 601, 605
 Meningoencefalitis, 601
 Mesangio, 506
 Metaborreceptores, 83
 Metaloproteasas, 771
 Metaloproteinasas, 769
 MHC. *Véase* Complejo principal de histocompatibilidad (MHC)
 Mialgias, 636
 Microvellosidades, 161
 Mielocatexis, 655
 Migraña, 559
 vestibular, 97
 Mimetismo molecular, 508
 Monocitos y macrófagos, 195
 Monocitosis, 658
 Monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), 163
 Monro-Kellie, doctrina, 613
 Monte de Venus, 547

Motilidad, 306
 Murphy, signo, 322
 Músculo cardíaco, 436

N

Natural killer, linfocitos, 208
 Necroptosis, 270
 Nefrocalcinosis, 738
 Nefrolitiasis, 738
 Nefropatía
 clasificación, 510
 diabética, 702
 por IgA, 510
 lúpica, 510, 761
 Neoplasia, 310
 endocrina múltiple, 737, 746
 Neumopatía obstructiva crónica (NOC), 405
 factores de riesgo, 408
 Neuralgias, 570
 Neurinoma del acústico, 98
 Neurinitis vestibular, 97
 Neuropatía diabética, 705
 Neuropeptido Y, 676
 Neurotensina, 163
 Neutralización, 210
 Neutrofilia, 656
 Neutrófilos, 195
 Neutropenia, 659
 Nidógeno, 506
 Nistagmo, 95
 NOC. *Véase* Neumopatía obstructiva crónica (NOC)
 Nocicepción, 55
 Nociceptores, 57
 cutáneos, 57
 musculares y articulares, 58
 neurobiología de la activación, 61
 transmisión y modulación, 63
 viscerales, 58
 Noradrenalina, 173, 700

O

Obesidad, 465, 628, 675, 689, 780
 Obstrucción de intestino delgado, 319
 Ocludinas, 328
 Oclusión arterial
 aguda, 484
 crónica, 485
 Órganos
 masculinos accesorios, 533
 vestibulares, 91
 Orquitis, 541
 urliana, 542
 Ortopnea, 85
 Osmolaridad, 230
 control, 230
 sérica, 230
 Osteítis fibrosa, 527
 quistica, 738
 Osteoartritis, 767
 Osteoblastos, 736
 Osteoclastos, 736
 Osteodistrofia renal, 527
 Osteomalacia, 527
 Osteoprotegerina, 736
 Otoconias, 93
 Otolitos, 93
 Ovarios, 549
 Óxido nítrico, 688, 772
 Oxihemoglobina, 133

- P**
- Pancreatitis, 701, 738
 - Pannus*, 762
 - Parafimosis, 538
 - Paraplejía espástica hereditaria, 587
 - Paro sinusal, 424
 - Patogénesis, 30
 - concepto, 22
 - Patrones moleculares asociados
 - a daño, 194
 - a patógenos, 194
 - Pendrina, 719
 - Pene, 534
 - Péptido(s)
 - inhibidor gástrico, 676
 - intestinal vasoactivo, 163
 - natriuréticos auriculares, 440
 - Péptido Y, 676
 - Pérdidas ocultas de sangre, 353
 - Perfusión, 376
 - pulmonar, 376
 - tisular, 277
 - Pericarditis urémica, 528
 - Período
 - intercrítico, 783
 - refractario, 419
 - Peritonitis bacteriana espontánea, 343
 - Personalidad de tipo A, 635
 - Peyronie, enfermedad, 538
 - Piamadre, 603
 - Pie diabético, 705
 - Piroptosis, 270
 - Placas ateromatosas, 450, 467, 688
 - Plaquetas, 665
 - activación, 665
 - Platipnea, 85
 - Plexos coroideos, 604, 605
 - Plummer, enfermedad, 728
 - Podocitos, 505, 516
 - Polidipsia, 701
 - Polifagia, 701
 - Pólipos, 352
 - Poliuria, 701
 - Potencial
 - de acción, 418
 - de membrana, 418
 - Precipitación, 210
 - Presión
 - arterial, 173, 445
 - clasificación, 446
 - media, 446
 - hidrostática intravascular, 231
 - intracraneal, 611
 - autorregulación, 614
 - oncótica
 - intersticial, 231
 - intravascular, 231
 - Presorreceptor, 174
 - Priapismo, 539
 - Prinzmetal, angina, 468
 - Problemas de concentración, 636
 - Procalcitonina, 608
 - Proceso
 - inflamatorio-sistema inmunitario, 271
 - inmunitario, 193
 - alteraciones, 198
 - bases anatomofisiológicas, 193
 - componentes celulares, 195
 - concepto, 193
 - fisiopatología, 197
 - órganos del sistema inmunitario, 196
 - Proopiomelanocortina, 676
 - Prostaglandinas, 772
 - Prostatitis, 542
 - bacteriana crónica, 543
 - no bacteriana, 543
 - Proteoglucanos, 767
 - Protrombina, 670
 - Pruebas de función hepatobiliar, 332
 - Pseudogota, 777
 - Pseudohiperparatiroidismo, 739
 - Pseudohipoparatiroidismo, 733
 - PubMed, 31
 - Purinas, 777
- Q**
- Quimiocinas, 466
- R**
- Radiografías, 789
 - Raynaud, fenómeno, 761
 - Reacción
 - de hipersensibilidad, 201
 - meníngea, 601, 605
 - Receptor(es)
 - de hormona
 - estimulante de la tiroides (TSH), 722
 - paratiroidea, 735
 - de insulina, 698
 - de lectina, 194
 - de mineralocorticoides, 744
 - de reconocimiento de patrones, 194
 - scavenger*, 467
 - sensor de calcio, 734
 - del sistema inmunitario, 197
 - de tipo *tol*, 194, 760
 - de la vitamina D, 736
 - Receptor CXCR4, 655
 - Receptor PTHR1, 735
 - Receptor V1b, 232
 - Receptor V2, 232
 - Rectorragia, 353
 - Reflejo barorreceptor, 174
 - Regulación
 - del equilibrio ácido-base, 523
 - de la excreción
 - de agua, 497
 - de potasio, 498
 - de sodio, 497, 522
 - del flujo sanguíneo, 481
 - del volumen del líquido extracelular, 522
 - Relación ventilación/perfusión, 383
 - Renina, 232
 - Reserva energética, 685
 - Resistencia a la insulina, 454, 528, 689, 697, 714, 749
 - Resonancia magnética, 794
 - Resorción ósea, 736
 - Respuesta
 - del huésped a la infección, 215
 - inmunitaria de tipo I, 220
 - Rete testis*, 534
 - Retinopatía diabética, 703
 - Reyes, enfermedad, 780
 - Ritmos de escape, 426
 - Rotor, síndrome, 332
 - Rovsing, signo, 322
- S**
- Sáculo, 91
 - Salud
 - concepto, 17
 - multidimensional, 19
 - derecho, 19
 - determinantes sociales, 24
 - evolución histórica, 17
 - factores que influyen, 23
 - relaciones, 20
 - Secreción biliar, 328
 - Sedentarismo, 628
 - Sepsis, 263
 - Septicemia, 263
 - Serotonina, 163, 315
 - Sertoli, células, 535
 - Shear stress*, 485
 - Shunt*, 377, 383
 - pulmonar, 377
 - SICA. Véase Síndrome isquémico coronario agudo (SICA)
 - Signo, 28
 - del psoas, 322
 - Síncope, 173
 - bases anatomofisiológicas, 173
 - cardíaco, 177
 - causas, 175
 - concepto, 173
 - fisiopatología, 175
 - ortostático, 177
 - reflejo, 175
 - del seno carotídeo, 176
 - tipos y causas, 176
 - vasovagal, 176
 - Síndrome(s), 29
 - anémico, 643
 - de *burnout*, 633
 - colónicos, 357
 - compartimental, 482
 - de condensación pulmonar, 373
 - consolidación pulmonar, 377
 - craneohipertensivo, 611
 - definición, 29
 - de derrame pleural, 395
 - causas, 398
 - mecanismos, 397
 - de origen
 - extrapleural y extratorácico, 399
 - linfático, 399
 - de deterioro rostrocaudal, 596
 - diarreico, 293
 - doloroso abdominal, 315
 - febril, 255
 - etiología, 259
 - fase
 - de estado, 258
 - de inicio, 256
 - de lisis, 258
 - hepatorenal, 343
 - insuficiencia
 - respiratoria, 383
 - ventilatoria, 383
 - del intestino irritable, 357, 358
 - criterios diagnósticos de Roma III, 359
 - factores de riesgo, 362
 - isquémico coronario agudo (SICA), 461
 - de malabsorción, 305
 - meníngeo, 601
 - metabólico, 465, 683, 724
 - nefrítico, 505
 - nefrótico, 495
 - de neurona motora
 - inferior, 585, 587
 - superior, 585, 586
 - de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), 263
 - caspasas, 270. Véase también Caspasas
 - causas, 264

mediadores, 265
 celulares, 263
 plasmáticos, 264
 teoría del daño, 271
 del seno enfermo, 425
 séptico, 263
 del túnel carpiano, 587
 WHIM, 656
 Síntoma, 28
 concepto, 28
 SIRS (*systemic inflammatory response syndrome*), 263
 Sistema
 activador reticular ascendente, 591
 del complemento, 197
 de conducción eléctrica, 420
 fagocítico mononuclear, 329
 genitourinario femenino, 547
 inmunitario, 207
 límbico, 634, 635
 nervioso
 periférico, 634
 simpático, 634
 renina-angiotensina, 465
 renina-angiotensina-aldosterona, 439, 447, 454
 reticuloendotelial, 329
 urinario, 533
 masculino, 533
 ventricular, 603
 vestibular, 94
 Sjögren, síndrome, 761, 763
 Sobrerregulación, 519
 Somnolencia, 593
 Starling
 ecuación, 230
 equilibrio, 481
 Sustancia P, 315

T

Tálamo, 634
 Talasemias, 652
 Taquiarritmia, 746
 Taquicardia(s)
 auricular, 428
 de reentrada, 429
 sinusal, 427
 supraventriculares, 427
 ventriculares, 431
 Taquipnea, 85
 Tejido adiposo blanco, 677
 Teoría del daño, 271
 Tercer ventrículo, 603
 Test de hiperoxia, 135
 Testículos, 533
 función endocrina, 536
 Testosterona, 536
 efectos biológicos, 537

Tetania, 739
 Tioglobulina, 719
 Tioperoxidasa, 719
 Tirototoxicosis, 725
 Tiroxina, 634, 636, 719
 Tofos, 780
 Tolerancia inmunitaria, 759
 Tomografía computarizada, 792
Torsades de pointes, 431
 Torsión testicular, 541
 Tos, 125
 bases anatomofisiológicas, 125
 concepto, 125
 etiología, 129
 fases, 128
 receptores, 125
 Transferrina, 329
 Transportadores de glucosa (GLUT), 698, 699
 Trastornos
 del equilibrio ácido-base, 241
 acidosis
 metabólica, 244
 aguda, 249
 respiratoria, 243
 alcalosis
 metabólica, 245, 246
 respiratoria, 243
 brecha aniónica, 250
 mecanismos de adaptación, 244
 generales, 227
 trastornos de los líquidos, 229
 Trepopnea, 85
 Trifosfato
 de adenosina (ATP), 163
 de uridina (UTP), 163
 Triglicéridos, 685
 Triyodotironina, 719
 Trombocitopenia, 344, 725
 Tromboembolia, 488
 Trombofilias, 669
 Trombogénesis, 688
 Trombopoyetina, 646
 Trombosis, 485, 566
 cerebral, 624
 venosa profunda, 489
 Trompas de Falopio, 548
 Troponinas, 473
 Túbulo renal, 496

U

Úlcera
 gastroduodenal, 319
 gastrointestinal, 636
 péptica, 351, 352
 Ultrafiltrado, 515
Up regulation. Véase Sobrerregulación
 Urato, 779

Uremia, 526
 Urobilina, 329
 Urobilinógeno, 329
 Urogenital, 533
 Útero, 548
 UTP, 163
 Utrículo, 91

V

Vagina, 548
 Vaginitis, 550
 Varices, 490
 esofágicas, 341, 351, 352
 Varicocele, 540
 Vasculitis, 488
 Vasopresina, 635
 Vasos sanguíneos, 665
 Ventilación pulmonar, 374
 Ventrículos laterales, 603
 Vértigo, 89
 bases anatomofisiológicas, 90
 clasificación, 96
 concepto, 89
 enfermedades cerebrovasculares, 98
 esclerosis múltiple, 98
 fisiopatología, 94
 postural paroxístico benigno, 97
 síndromes vertiginosos
 centrales, 97
 periféricos, 97
 Vía
 accesoria, 429
 aérea, 406
 VIP, 163
 Vitamina D, 523, 734, 736
 proteína transportadora, 736
 Volumen
 circulante efectivo, 231
 corpuscular medio, 648
 von Willebrand, enfermedad, 670
 Vulvitis, 549
 Vulvovaginitis, 550

W

Willis, polígono, 622
 Wilson, enfermedad, 327
 Wolff-Chaikoff, efecto, 721

X

Xeroftalmia, 764
 Xerostomía, 764

Y

Yodo, 720
 deficiencia, 721

Z

Zónula *adherens*, 328

Fisiopatología

La ciencia del porqué y el cómo

Raul A. Uribe Olivares

La Fisiopatología, ciencia que integra conocimientos de Anatomía, Bioquímica y Fisiología, entre otras, es fundamental para que los estudiantes y los profesionales de la salud entiendan el porqué y el cómo de la alteración de las funciones normales y de la aparición de signos y síntomas, y constituye uno de los pilares básicos para la adquisición de algunas de las competencias necesarias para el ejercicio de la Medicina.

Desde esta perspectiva, tanto la estructura como el contenido de *Fisiopatología. La ciencia del porqué y el cómo* se han elaborado teniendo especialmente en cuenta las necesidades de estudiantes y docentes. La colaboración de estos en la obra ha permitido una mejor adecuación del contenido a las necesidades de ambos.

- Estructurada en tres partes («Introducción», «Fisiopatología de los síntomas y los signos» y «Fisiopatología de los síndromes más comunes») que facilitan la consulta y una rápida localización de la información más relevante.
- Exhaustivos capítulos que incluyen las bases anatomofisiológicas y fisiopatológicas de cada uno de los signos, síntomas y síndromes.
- Los capítulos dedicados a los síndromes más comunes incorporan un caso clínico comentado.
- Incluye un apéndice con apuntes básicos sobre las diferentes modalidades de diagnóstico por imagen.

Fisiopatología. La ciencia del porqué y el cómo está especialmente dirigida a estudiantes de los grados de Medicina, Enfermería, Nutrición, Técnico de Emergencias, Medicina del Deporte y otros grados relacionados con las Ciencias de la Salud, aunque también será de utilidad para médicos residentes o en sus primeros años de ejercicio.

Raul A. Uribe Olivares es Médico Especialista en Medicina Interna y en Reumatología, Profesor Titular de Fisiopatología y Reumatología en la Universidad Lamar (Guadalajara, México) y Médico Adscrito en el Hospital Civil Juan I. Menchaca de Guadalajara (México).