8.ª edición

Incluye
CONTENIDO
DIGITAL

SISINIO DE CASTRO

Manual de Patología general

José Luis Pérez Arellano

ELSEVIER

Sisinio de Castro. Manual de Patología General

8.ª EDICIÓN

José Luis Pérez Arellano

Catedrático de Universidad, Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria
Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Insular de Gran Canaria



Índice de capítulos

Cubierta

Portada

Página de créditos

Prefacio

Agradecimientos

Contenidos en www.studentconsult.es

Parte 1: Introducción

Capítulo 1: Conceptos generales

- Aspectos históricos
- Patología
- Clínica
- Aspectos básicos de la Patología General

Parte 2: Etiología y Patogenia General

Capítulo 2: Los agentes mecánicos como causa de enfermedad

- Efectos nocivos de la gravedad
- Patología de las modificaciones de la presión ambiental

Efectos patológicos de los ruidos

Efectos perjudiciales de las vibraciones

Cinetosis

Capítulo 3: El calor y el frío como agentes etiológicos

Recuerdo fisiológico de la termorregulación

Exploración de la temperatura corporal

Síndromes

Capítulo 4: Las radiaciones y la electricidad como causas de enfermedad

Efectos de las radiaciones

Efectos de la electricidad

Capítulo 5: Las sustancias químicas como causa de enfermedad

Concepto y tipos de tóxicos

Factores que influyen en la toxicidad de una sustancia

Mecanismos de lesión por tóxicos

Síndrome general del paciente intoxicado

Capítulo 6: Los agentes vivos como causa de enfermedad

Tipos de agentes biológicos

Mecanismos patogénicos de la infección y enfermedad infecciosa

Patogenia general de las enfermedades infecciosas

Fisiopatología y manifestaciones de las enfermedades infecciosas

Capítulo 7: Factores endógenos de la enfermedad (I)

Bases estructurales de la herencia

Bases funcionales de la herencia

Estructura y función del ADN mitocondrial

Exploración de los trastornos genéticos

Capítulo 8: Factores endógenos de la enfermedad (II)

Enfermedades genéticas

Enfermedades monogénicas

Enfermedades poligénicas

Cromosomopatías

Constitución

Capítulo 9: Lesión y muerte celular

Degeneración celular

Adaptación celular

Muerte celular

Capítulo 10: Formas de reacción inespecífica (I)

Inflamación

Reparación

Inmunidad innata frente a los virus

Capítulo 11: Formas de reacción inespecífica (II)

Citocinas proinflamatorias

Síndrome febril

Síndrome de respuesta sistémica a la agresión (estrés)

Reacción de fase aguda

Capítulo 12: Mecanismos inmunológicos de la enfermedad (I)

Recuerdo anatómico y fisiológico de la respuesta inmune

Exploración de la respuesta inmune

Capítulo 13: Mecanismos inmunológicos de la enfermedad (II)

Síndromes de inmunodeficiencia

Reacciones de hipersensibilidad

Capítulo 14: Mecanismos inmunológicos de la enfermedad (III)

Tolerancia a los antígenos propios

Autoinmunidad

Capítulo 15: Patología general de las neoplasias

Factores etiológicos

Mecanismos de oncogénesis

Características específicas de las células neoplásicas

Manifestaciones de las neoplasias

Síndrome de lisis tumoral

Capítulo 16: Envejecimiento. Aspectos fisiológicos y patológicos

Aspectos generales del envejecimiento

Cronología del envejecimiento

Factores responsables del envejecimiento

Consecuencias generales del envejecimiento

Consecuencias particulares del envejecimiento1

Índices de envejecimiento

Peculiaridades del enfermar en los ancianos

Parte 3: Fisiopatología y Patogenia General del Sistema Respiratorio

Capítulo 17: Recuerdo anatómico y fisiológico. Exploración funcional del aparato respiratorio. Fisiopatología de la ventilación

- Recuerdo anatómico
- Recuerdo fisiológico
- Exploración funcional
- Fisiopatología de la ventilación

Capítulo 18: Fisiopatología del control de la respiración. Disnea

- Anatomía y fisiología del control de la respiración
- Exploración
- Alteraciones del control de la ventilación
- Disnea

Capítulo 19: Insuficiencia respiratoria (I)

- Recuerdo anatómico y fisiológico
- Exploración
- Insuficiencia respiratoria
- Alteraciones difusas de la ventilación/perfusión
- Hipoxemia sin insuficiencia respiratoria

Capítulo 20: Insuficiencia respiratoria (II)

- Hipoxia
- Cianosis
- Hipercapnia

Capítulo 21: Semiología pulmonar básica y exploración del aparato respiratorio

Semiología básica respiratoria

Exploración del aparato respiratorio

Capítulo 22: Fisiopatología de la circulación pulmonar

Recuerdo anatómico y fisiológico

Exploración

Hipertensión pulmonar

Edema de pulmón

Congestión pulmonar pasiva

Embolismo pulmonar

Capítulo 23: Síndromes pulmonares principales. Fisiopatología de las funciones defensivas y metabólicas pulmonares

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Asma

Atelectasia

Condensación pulmonar

Afectación intersticial difusa

Fisiopatología de los mecanismos de defensa del aparato respiratorio

Fisiopatología de las funciones metabólicas del pulmón

Capítulo 24: Síndromes pleurales y mediastínicos

Fisiopatología de la pleura

Fisiopatología del mediastino

Parte 4: Fisiopatología y Patogenia General del

Aparato Circulatorio

Capítulo 25: Recuerdo anatómico y fisiológico del corazón. Exploración funcional. Manifestaciones de la patología cardíaca

- Recuerdo anatómico
- Recuerdo fisiológico
- Exploración funcional del corazón
- Manifestaciones clínicas de la patología cardíaca

Capítulo 26: Exploración física y complementaria del corazón

- Exploración física
- Exploración radiológica
- Electrocardiograma
- Exploraciones especiales

Capítulo 27: Fisiopatología de las valvulopatías

- Estudio general de las valvulopatías
- Estudio especial de las valvulopatías

Capítulo 28: Fisiopatología de los trastornos de la frecuencia y el ritmo cardíacos

- Recuerdo anatómico y fisiológico
- Estudio general de las arritmias
- Clasificación de las arritmias
- Estudio especial de las arritmias

Capítulo 29: Fisiopatología del miocardio y del pericardio. Arteriosclerosis

- Patogenia y fisiopatología del miocardio

Patogenia y fisiopatología del pericardio

Arteriosclerosis

Capítulo 30: Fisiopatología de la circulación coronaria

Recuerdo anatómico y fisiológico

Exploración

Insuficiencia coronaria

Síndromes de insuficiencia coronaria

Capítulo 31: Fisiopatología de la presión arterial

Recuerdo fisiológico

Exploración

Síndromes

Capítulo 32: Insuficiencia circulatoria (I)

Síncope

Shock

Capítulo 33: Insuficiencia circulatoria (II)

Mecanismos y causas

Mecanismos compensadores

Consecuencias y manifestaciones

Exploraciones complementarias

Capítulo 34: Fisiopatología de la circulación de las extremidades

Fisiopatología de la circulación arterial periférica

Fisiopatología de la circulación venosa periférica

Parte 5: Fisiopatología y Patogenia General del Aparato Digestivo

Capítulo 35: Recuerdo anatómico del tubo digestivo. Fisiopatología general de la motilidad digestiva. Estudio de las heces

- Recuerdo anatómico del tubo digestivo
- Motilidad del tubo digestivo
- Examen de las heces

Capítulo 36: Estudio especial de los síntomas y los síndromes de la alteración de la motilidad del tubo digestivo

- Disfagia
- Vómito
- Regurgitación
- Estreñimiento
- Síndrome de estenosis intestinal
- Íleo

Capítulo 37: Fisiopatología de la secreción del tubo digestivo

- Recuerdo fisiológico
- Exploración
- Fisiopatología de la secreción digestiva

Capítulo 38: Fisiopatología de la digestión y la absorción del tubo digestivo. Síndrome diarreico

- Recuerdo fisiológico
- Exploración
- Trastornos de la digestión y la absorción

Síndrome diarreico

Capítulo 39: Fisiopatología de la circulación del tubo digestivo. Dolor de origen digestivo. Fisiopatología del gas intestinal. Halitosis

Fisiopatología de la circulación del tubo digestivo

Síndromes de afectación de la circulación del tubo digestivo

Dolor originado en el aparato digestivo

Fisiopatología de los gases intestinales

Halitosis

Capítulo 40: Recuerdo anatómico y fisiológico del hígado. Manifestaciones de la patología hepática. Exploración del hígado

Recuerdo anatómico

Recuerdo fisiológico

Manifestaciones de la patología hepática

Exploración física

Exploración funcional

Exploración complementaria

Capítulo 41: Ictericia y colestasis

Ictericia

Colestasis

Capítulo 42: Síndrome de insuficiencia hepatocelular

Mecanismos y causas

Fisiopatología general

Consecuencias y manifestaciones

Tipos evolutivos

Capítulo 43: Síndrome de hipertensión portal. Fisiopatología del peritoneo

Síndrome de hipertensión portal

Fisiopatología del peritoneo

Capítulo 44: Fisiopatología de la vía biliar extrahepática y del páncreas

Fisiopatología de la vía biliar extrahepática

Fisiopatología del páncreas exocrino

Parte 6: Fisiopatología y Patogenia General del Riñón y las Vías Urinarias

Capítulo 45: Recuerdo anatómico y fisiológico del riñón

Recuerdo anatómico

Recuerdo fisiológico

Capítulo 46: Exploración del riñón. Estudio de la orina

Exploración renal

Examen de la orina

Capítulo 47: Manifestaciones de la patología renal

Alteraciones de la orina

Manifestaciones generales de las nefropatías

Capítulo 48: Síndromes de la patología renal (I)

Síndrome glomerulonefrítico

Síndrome nefrótico

Síndromes de tubulopatía

Síndrome de nefropatía intersticial

Nefropatías vasculares

Capítulo 49: Síndromes de la patología renal (II)

Lesión renal aguda

Enfermedad renal crónica

Capítulo 50: Fisiopatología de las vías urinarias

Recuerdo anatómico y fisiológico

Exploración

Patogenia general

Parte 7: Fisiología y Patología General de la Sangre y de los Órganos Hematopoyéticos

Capítulo 51: Fisiopatología general de la hematopoyesis. Exploración de la serie roja

Recuerdo anatómico y fisiológico

Exploración de la hematopoyesis y de la serie roja

Síndromes de panmielopatía

Capítulo 52: Fisiopatología de la serie roja. Síndrome anémico y síndrome policitémico

Síndrome anémico

Síndrome policitémico

Capítulo 53: Fisiopatología general de los leucocitos. Síndrome leucémico

Recuerdo estructural y funcional de los leucocitos

Exploración

Síndromes de alteración de la serie blanca

Síndrome leucémico

Capítulo 54: Fisiopatología de los linfocitos y de los órganos linfoides

Recuerdo anatómico y fisiológico de los órganos linfoides

Recuerdo fisiológico de la serie linfoide

Exploración

Síndromes

Capítulo 55: Fisiopatología general de la hemostasia (I)

Recuerdo fisiológico de la hemostasia

Protección frente a la trombogénesis

Exploración

Capítulo 56: Fisiopatología general de la hemostasia (II)

Síndrome de diátesis hemorrágica

Síndrome de hipercoagulabilidad o trombofilia

Síndrome de coagulación intravascular diseminada

Parte 8: Fisiopatología y Patogenia General del Sistema Endocrino, del Crecimiento y de la Diferenciación del Sexo

Capítulo 57: Fisiopatología general del sistema endocrino. Fisiopatología del bloque hipotálamo-hipófisis

Aspectos generales del sistema endocrino

Sistema hipotálamo-hipófisis

Capítulo 58: Fisiopatología del tiroides

Recuerdo anatómico

Recuerdo fisiológico

Exploración

Síndromes

Capítulo 59: Fisiopatología de las glándulas suprarrenales

Corteza suprarrenal

Médula suprarrenal

Capítulo 60: Fisiopatología de las gónadas

Testículo

Ovario

Capítulo 61: Fisiopatología de la diferenciación del sexo y del crecimiento

Diferenciación del sexo

Crecimiento

Capítulo 62: Fisiopatología de la glándula paratiroides y del metabolismo del calcio, el fósforo y el magnesio

Fisiopatología de la glándula paratiroides

Fisiopatología del metabolismo del calcio

Fisiopatología del metabolismo del fosfato

Fisiopatología del metabolismo del magnesio

Parte 9: Fisiopatología y Patogenia General del Metabolismo, la Nutrición y el Equilibrio Ácido-Base

Capítulo 63: Fisiopatología del metabolismo de los glúcidos

Recuerdo fisiológico

Exploración

Síndromes

Capítulo 64: Fisiopatología del metabolismo de los lípidos

Recuerdo fisiológico

Exploración

Síndromes

Capítulo 65: Fisiopatología del metabolismo de las proteínas y de los aminoácidos. Amiloidosis

Recuerdo fisiológico

Exploración

Síndromes

Capítulo 66: Fisiopatología del metabolismo de los nucleótidos y de las porfirinas

Fisiopatología del metabolismo de las purinas

Fisiopatología del metabolismo de las pirimidinas

Fisiopatología del metabolismo de las porfirinas

Capítulo 67: Fisiopatología del metabolismo de los oligoelementos

Metabolismo del hierro

Metabolismo del cobre

Metabolismo del cinc

Metabolismo del yodo

Metabolismo del flúor

Metabolismo del selenio

Capítulo 68: Fisiopatología del balance hidrosalino y del manejo del potasio

Fisiopatología del balance hidrosalino

Fisiopatología del potasio

Capítulo 69: Fisiopatología del equilibrio ácido-base

Recuerdo fisiológico

Capítulo 70: Fisiopatología general de la nutrición

Recuerdo fisiológico de la nutrición

Exploración del estado nutricional

Síndromes de alteración nutricional

Recuerdo fisiológico de las vitaminas

Exploración del metabolismo de las vitaminas

Síndromes de alteración de las vitaminas

Parte 10: Fisiopatología y Patogenia General del Sistema Nervioso

Capítulo 71: Fisiopatología general del sistema nervioso central y de las funciones específicas de la corteza cerebral

Fisiopatología general del encéfalo

Fisiopatología general de la corteza cerebral

Capítulo 72: Fisiopatología de la motilidad voluntaria

Recuerdo anatómico y fisiológico general

Fisiopatología de la motilidad voluntaria

Fisiopatología del tono muscular

Fisiopatología de los reflejos

Síndromes de alteración de la motilidad voluntaria

Capítulo 73: Fisiopatología de la sensibilidad y de los sistemas sensoriales. Estudio especial del dolor

Fisiopatología de la sensibilidad general

Estudio especial del dolor

Fisiopatología de los sistemas sensoriales

Capítulo 74: Fisiopatología del tronco del encéfalo, de la médula espinal y de los pares craneales

Síndromes del tronco del encéfalo

Síndromes medulares

Capítulo 75: Fisiopatología del sistema nervioso periférico y del sistema nervioso vegetativo

Fisiopatología del sistema nervioso periférico

Fisiopatología del sistema nervioso vegetativo

Capítulo 76: Fisiopatología de la coordinación motora, del equilibrio y de la marcha

Recuerdo anatómico y fisiológico

Exploración

Síndromes

Capítulo 77: Fisiopatología de los núcleos de la base del encéfalo

Recuerdo anatómico

Recuerdo fisiológico

Exploración

Síndromes

Capítulo 78: Fisiopatología de la conciencia. Síndrome epiléptico

Fisiopatología de la conciencia

Síndrome epiléptico

Capítulo 79: Fisiopatología de los elementos protectores y de la circulación del sistema nervioso central

Fisiopatología del líquido cefalorraquídeo

Fisiopatología del sistema meníngeo

Fisiopatología de la circulación del sistema nervioso central

Fisiopatología de la presión intracraneal

Parte 11: Fisiopatología y Patogenia General del Aparato Locomotor

Capítulo 80: Fisiopatología del músculo estriado esquelético

Recuerdo anatómico y fisiológico

Exploración

Manifestaciones de las lesiones musculares

Síndromes musculares

Capítulo 81: Fisiopatología del tejido óseo

Recuerdo anatómico

Recuerdo fisiológico

Exploración

Síndromes

Capítulo 82: Fisiopatología de las articulaciones

Recuerdo anatómico y fisiológico

Exploración

Síndromes

Exámenes complementarios

Bibliografía general

Autoevaluación con imágenes

Glosario de helenismos médicos

Página de créditos



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

Sisinio de Castro. Manual de patología general, 8.ª ed., de José Luis Pérez Arellano
©2020 Elsevier España, S.L.U.
ISBN: 978-84-9113-123-6
eISBN: 978-84-9113-162-5

Todos los derechos reservados.

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.20.674-2019
Impreso en Italia

Prefacio

La primera edición de este Manual, titulado en aquella fecha *Lecciones de Patología General* y constituido por dos tomos de pasta blanda, está fechada en 1975, realizándose nuevas ediciones de forma periódica. El estudio de esta obra fue determinante en mi vida personal y profesional. Elegir Salamanca, el Hospital Clínico y, específicamente, la Cátedra de Patología General se debió principalmente a este simple hecho. El magisterio diario del Jefe y de uno de sus discípulos favoritos, el Prof. Luis González Villarón, hicieron que mi residencia en Medicina Interna haya sido uno de los períodos mejores de mi vida. En 1995, con gran dolor de quienes le queríamos, falleció don Sisinio. También en ese año, unos meses antes yo había concursado y obtenido la plaza de Profesor Titular de Medicina en la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. En este contexto, acepté la responsabilidad de encargarme de la 6.ª edición de la obra. Como públicamente indiqué en su prefacio, se mezclaba por un lado el respeto y orgullo de la tarea con el miedo a *«no dar la talla»*. Afortunadamente, la difusión ha sido excelente y la editorial Elsevier ha apostado por una nueva edición (la octava en la actualidad), 44 años después de la primera.

Como no podía ser de otra forma, en cada nueva edición he intentado mantener un equilibrio entre los aspectos básicos e irrenunciables y la adaptación a las novedades tecnológicas disponibles. En lo que respecta al primer aspecto, y como en todas las anteriores, la nueva edición ha sido realizada por una única persona. Además, se ha mantenido la distribución del texto en dos tipos de letra: convencional, para los aspectos fundamentales, y menor para el recuerdo anatómico y fisiológico, la exploración o los aspectos novedosos patogénicos y/o fisiopatológicos. Todos los capítulos se han revisado en profundidad, eliminando conceptos obsoletos y añadiendo nuevo material relevante. En esta edición no se ha modificado el número de capítulos. Los contenidos han sido plenamente actualizados, reforzados por 508 figuras y 119 tablas y cuadros en el libro impreso, así como 196 ilustraciones y 68 tablas y cuadros *online*. Finalmente, desde un punto de vista estético, hemos mantenido la impresión a dos tintas, que hace más agradable su lectura.

Para mantener un equilibrio entre la mayor información y una menor extensión se ha recurrido a editar una parte del libro en formato electrónico (www.studentconsult.es). En este formato se aportan varios contenidos: *i)* la bibliografía global de la obra y de cada uno de sus apartados; en este sentido, se aportan por término medio seis referencias por capítulo, todas ellas

posteriores al 2013, lo que supone 547 nuevas referencias (excluyendo las correspondientes a libros); *ii)* toda la iconografía del texto escrito en color, así como material complementario únicamente para el formato electrónico; *iii)* pruebas de elección múltiple (10 por cada capítulo, más de la mitad nuevas en esta edición) así como 80 preguntas basadas en imágenes (p. ej. clínicas, radiografías de tórax, electrocardiogramas, frotis sanguíneo, etc.); *iv)* un bloque de exámenes complementarios con la sistemática de lectura de una radiografía de tórax, del electrocardiograma y los valores de referencia de las pruebas de laboratorio más utilizadas; en esta edición se han incluido dos apartados que incluyen los principales autoanticuerpos y marcadores tumorales de utilidad práctica, y *v)* un glosario de términos médicos.

La experiencia durante las ediciones previas hace prever una doble utilización de este Manual, tanto durante el estudio de la Patología General como al finalizar el Grado, para volver a integrar los conocimientos adquiridos.

Sinceramente espero que esta nueva edición sea tan útil para los estudiantes como las previas.

José Luis Pérez Arellano

Las Palmas 2019

Agradecimientos

Como responsable de esta nueva edición, deseo agradecer muy especialmente a Dña. Mercedes Moreno (viuda de D. Sisinio) su firme confianza en que pudiera llevar a cabo la revisión y actualización del Manual en las últimas tres ediciones. Durante todos estos años, su estímulo y apoyo han sido para mí un importante motor para realizar este trabajo.

Por otro lado, quiero mostrar mi agradecimiento a todos los alumnos, residentes, compañeros del Hospital y de la Universidad, que han tenido la amabilidad de leer algunos capítulos de esta nueva edición, por sus acertados consejos y sugerencias. Han sido muchos, pero debo citar especialmente a José Curbelo, que ha revisado concienzudamente una gran parte del Manual, y a José María Robaina, por sus acertados consejos en varios capítulos.

También debo pedir disculpas públicas a mi familia y amistades por el tiempo prestado «al libro», que ha impedido que les haya dedicado más atención.

Contenidos en www.studentconsult.es

- 10 preguntas de autoevaluación por capítulo (820 en total).
- 80 preguntas de autoevaluación con imágenes clínicas y diagnósticas.
- Galería de imágenes en color, incluyendo las 508 imágenes del libro impreso más 196 imágenes y 68 tablas y cuadros *online*.
- Tablas de exámenes complementarios
- Bibliografía general y por sección
- Glosario de raíces helénicas

PARTE 1
Introducción

Capítulo 1: Conceptos generales

CAPÍTULO 1

Conceptos generales

Aspectos históricos

Las ideas sobre el enfermar y la enfermedad han estado siempre sometidas al influjo de las corrientes que han guiado el pensamiento en cada momento histórico. Sin embargo, cada época ha mantenido elementos de períodos anteriores, de tal forma que la noción actual del proceso de enfermar, y de la propia enfermedad, es heredera de todos los períodos de la historia. Por ello, vamos a señalar, a grandes rasgos, estos pensamientos desde la antigüedad hasta nuestros días.

En los pueblos primitivos, la medicina estaba basada tanto en experiencias empíricas como en creencias mágicas, de tal forma que la enfermedad era interpretada principalmente por la intervención de causas sobrenaturales.

El salto realmente importante, que aproxima la medicina a la de nuestros días, se lleva a cabo en la Grecia clásica (siglos IV-V a. C.) superando dos dificultades propias de la época: la influencia de los dioses y la propensión de los filósofos griegos a ejercitar la mente, más que a prestar atención a la realidad externa. La principal aportación de las diversas escuelas es la consideración de que las enfermedades están producidas por causas naturales y, como consecuencia, deben ser observadas y tratadas con medios naturales.

La medicina hipocrática tradicional fue diversificándose en los siglos siguientes, y es Galeno (siglo II d. C.) quien sintetiza toda la tradición hipocrática al emplear como base lógica la filosofía aristotélica. La doctrina galénica es la base de la medicina durante 15 siglos, se transmite de generación en generación de forma cada vez más dogmática y se añaden únicamente aspectos especulativos.

En la segunda mitad del siglo XVII, el gran clínico inglés Sydenham elabora la idea de «especie morbosa», base de la nosografía actual. Las «especies morbosas» son nuestras enfermedades, es decir, las formas típicas y constantes de enfermar, aisladas a base de la observación clínica de muchos casos semejantes. Establecer formas concretas de enfermar, cuando en realidad solo observamos hombres enfermos diferentes, es una operación mental más complicada que clasificar, una auténtica idealización. Además, tratar de captar con abstracciones toda la riqueza de la vida, reflejada en cada hombre enfermo, es un intento arriesgado. Sin embargo, esta tentativa ha sido conseguida con resultados positivos, de tal forma que es posible configurar como ciencia sistemática la compleja realidad del hombre enfermo. En otras palabras, esa actitud ha permitido que la Patología sea una ciencia.

Sobre esta base, la medicina toma cuerpo y forma definitivos con el positivismo del siglo XIX. De acuerdo con esta tendencia, la Patología debe ser considerada una ciencia natural. Las consecuencias de esta formulación son diversas. Por una parte, establece el fundamento de la investigación científica en la observación y en la experimentación. Como consecuencia, se han desarrollado medios auxiliares que aumentan la capacidad de detección de los órganos de los sentidos. Por otra parte, permite reducir la experiencia

personal a valores numéricos, lo que facilita su manejo a la hora de analizar los fenómenos y establecer las leyes que los rigen.

Dentro del marco positivista, la enfermedad es concebida como una forma de vivir anormal, es decir, como un proceso que solo accidentalmente es diferente del que mantiene la vida en el estado de normalidad. El proceso dinámico que es la enfermedad es puesto en marcha por unas causas que, a través de mecanismos establecidos, provocan trastornos de la función y eventualmente lesiones; se expresa mediante manifestaciones (subjetivas y objetivas) y evoluciona en el tiempo de una forma peculiar.

Realmente, esta síntesis positivista se produce por la integración de las tres grandes orientaciones médicas del siglo XIX, que pretendían dar fundamento a la enfermedad de forma exclusiva:

1. **Orientación anatomo-clínica.** Esta interpretación, iniciada por Morgagni y Virchow y culminada por Laënnec, fundamentó la enfermedad en las lesiones —macroscópicas o microscópicas— y permitió el desarrollo de los métodos (palpación, percusión, auscultación) que permiten reconocer las lesiones en los seres vivos.
2. **Orientación fisiopatológica.** A diferencia del carácter «estático» de la escuela previa, los clínicos y los fisiólogos alemanes, cuyo máximo exponente es Johannes Müller, fundamentan la enfermedad en las alteraciones funcionales. Es decir, la enfermedad sería una serie encadenada de hechos físicos y de reacciones químicas alteradas. Lógicamente, esta escuela desarrolló instrumentos para medir funciones biológicas (p. ej., el termómetro) e introdujo los estudios analíticos en la práctica médica.
3. **Orientación etiológica.** Los trabajos de Pasteur y Koch permitieron comprobar que muchas enfermedades estaban producidas por microorganismos específicos. Este hecho llevó a una nueva mentalidad que afirmaba que toda enfermedad es el resultado de un agente externo, microbiano o tóxico.

La medicina actual integra los hallazgos y métodos de estas escuelas de una forma natural, combinando métodos anatomo-clínicos clásicos (palpación, percusión, auscultación) con nuevas formas de evaluación anatómica (endoscopia, técnicas radiológicas, ecografía, resonancia magnética nuclear), utilizando procedimientos funcionales clásicos (registros de temperatura, estudios de la actividad eléctrica) o actuales (espirometría, técnicas isotópicas), y buscando de forma cada vez más sofisticada la causa de las enfermedades. En las últimas décadas, las técnicas inmunológicas y de biología molecular han permitido incrementar notablemente el conocimiento de los mecanismos y las causas de muchas enfermedades, así como facilitar su diagnóstico y, en algunos casos, aportar medios para su tratamiento.

Sin embargo, la medicina actual integra otros matices que superan la integración de las orientaciones positivistas, cuyo máximo exponente es la

medicina basada en la evidencia. Un aspecto importante es la idea, por otro lado clásica, de que «no existen enfermedades, sino enfermos». Por ello, dos notas de la medicina actual son la consideración de la totalidad y la de la individualidad de cada ser humano enfermo. La noción de totalidad implica la valoración de las relaciones entre los diferentes sistemas orgánicos y su regulación. Por otro lado, la atención a la persona enferma pretende captar el papel que desempeña la individualidad de cada enfermo en el proceso morboso.

Además, se ha llegado a la convicción de que es esencial considerar la categoría personal de cada hombre enfermo y, de esta forma, practicar una medicina personal, antropológica y ética. Se ha de tener en cuenta, por lo tanto, que el hombre enfermo es una unidad de cuerpo y alma, está dotado de conciencia, es libre y responsable, capaz de emprender proyectos para llenar su vida, viviendo inmerso en la sociedad y en la historia (cuadro e1-1).

Cuadro e1-1 Medicina «basada en la cortesía»

- Llamar a la puerta antes de entrar en la habitación y esperar una respuesta
- Cerrar la puerta
- Presentarse al paciente y a la familia
- Indicar la responsabilidad con el enfermo
- Sentarse antes de comenzar la anamnesis
- No transmitir sensación de precipitación
- Sonreír siempre que sea apropiado
- Preguntar al paciente acerca de la comodidad en el hospital
- Lavarse las manos antes de la exploración y usar guantes si procede
- Ser respetuoso durante la exploración

Modificado de Kahn MW. N Engl J Med 2008;358:19:1988-9.

Patología

La Patología es la ciencia que se ocupa del estudio de las enfermedades. Teniendo en cuenta que la enfermedad es un proceso dinámico, la Patología incluye varios elementos, que veremos a continuación.

Etiología

Se ocupa de la causa de la enfermedad, de la forma en la que se interpreta la causalidad en la ciencia, es decir, como simple relación causa-efecto, prescindiendo de consideraciones teleológicas. Sin embargo, son pocas las enfermedades en las que únicamente puede establecerse un único agente causal, bien sea exógeno (agentes físicos, químicos, vivos) o endógeno (herencia, edad, sexo). Habitualmente, estos agentes actúan en combinaciones diversas y, no excepcionalmente, en tal número que la situación es compleja e inabarcable.

Por ello, algunos autores han proclamado que nuestros enunciados etiológicos son absolutamente falsos. Sin embargo, el reconocimiento de una causa no solo es una tendencia irreprimible del espíritu, sino que, en nuestro caso, también es una necesidad de orden práctico. Por ello, se acepta la solución de denominar como causa a aquel de los factores etiológicos que aparentemente desempeña un papel principal. Por otro lado, si ninguno de los agentes causales tiene un factor destacable, se renuncia a establecer una causa concreta y se sustituye esta expresión por la de factores de riesgo, que son aquellos cuya presencia en el conjunto de la población y en los individuos aislados va ligada a una mayor frecuencia y gravedad de la enfermedad. Probablemente, se abusa al calificar los factores como «de riesgo» y esta designación debería reservarse para aquellos cuyo mecanismo de acción en la génesis de la enfermedad es conocido; en otros casos, la denominación correcta sería marcadores de riesgo.

Patogenia y fisiopatología

Estudian los mecanismos por los cuales los agentes causales dan lugar a una enfermedad. En ocasiones, es difícil establecer una diferencia neta entre los mecanismos que ocasionan la lesión (interpretada en un sentido amplio) y los procesos por los que se manifiestan las lesiones de los diferentes órganos y aparatos. Por ello, en el ámbito anglosajón, suele emplearse la denominación conjunta de *mecanismos de las enfermedades*. Sin embargo, el término patogenia debe emplearse para el estudio de los mecanismos por los que los agentes causales ocasionan las lesiones, mientras que la denominación de fisiopatología se reservará para el estudio del curso anormal de los procesos vitales que explica la génesis de las manifestaciones (clínicas o hallazgos en los exámenes complementarios).

Anatomía patológica

Su objeto es el estudio de la lesión, interpretada en el sentido de alteración estructural. Sin embargo, existen enfermedades en las que no es posible detectar alteraciones morfológicas, temporal o definitivamente.

Aunque la enorme influencia de la escuela anatomo-clínica ha consolidado el término de lesión como alteración estructural, no es inhabitual que los agentes causales solo produzcan una alteración funcional sin alteración morfológica. Por ello, puede definirse de forma más amplia la lesión como afectación anatómica o funcional de un determinado órgano, tejido, célula o estructura subcelular.

Sintomatología o semiología

Analiza la forma en la que se manifiesta la enfermedad mediante *síntomas* —datos subjetivos— y *signos* —datos objetivos—, en combinaciones características.

Patocronía

Estudia el desarrollo de la enfermedad en el tiempo. Este aspecto es especialmente importante, aunque no exclusivo, en las enfermedades infecciosas (v. cap. 6).

Clínica

La clínica es la actividad que realiza el médico junto al enfermo para ayudarle a recuperar la salud o aliviarle de su enfermedad. Si la Patología es eminentemente teórica, la clínica es uno de los aspectos de la vertiente práctica de la medicina. La clínica se concreta en tres aspectos: el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento.

Diagnóstico

El término diagnóstico se emplea en dos sentidos diferentes. Por un lado, denomina el proceso que utiliza el médico para identificar el síndrome o la enfermedad que afecta al paciente y, por otro, sirve para nombrar la consecuencia del anterior procedimiento.

Entendido el diagnóstico como proceso, pueden distinguirse dos etapas complementarias y relacionadas: la recogida de datos y el análisis e interpretación de estos.

Recogida de datos. Se consigue mediante la anamnesis, la exploración física y la solicitud de pruebas complementarias.

La *anamnesis* permite detectar los signos de las enfermedades. Además, durante este proceso, que combina anamnesis y exploración física, denominado *historia clínica,* se debe establecer una relación médico-enfermo correcta para que el acto médico cumpla plenamente su objetivo.

La *exploración física* permite detectar los signos de las enfermedades. Además, durante este proceso, que combina anamnesis y exploración física, denominado historia clínica, se debe establecer una relación médico-enfermo correcta para que el acto médico cumpla plenamente su objetivo.

Los *exámenes complementarios* incluyen pruebas de laboratorio, funcionales, de diagnóstico por imagen, endoscopias y biopsias.

La progresiva disponibilidad de estas técnicas puede favorecer un empleo discriminado. Por ello, su empleo debe basarse en varias reglas importantes: *a)* deben ser realmente «complementarias», es decir ayudar a la evaluación de funciones o lesiones no accesibles mediante la historia clínica, no suplantando a esta; *b)* deben interpretarse en relación con los datos clínicos, de tal forma que ante una aparente discrepancia siempre debe predominar la clínica; *c)* deben solicitarse aquellas que estén estrictamente indicadas, teniendo en cuenta que nunca debe solicitarse una prueba complementaria si los resultados no van a modificar la actitud práctica, y *d)* cuando existan varias pruebas que puedan aportar una información similar, se elegirá aquella que suponga menos riesgo o incomodidad al paciente y, a ser posible, la menos cara.

La Propedéutica Médica incluye el aprendizaje de la anamnesis y de la exploración física, así como la interpretación de los hallazgos obtenidos por estos métodos y mediante las pruebas complementarias.

Análisis e interpretación de los datos. En esta fase del proceso diagnóstico es importante jerarquizar los datos, asignando a cada uno el valor que realmente tiene. En este sentido, son muy valiosos los conceptos de sensibilidad y especificidad. La *sensibilidad* expresa la frecuencia con la que aparece el dato en los pacientes afectados de una enfermedad, mientras que la *especificidad* indica la frecuencia con la que ese dato está ausente en el resto de las enfermedades. De esta forma, los datos o pruebas muy sensibles son especialmente útiles para descartar entidades morbosas, mientras que los muy específicos son útiles para confirmarlas.

Por lo demás, la interpretación de los datos para llegar al diagnóstico supone utilizar el método científico inductivo, planteando hipótesis que son confirmadas o descartadas y seleccionando la auténtica entre diversas posibilidades. Este proceso razonado, mediante el cual se seleccionan las posibilidades que expliquen los datos clínicos y las pruebas complementarias, además de la patocronía de la enfermedad, se denomina *diagnóstico diferencial.*

Pronóstico

Es el conjunto de previsiones con respecto a la evolución del proceso patológico que afecta al individuo enfermo. Debe establecerse en lo que respecta a la esperanza de sobrevivir *(quoad vitam),* de lograr la recuperación funcional *(quoad valetudinem)* y a la aparición de futuras complicaciones. En líneas generales, y de mejor a peor, el pronóstico puede ser leve, grave, gravísimo y funesto o mortal (el pronóstico reservado no es un pronóstico, sino el reconocimiento de que no es posible establecerlo).

Salvo que la enfermedad sea de reciente descripción o su tratamiento no haya sido aplicado a un número suficiente de pacientes, el pronóstico de la enfermedad, basado en el análisis de la evolución natural de los pacientes que la han padecido, no suele ofrecer dificultades e incluso puede ser expresado en términos estadísticos. Más difícil es establecer el pronóstico individual (que es el que realmente interesa), cuya base son los factores pronósticos (circunstancias que concurren en la enfermedad vivida por el paciente concreto) y los aspectos individuales (p. ej., edad, sexo, estado de nutrición, etc.) que influyen sobre el desenlace del proceso morboso.

Tratamiento

Es dudoso saber si forma parte conceptual de la actividad clínica, pero, al ser el complemento obligado del diagnóstico y su justificación, se puede incluir en ella sin demasiado esfuerzo. La doctrina de la terapéutica clínica son las normas para la aplicación de los recursos terapéuticos.

El médico dispone de recursos higiénicos, dietéticos, farmacológicos, físicos, quirúrgicos y psicológicos para aplicarlos a los pacientes. En general, el resultado es mejor cuando se actúa sobre la causa (tratamiento etiológico) que cuando se incide sobre los mecanismos mediante los que esta actúa

(tratamiento patogénico); este último es preferible a la simple corrección de los síntomas (tratamiento sintomático). Por ello, la máxima aspiración del médico será hacer tratamientos causales, bien entendido que las tres modalidades de tratamiento no se excluyen, sino que se complementan, por lo que es habitual que se apliquen de forma conjunta.

Aspectos básicos de la Patología General

Tradicionalmente, la Patología se divide en dos disciplinas complementarias. Así, en la Patología General consideramos los elementos de la enfermedad comunes a las formas de enfermar y, de este modo, nos ocupamos del estudio de los agentes etiológicos, de los mecanismos patogénicos significativos, así como de las consecuencias de las lesiones y sus manifestaciones (síntomas, signos y exámenes complementarios). Un fenómeno común a la mayor parte de los órganos y los sistemas es su limitada capacidad de reacción, tanto para ser lesionados como para manifestar sus lesiones. Por ello, e independientemente del agente causal, existen combinaciones de síntomas, signos y alteración de los exámenes complementarios que indican la presencia de un mecanismo fisiopatológico común. A estas asociaciones, cuyo reconocimiento es esencial en la práctica clínica, se les denomina *síndromes* (fig. 1-1). No es difícil darse cuenta de que, si es este el contenido de la Patología General, su doctrina será básicamente el estudio de los «mecanismos de las enfermedades». La Patología Médica estudia de forma ordenada cada una de las enfermedades con todos los elementos mencionados e incluye, además, los aspectos terapéuticos, pronósticos y preventivos.

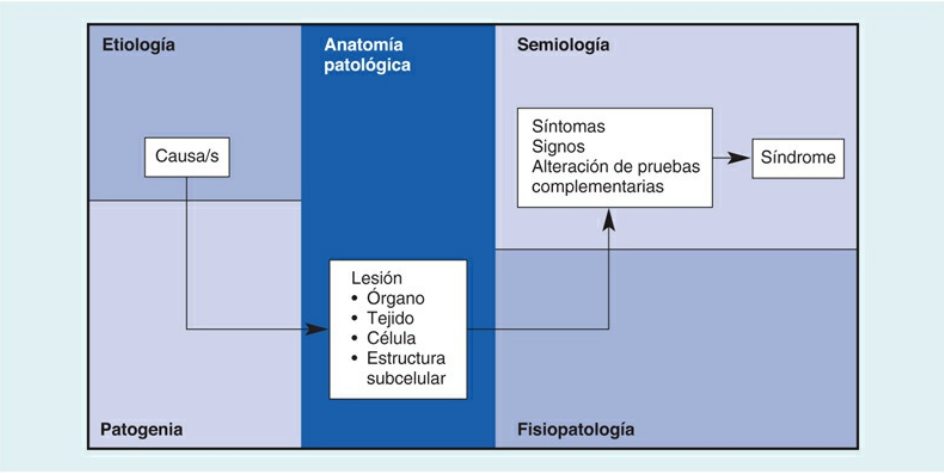


FIGURA 1-1 Conceptos básicos de la Patología General.

La Patología General es una ciencia en constante evolución. Evidentemente, posee un sustrato básico firme, que integra los diferentes elementos incluidos a lo largo de los años por muchos autores clásicos (p. ej., Letamendi, Novoa Santos, Pi y Sunyer, Balcells). Sin embargo, su enfoque ha ido cambiando. Se han reducido de forma notable los aspectos más filosóficos y se han eliminado apartados que han constituido disciplinas propias (p. ej., Microbiología y Parasitología). Por el contrario, se han incorporado nuevas aportaciones, principalmente del ámbito de la Biología Celular, la Genética y

la Inmunología, que han aclarado aspectos patogénicos o fisiopatológicos básicos.

La Patología General y la Propedéutica Clínica desempeñan un papel básico como «asignatura puente» entre las disciplinas básicas (p. ej., Anatomía, Histología, Bioquímica, Fisiología) y las disciplinas puramente clínicas (p. ej., Patología y Clínica Médica o Quirúrgica, Pediatría, Ginecología). En este sentido, sintetiza la información esencial de las asignaturas básicas y proporciona los elementos comunes de las enfermedades que se manifiestan con los diferentes síndromes.

La Patología General, como otras ciencias, exige una visión integradora. En este manual son innumerables las referencias cruzadas entre los diferentes mecanismos patogénicos, entre los diferentes sistemas y aparatos, y entre ambos.

Finalmente, la Patología General y la Propedéutica Clínica suponen para el estudiante el primer contacto con el enfermo y, por lo tanto, su primera «experiencia médica». La actividad clínica, además de aplicar unos conocimientos científicos (los de la Patología) con un método científico y utilizar los recursos de una técnica cada vez más refinada y compleja, supone el ejercicio de un arte, entendiendo por tal la función creadora derivada de esas fuerzas que llamamos intuición, inspiración y fantasía. Finalmente, entendida la medicina como una ciencia y un arte, siempre debe estar al servicio del afán insaciable de ayudar al prójimo menesteroso que es el enfermo, lo que constituye la vocación del que es, o será, el auténtico médico.

Bibliografía de la parte 1

Barbado Hernández FJ. La Medicina Interna. Horizontes lejanos. *An Med Intern (Madrid)*. 2005;22:58–59.

Casademont J, Porcel JM, Vargas Núñez JA, González Macías J. Grupo de Trabajo «Medicina Interna y Universidad», de la Sociedad Española de Medicina Interna. Situación actual de la enseñanza de la Patología General en España. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2013;213:421–427.

Rodríguez de Castro F, Carrillo-Díaz T, Freixinet-Gilart J, Julià-Serdà G. Razonamiento clínico. *FEM*. 2017;20:149–160.

Smith AK, White DB, Arnold RM. Uncertainty the other side of prognosis. *N Engl J Med*. 2013;368:2448–2450.

Autoevaluación

Preguntas

1. ¿Cuál de los siguientes médicos definió el término «especie morbosa»?
    a) Charcot
    b) Müller
    c) Kock
    d) Sydenham
    e) Vesalio
2. La parte de la Patología que se ocupa del estudio de las causas de las enfermedades se denomina:
    a) Etiología
    b) Patogenia
    c) Fisiopatología
    d) Anatomía patológica
    e) Semiología
3. El conjunto de síntomas, signos y alteraciones de los exámenes complementarios que traduce un mecanismo fisiopatológico común se denomina:
    a) Enfermedad
    b) Lesión
    c) Síndrome
    d) Cualquiera de los anteriores
    e) Ninguno de los anteriores
4. La parte de la Patología relacionada con el aprendizaje de la anamnesis, la exploración y la interpretación de los hallazgos de estos métodos y de los exámenes complementarios se denomina:
    a) Clínica médica
    b) Patología General

c) Patología Médica
d) Propedéutica
e) Ninguna de las anteriores

5. La obtención de los síntomas que presenta un paciente se realiza mediante:
   a) Anamnesis
   b) Exploración física
   c) Pruebas complementarias
   d) Ninguna de las anteriores
   e) Cualquiera de las anteriores
6. La parte de la Patología que estudia la evolución temporal de las diversas enfermedades se denomina:
   a) Fisiopatología
   b) Patogenia
   c) Pronóstico
   d) Diagnóstico
   e) Patocronía
7. ¿Cuál de las siguientes variedades terapéuticas es más eficaz en la erradicación de la enfermedad?
   a) Tratamiento etiológico
   b) Tratamiento patogénico
   c) Tratamiento sintomático
   d) Tratamiento homeopático
   e) Todos los anteriores son similares
8. El estudio de los mecanismos de las enfermedades corresponde a:
   a) Patología General
   b) Propedéutica Clínica
   c) Patología Médica
   d) Clínica médica
   e) Ninguna de las anteriores
9. El estudio ordenado de los aspectos etiológicos, la patogenia, la fisiopatología, el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento de las enfermedades corresponde a:
   a) Patología General
   b) Propedéutica Clínica
   c) Patología Médica
   d) Clínica médica
   e) Ninguna de las anteriores
10. En un paciente concreto, con una enfermedad determinada, el pronóstico concreto depende de:
   a) Historia natural de la enfermedad
   b) Edad y sexo
   c) Estado nutricional
   d) Enfermedades concomitantes
   e) Todos los anteriores

Respuestas

1. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: en la segunda mitad del XVII, el gran clínico inglés Sydenham elaboró la idea de «especie morbosa», base de la nosografía actual. Las «especies morbosas» son nuestras enfermedades, es decir, las formas típicas y constantes de enfermar, aisladas a base de la observación clínica de muchos casos semejantes.

2. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: la etiología se ocupa de la causa de la enfermedad, de cómo se interpreta la causalidad en la ciencia, es decir, si es una simple relación causa-efecto, y se prescinde de consideraciones teleológicas.

3. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: un fenómeno común a la mayor parte de los órganos y los sistemas es su limitada capacidad de reacción, tanto para ser lesionados como para manifestar sus lesiones. Por ello, e independientemente del agente causal, existen combinaciones de síntomas, signos y alteración de los exámenes complementarios que indican la presencia de un mecanismo fisiopatológico común. A estas asociaciones, cuyo reconocimiento es esencial en la práctica clínica, se les denomina síndromes.

4. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: la Propedéutica Médica incluye el aprendizaje de la anamnesis y de la exploración física, así como la interpretación de los hallazgos obtenidos por estos métodos y mediante las pruebas complementarias.

5. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: la anamnesis consiste en un interrogatorio de los datos previos recordados por el enfermo, es decir, informa de los antecedentes patológicos (personales, familiares, epidemiológicos y hábitos tóxicos) y de los síntomas de la enfermedad actual. Es tradicional finalizar la anamnesis con un recordatorio de otros síntomas, referidos a los diversos órganos y aparatos, no mencionados por el enfermo («anamnesis por aparatos»).

6. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: la patocronía estudia el desarrollo de la enfermedad en el tiempo. Este aspecto es especialmente importante, aunque no exclusivo, en las enfermedades infecciosas.

7. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: el médico dispone de recursos higiénicos, dietéticos, farmacológicos, físicos, quirúrgicos y psicológicos para aplicarlos a los pacientes. En general, el resultado es mejor cuando se actúa sobre la causa (tratamiento etiológico) que cuando se incide sobre los mecanismos mediante los que esta actúa (tratamiento patogénico). Este último es preferible a la simple corrección de los síntomas (tratamiento sintomático).

8. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: la Patología General considera los elementos de la enfermedad comunes a las formas de enfermar y, de este modo, se ocupa del estudio de los agentes etiológicos, de los mecanismos patogénicos significativos, así como de los síntomas y signos tanto aisladamente como agrupados en forma de síndromes. No es difícil darse cuenta de que, si es este el contenido de la Patología General, su doctrina será básicamente el estudio de los «mecanismos de las enfermedades».

9. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: la Patología Médica estudia, de forma ordenada, cada una de las enfermedades. Se incluyen los aspectos etiológicos, patogénicos, fisiopatológicos, diagnósticos, terapéuticos, pronósticos y preventivos.

10. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: el pronóstico de la enfermedad, basado en el análisis de la historia natural de los pacientes que la han padecido, no suele ofrecer dificultades e incluso puede ser expresado en términos estadísticos. Más difícil es establecer el pronóstico individual (que es el que realmente interesa), cuya base son los factores pronósticos (circunstancias que concurren en la enfermedad vivida por el paciente concreto) y los aspectos individuales (p. ej., edad, sexo, estado de nutrición, etc.) que influyen sobre el desenlace del proceso morboso.

PARTE 2
Etiología y Patogenia General

Capítulo 2: Los agentes mecánicos como causa de enfermedad
Capítulo 3: El calor y el frío como agentes etiológicos
Capítulo 4: Las radiaciones y la electricidad como causas de enfermedad
Capítulo 5: Las sustancias químicas como causa de enfermedad
Capítulo 6: Los agentes vivos como causa de enfermedad
Capítulo 7: Factores endógenos de la enfermedad (I)
Capítulo 8: Factores endógenos de la enfermedad (II)
Capítulo 9: Lesión y muerte celular
Capítulo 10: Formas de reacción inespecífica (I)
Capítulo 11: Formas de reacción inespecífica (II)
Capítulo 12: Mecanismos inmunológicos de la enfermedad (I)
Capítulo 13: Mecanismos inmunológicos de la enfermedad (II)
Capítulo 14: Mecanismos inmunológicos de la enfermedad (III)
Capítulo 15: Patología general de las neoplasias
Capítulo 16: Envejecimiento. Aspectos fisiológicos y patológicos

CAPÍTULO 2

Los agentes mecánicos como causa de enfermedad

En este capítulo se estudiarán brevemente la patogenia y la fisiopatología de varias alteraciones mecánicas: los efectos nocivos de la gravedad sobre el ser humano, las alteraciones patológicas derivadas de las modificaciones de la presión atmosférica, los efectos perjudiciales de los ruidos o vibraciones y la cinetosis.

Efectos nocivos de la gravedad

Se denomina gravedad a la fuerza que la Tierra ejerce sobre los cuerpos para atraerlos hacia ella. Esta fuerza es la responsable del peso de los diferentes objetos (animados o inanimados). Así, el peso de un determinado objeto (medido en newtons) depende de su masa (cantidad de materia que posee) y de la gravedad que actúa sobre él (aproximadamente, 10 m/s^2 en la superficie terrestre) según la siguiente fórmula:

$$\text{Peso} = \text{masa} \times \text{gravedad}$$

La fuerza de la gravedad puede afectar al organismo de *forma directa*, tanto por exceso (como sucede en la bipedestación al aumentar el peso sobre su mitad inferior, lo que se conoce como ortostatismo) como por defecto (en viajes espaciales), y de *forma indirecta* al ocasionar traumatismos.

Ortostatismo

La bipedestación adoptada por los humanos condiciona varias consecuencias agudas y crónicas: *a)* por un lado, la sangre tiende a acumularse en la mitad inferior del organismo, por lo que disminuye la precarga cardíaca y hace descender la presión arterial; ambos hechos desencadenan una respuesta adaptadora, por lo que aumenta la frecuencia cardíaca y se desencadena vasoconstricción, y *b)* por otro lado, la acumulación de sangre en las venas de las extremidades inferiores puede desencadenar insuficiencia venosa periférica (v. cap. 34). Finalmente, la sobrecarga mecánica de las articulaciones de las extremidades favorece la aparición de artrosis (v. cap. 82) y el desarrollo de pie plano.

El defecto de la adaptación circulatoria se manifiesta mediante la hipotensión ortostática, que estudiaremos con la fisiopatología de la presión arterial (v. cap. 31). La proteinuria ortostática es otra anormalidad de la adaptación a la posición erecta, mediada por una respuesta neurohumoral a la bipedestación (v. cap. 47).

Ingravidez

El mantenimiento durante largos períodos de tiempo en situaciones de baja gravedad da lugar a efectos nocivos similares a los del reposo prolongado en cama. Los principales son: *a)* modificaciones vasculares (hipovolemia e hipotensión ortostática por disminución de la respuesta cardíaca a los

barorreceptores carotídeos); *b)* atrofia de los músculos antigravitatorios, y *c)* osteoporosis (v. cap. 81).

Patología de las modificaciones de la presión ambiental

La presión atmosférica es el peso de la columna de aire que actúa sobre nosotros. Este peso, a la altura del mar, es de 760 mmHg (1 atmósfera absoluta o ATA), es decir, equivalente al de una columna de mercurio de esa altura. En realidad, se trata de la suma de los pesos de los diversos gases de los que se compone el aire, que son el oxígeno (21%), el nitrógeno (78%) y el anhídrido carbónico (0,03%). Las presiones parciales de cada uno de estos gases, siempre a nivel del mar, se expresan en la figura 2-1. La presión disminuye a medida que se asciende por encima del nivel del mar (v. fig. e2-1). Por otro lado, bajo el agua la presión ambiental es la suma de la presión atmosférica (1 ATA) y el peso de la columna de agua que supone 1 ATA cada 10 m de profundidad. Así, a 20 m de profundidad, la presión ambiental será de 1 + 2 = 3 ATA.

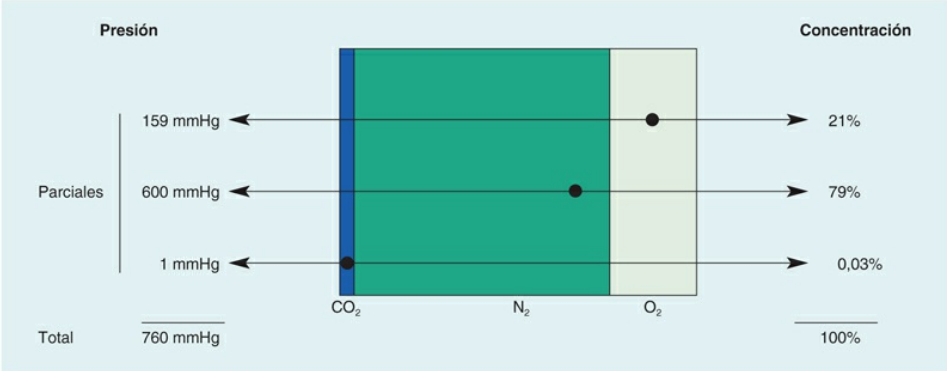


FIGURA 2-1 Composición del aire y presión atmosférica a nivel del mar.

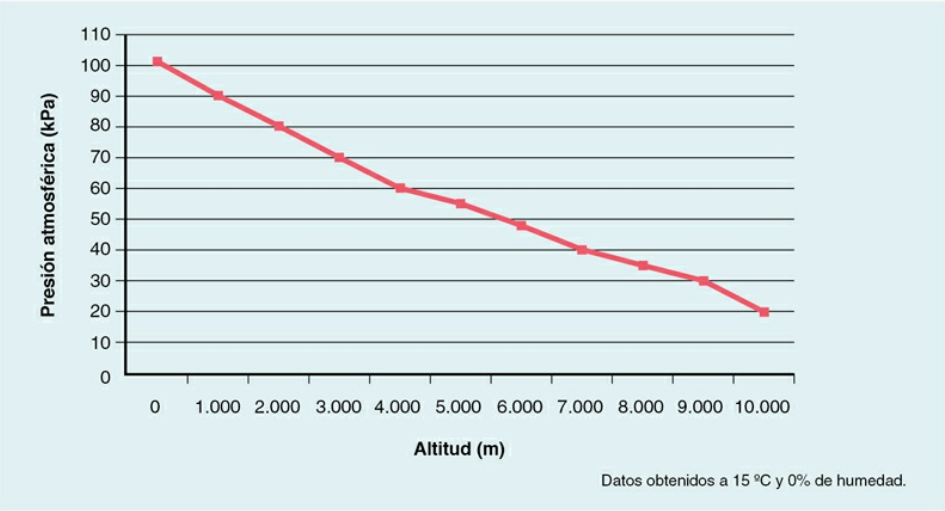


FIGURA E2-1 Relación entre la presión atmosférica y altitud.

Las alteraciones de la presión ambiental se clasifican en cuatro tipos, atendiendo al sentido de su desviación (hipobaria o hiperbaria) y a la forma de instauración (absoluta o relativa).

Las consecuencias de estas modificaciones de presión se deben a efectos *directos* (relacionados con la acción puramente física) o *indirectos* (debidos a las modificaciones de las presiones parciales de los diferentes gases que componen el aire respirado).

Hipobaria absoluta

En esta situación se produce un descenso de la presión atmosférica de forma gradual, de tal forma que disminuye proporcionalmente la presión parcial de cada uno de los gases que componen el aire.

Mecanismos y causas

La hipobaria absoluta tiene lugar en circunstancias en las que el individuo alcanza alturas superiores a 2.500 m sobre el nivel del mar. En la práctica se observa cuando un individuo asciende a regiones montañosas (enfermedad de las alturas aguda o crónica), accede directamente a ciudades situadas a alturas elevadas o viaja en aviones no presurizados (inhabitual en la actualidad).

La enfermedad aguda de las alturas recibe otras denominaciones genéricas, como mal de altura agudo o mal agudo de montaña, y locales (p. ej., puna en Perú, soroche en Bolivia).

Consecuencias y manifestaciones

Las manifestaciones de la hipobaria absoluta dependen básicamente de sus acciones indirectas. En concreto, la expresión clínica depende de la disminución del aporte de oxígeno a los tejidos (hipoxia; v. cap. 20).

Las dos formas clínicas por las que se expresa la hipobaria absoluta son la enfermedad aguda y la enfermedad crónica de las alturas. En ambos casos, el factor iniciador es la disminución de presión parcial de oxígeno. Así, a 2.000 m la presión parcial de oxígeno es de 148 mmHg, a 4.000 m de 137 mmHg, a 6.000 de 127 mmHg. Esta disminución de oxígeno en el aire inspirado da lugar a un descenso de oxígeno en el aire alveolar y, lógicamente, a una menor transferencia de este gas a la sangre.

En la *enfermedad aguda de las alturas,* las manifestaciones derivan de la puesta en marcha de los mecanismos compensadores de la hipoxia: hiperventilación, vasodilatación cerebral, taquicardia y vasoconstricción de los vasos pulmonares (fig. 2-2). Existen tres formas diferentes de este síndrome: la enfermedad aguda de las alturas simple, el edema cerebral de las alturas y el edema pulmonar de las alturas. La enfermedad aguda de las alturas simple se manifiesta principalmente con síntomas neurológicos como cefalea (por la vasodilatación cerebral) o insomnio (por la hiperventilación), e inespecíficos como la anorexia o el mareo. Si no se produce una adaptación a esta nueva situación se desarrolla *edema cerebral de las alturas,* en el que aparecen otras manifestaciones neurológicas como la ataxia y la disminución del nivel de conciencia.

El edema cerebral de las alturas puede ser objetivado mediante resonancia magnética (RM), donde es muy característico el aumento de intensidad en T2 en el rodete del cuerpo calloso.

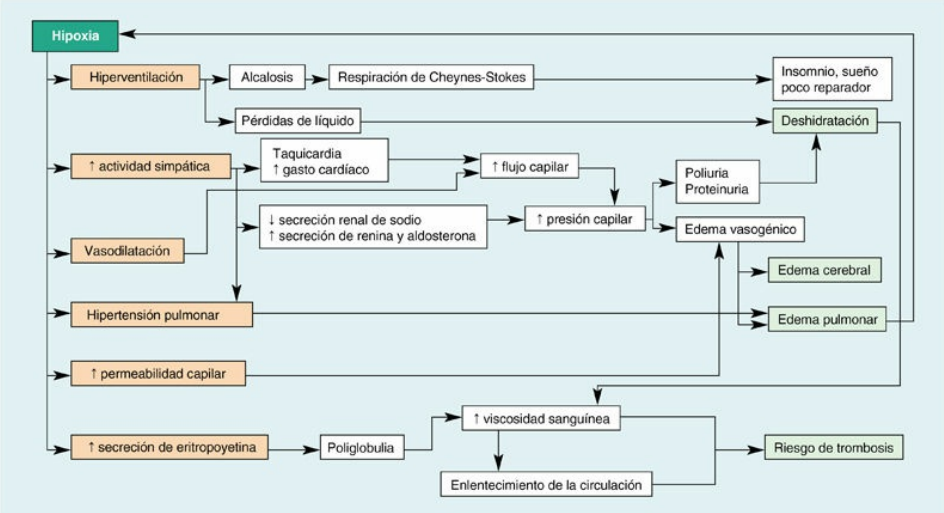


FIGURA 2-2 Patogenia general del mal de altura.

El *edema pulmonar de las alturas* tiene una patogenia diferente; de hecho, en muchos casos no va precedido por datos de enfermedad aguda de las alturas. El edema pulmonar se manifiesta por disnea, tos persistente y, ocasionalmente, hemoptisis.

Realmente, los mecanismos que desencadenan las diferentes formas de la

enfermedad aguda de las alturas son los propios de la respuesta fisiológica a la hipoxia hipobárica, aunque su intensidad es excesiva. En la génesis de estas complicaciones intervienen dos factores: hemodinámicos (p. ej., hipertensión pulmonar) y lesiones endoteliales que facilitan el paso de líquido rico en proteínas al intersticio (pulmonar o cerebral) y, en el caso del pulmón, al alvéolo (v. figs. e2-2 y e2-3).

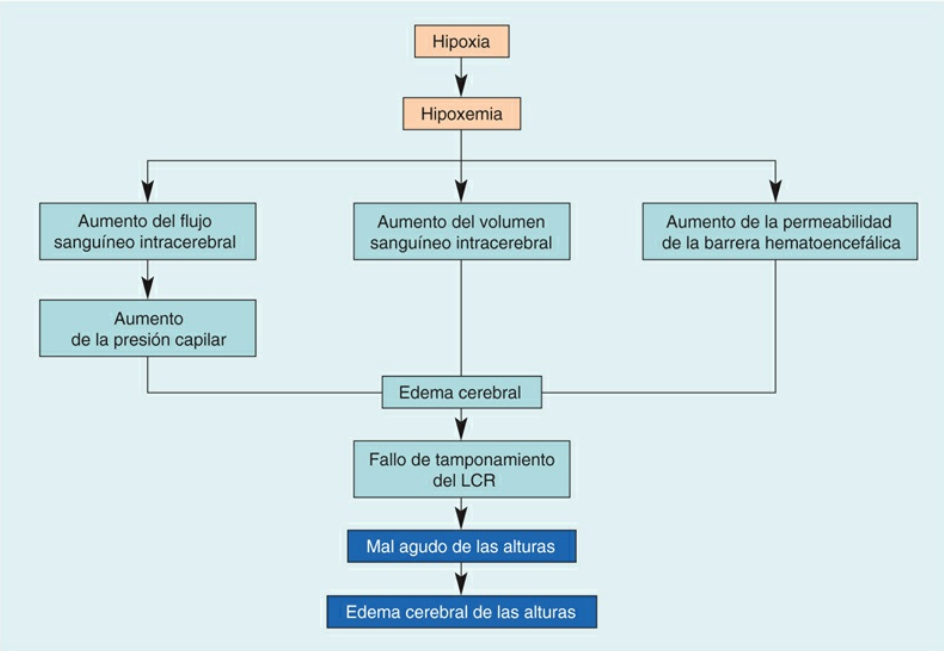


FIGURA E2-2 Mal agudo de las alturas y edema cerebral de las alturas. Fisiopatología.

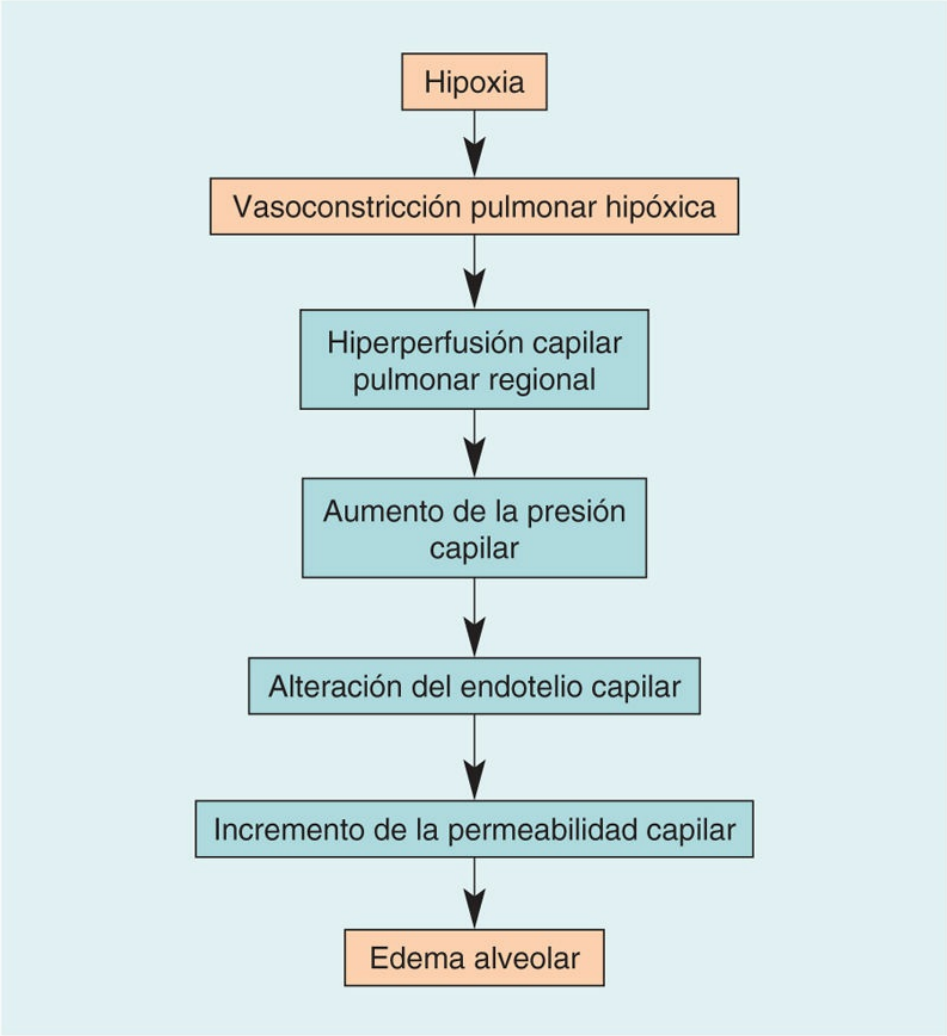


FIGURA E2-3 Edema pulmonar de las alturas. Fisiopatología.

Además, no todas las personas desarrollan a la misma altura una sintomatología similar, lo que implica la presencia de factores individuales (genéticos), además de factores ambientales y características del ascenso (v. fig. e2-4). Entre ellos, se ha comprobado recientemente que las personas con elevada propensión a desarrollar edema pulmonar de las grandes alturas presentan una disminución en la capacidad de aclaramiento de agua y sodio de los espacios alveolares, una disminución en la producción de óxido nítrico y un aumento en la síntesis de endotelina 1.

La *enfermedad crónica de montaña* es una situación infrecuente que tiene lugar en algunas personas que residen durante mucho tiempo en grandes altitudes sobre el nivel del mar. Los dos datos más característicos (policitemia e hipertensión pulmonar) derivan de la hipoxia tisular y alveolar, respectivamente.

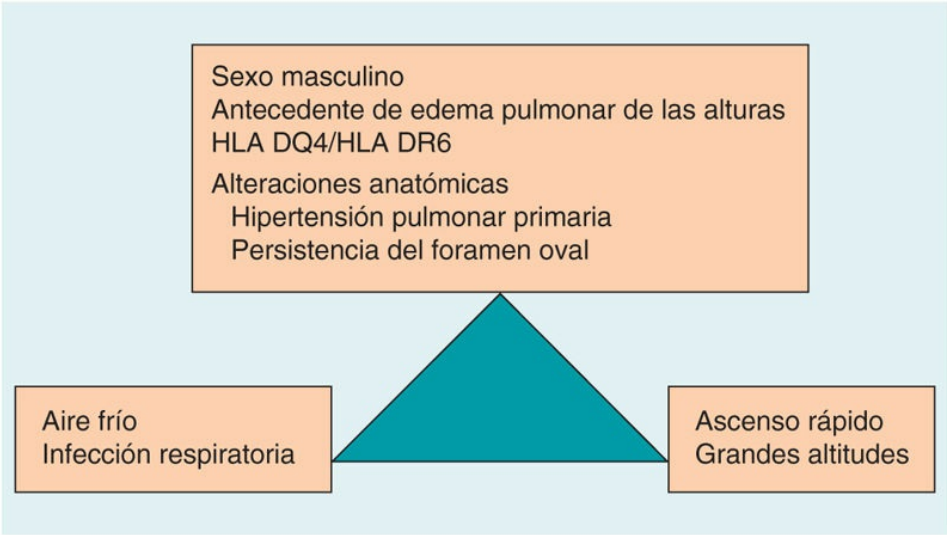


FIGURA E2-4 Edema pulmonar de las alturas. Patogenia.

También en esta situación existen factores adicionales que, en presencia de hipoxia hipobárica, condicionan la aparición del mal de montaña crónico. En los últimos años se han identificado tanto factores genéticos (alteración de los genes activados en respuesta a la hipoxia, como HRF-1 *[hipoxic responding factor]*) o VEGF *[vascular endothelial growth factor]*) como exógenos (p. ej., exceso de cobalto).

Hiperbaria absoluta

El aumento de la presión atmosférica, que únicamente puede producirse en situaciones artificiales, ocasiona un incremento en la presión parcial de los gases que constituyen el aire respirado.

Mecanismos y causas

Únicamente puede aparecer hiperbaria en buzos o trabajadores de cámaras neumáticas subacuáticas. En estas circunstancias, las personas deben respirar mezclas gaseosas a hiperpresión suministradas desde la superficie. Las mezclas de gases son diferentes atendiendo al tipo y la profundidad del buceo: aire comprimido (con la misma composición del aire ambiental a mayor presión), mezclas ricas en oxígeno o combinaciones en las que se sustituye parte del oxígeno por helio.

El aumento de la presión parcial de cualquiera de los gases da lugar, por la ley de Henry, a una mayor cantidad de gas disuelto en los tejidos.

Consecuencias y manifestaciones

La expresión clínica de la hiperbaria depende del tipo de gas presente en concentraciones excesivas.

La *toxicidad por oxígeno* puede manifestarse de forma aguda (efecto Paul Bert) o de forma crónica (efecto Lorraine Smith). Las manifestaciones agudas

son neurológicas y se caracterizan por fasciculaciones peribucales, vértigo y disminución de la amplitud del campo visual; se deben a alteraciones de la síntesis de neurotransmisores (GABA). La presentación clínica de la toxicidad crónica por oxígeno se debe a las alteraciones de la pared alveolar y se manifiesta por disnea.

La *toxicidad por nitrógeno* se ejerce principalmente sobre el sistema nervioso central, que actúa como un narcótico debido a su afinidad por los tejidos ricos en lípidos. Las manifestaciones son similares a las de una borrachera.

La *toxicidad por helio* da lugar a un síndrome neurológico caracterizado por temblor, vértigo, náuseas y somnolencia.

Hipobaria relativa

Esta situación tiene lugar cuando se modifican de forma brusca las condiciones de exposición a la presión atmosférica.

Mecanismos y causas

Aparece hipobaria relativa en dos circunstancias diferentes: las personas que viajan en avión y los buzos o trabajadores de las cámaras neumáticas que regresan a la superficie. La diferencia principal entre ambas situaciones se debe a la composición del aire respirado previamente. Así, en los viajeros, el aire inspirado tiene una composición normal, mientras que las personas expuestas a condiciones subacuáticas han estado respirando mezclas inhabituales de gases (por su presión o composición).

Consecuencias y manifestaciones

Las consecuencias de la hipobaria relativa son de dos tipos, dependiendo de la composición del aire respirado previamente.

En los viajeros de un avión, debido a las condiciones de presurización en cabina, se produce una modificación equivalente al ascenso aproximado a 2.500 m sobre el nivel del mar. En este contexto, las principales manifestaciones clínicas son debidas al efecto directo del descenso de la presión atmosférica y, solo secundariamente, a la discreta hipoxia. Teniendo en cuenta que los tejidos sólidos no sufren los efectos de la presión atmosférica, las consecuencias se ejercen sobre el aire contenido en cavidades mal comunicadas con el exterior. A temperatura constante, el descenso de la presión se acompaña de un aumento de volumen (ley de Boyle). Por ello, pueden aparecer manifestaciones derivadas del aumento de volumen en diferentes cavidades corporales: en concreto, un incremento en el meteorismo intestinal y barodontalgia (dolor en caries o zonas empastadas recientemente).

En el buzo o el trabajador en cámaras subacuáticas, el ascenso rápido da lugar a dos tipos de manifestaciones: el síndrome de hiperpresión pulmonar y la enfermedad descompresiva. El *síndrome de hiperpresión pulmonar* se debe a un mecanismo físico, el incremento de volumen de los gases pulmonares al

disminuir la presión. Las consecuencias se deben a la formación de burbujas de aire que pueden acceder a los vasos pulmonares ocasionando embolismo aéreo (v. cap. 22) o destruir el parénquima pulmonar y causar neumotórax (v. cap. 24), neumomediastino y enfisema subcutáneo. La *enfermedad descompresiva* se debe a la liberación del nitrógeno disuelto en los tejidos que, cuando tiene lugar de forma brusca, da lugar a la formación de burbujas. Las burbujas de nitrógeno pueden localizarse en los tejidos (principalmente en piel y músculo) o aparecer en la circulación, principalmente venosa. Además de su acción mecánica directa, las burbujas activan los sistemas del complemento y de la coagulación (fig. 2-3). Atendiendo a su gravedad, se distinguen dos formas de enfermedad descompresiva: *a) tipo I*, más leve, caracterizado por dolor articular sobre todo en hombros y codos que ocasiona una posición encorvada del paciente *(bends)* y lesiones cutáneas (prurito, aspecto jaspeado), y *b) tipo II*, por la penetración de burbujas en los vasos puede ocasionar un bloqueo tanto de la circulación pulmonar, con opresión precordial y disnea (*chokes* o ahogamiento), como de la circulación venosa del sistema nervioso, fundamentalmente la médula espinal (parestesias, paresias, etc.). Si las burbujas acceden a la circulación arterial, pueden ocasionar embolismo arterial, lo que también da lugar a manifestaciones neurológicas.

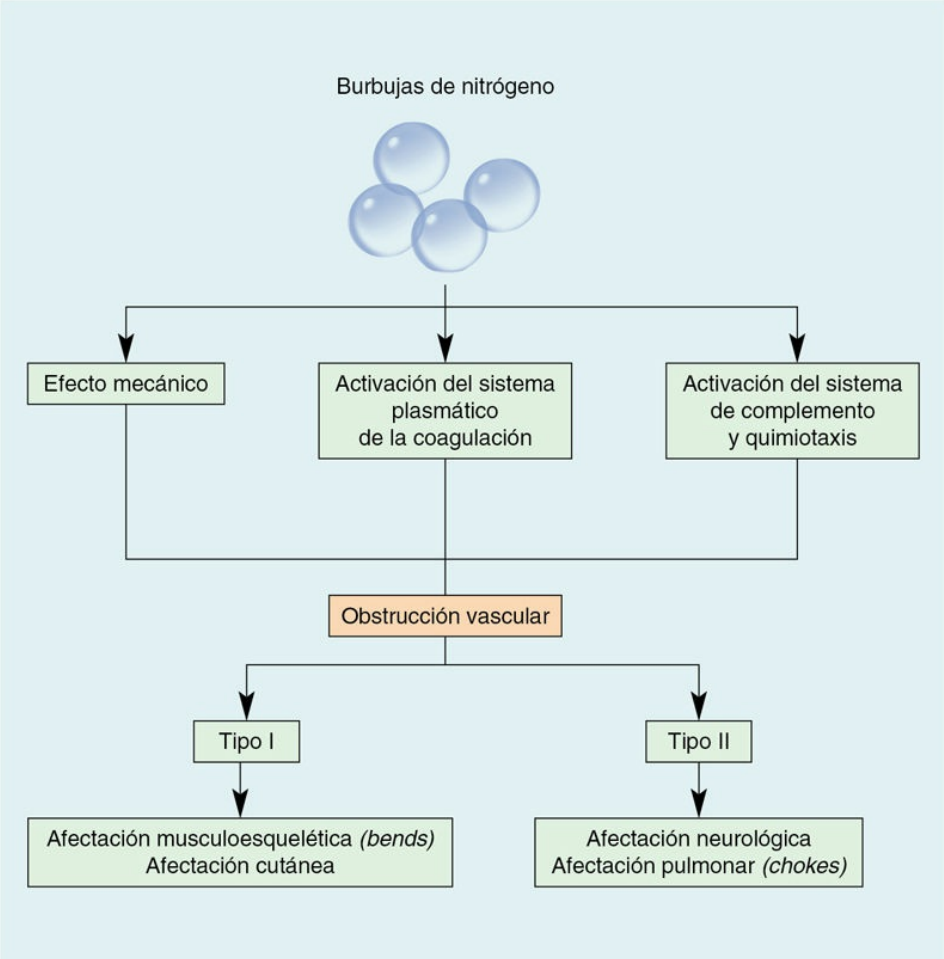


FIGURA 2-3 Enfermedad descompresiva. Patogenia y fisiopatología.

Hiperbaria relativa

Tiene lugar cuando de forma brusca se incrementa la presión atmosférica del aire.

Mecanismos y causas

Aparece característicamente en el descenso brusco en aviones o durante el descenso rápido a profundidades submarinas.

Consecuencias y manifestaciones

Las dos principales manifestaciones son la barotitis y la barosinusitis. La *barotitis* consiste en la irritación del oído medio debido a la compresión del aire atrapado con tracción de la membrana timpánica. Este fenómeno se favorece si la trompa de Eustaquio no es totalmente permeable. La manifestación característica es el dolor de oídos (otalgia) y, en casos graves, la perforación de la membrana timpánica. La *barosinusitis* tiene el mismo mecanismo, es decir, la disminución de volumen del aire atrapado en los senos paranasales (sobre todo, los frontales). También en este caso se facilita su aparición por la mala comunicación de los senos con las fosas nasales. Las manifestaciones más frecuentes de la barosinusitis son el dolor facial y la epistaxis.

Efectos patológicos de los ruidos

Se denomina ruido a un sonido desagradable constituido por ondas que no poseen una frecuencia, una amplitud ni una longitud constantes, aspectos que los diferencian de los sonidos musicales.

Los efectos nocivos de los ruidos son de dos tipos: locales (sobre el oído interno) y sistémicos.

La *acción local* de los ruidos puede tener lugar de forma temporal (si son muy intensos y de breve duración) o permanente (si la exposición es constante). La consecuencia fundamental es la lesión del órgano de Corti que conduce a una hipoacusia de percepción, sobre todo de los sonidos de frecuencia media y alta.

Los *efectos sistémicos* de la exposición continua a ruidos son los característicos de un síndrome de agresión con manifestaciones cardiovasculares (taquicardia, hipertensión arterial) y neurológicas (insomnio, cefalea, disminución del rendimiento psicomotor).

Efectos perjudiciales de las vibraciones

La exposición a vibraciones puede ocasionar dos tipos de manifestaciones patológicas.

La *actuación general* sobre el conjunto del organismo da lugar a cinetosis (v. más adelante).

Una situación diferente aparece cuando las vibraciones ejercen una *actuación localizada* de forma reiterada sobre una parte del cuerpo, habitualmente las extremidades superiores. Esta circunstancia aparece en varias profesiones: trabajadores manuales (p. ej., con martillos neumáticos o motosierras), mecanógrafos o pianistas profesionales. El microtraumatismo repetido sobre las estructuras locales es el responsable de la sintomatología. Así, la afectación vascular puede dar lugar a un fenómeno de Raynaud (v. cap. 3), la lesión articular facilita el desarrollo de artrosis y el daño reiterado de estructuras nerviosas puede ocasionar un síndrome del túnel del carpo (v. cap. 75) y una retracción palmar.

Cinetosis

Se denomina *cinetosis (motion sickness)* al conjunto de consecuencias nocivas inducido por los desplazamientos pasivos o la simulación de estos.

Mecanismos y causas

La cinetosis tiene lugar de forma característica en los viajes (sobre todo en barco, pero también en aviones y, en menor medida, en automóviles y trenes) y en los simuladores de movimiento (profesionales o recreativos).

La cinetosis aparece cuando existe una información contradictoria sobre la posición vertical del individuo, bien entre la información aportada por diferentes aferencias sensoriales (visuales, vestibulares y propioceptivas), bien entre la información real y la basada en experiencias previas (fig. 2-4). De todas ellas, las más importantes son las que proceden de los vestíbulos, ya que las personas en las que existe lesión hereditaria o adquirida de estas zonas no presentan manifestaciones clínicas.

Aunque todas las personas pueden desarrollar cinetosis, algunos individuos tienen mayor facilidad para desarrollarla. En este sentido se han identificado dos factores que favorecen la aparición de cinetosis: la asimetría de otolitos en el utrículo y polimorfismos de los receptores α_2-adrenérgicos con incremento de la respuesta adrenérgica.

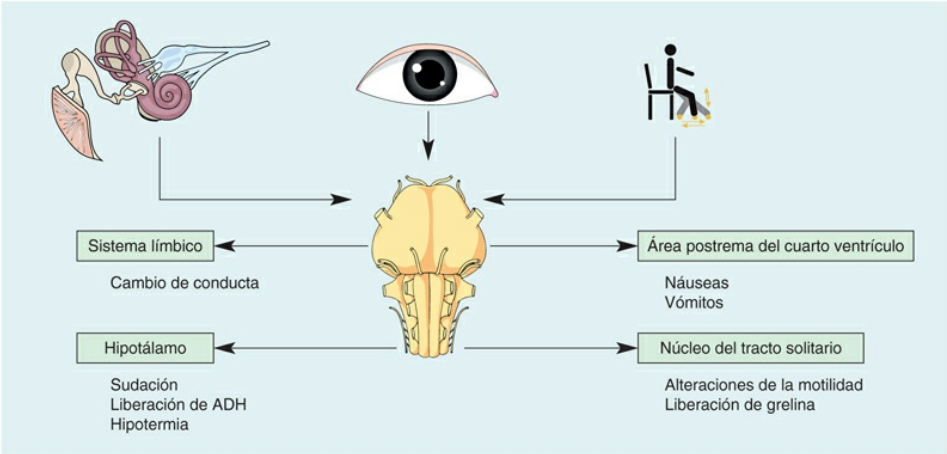


FIGURA 2-4 Cinetosis. Patogenia y fisiopatología.

Consecuencias y manifestaciones

La información de los tres sistemas mencionados previamente confluye en el tronco del encéfalo y cerebelo. Cuando se produce un «conflicto» de estos

datos, se genera una respuesta mediada por el sistema límbico (apatía, letargia, cefalea frontal), el hipotálamo (sudación excesiva, hipotermia, liberación de ADH), el área postrema del cuarto ventrículo (náuseas, vómitos), y activación vagal (inhibición de la motilidad, aumento de la secreción, en donde desempeña un papel importante la producción de grelina). Los principales neurotransmisores implicados son la acetilcolina y la histamina, ya que los fármacos inhibidores son eficaces tanto en el tratamiento como en la prevención de esta situación. Por otro lado, la actividad serotoninérgica tiene un papel protector frente a la cinetosis.

Autoevaluación

Preguntas

1. ¿Qué genera la ingravidez?
    a) Hipovolemia e hipotensión ortostática
    b) Atrofia muscular
    c) Osteoporosis
    d) Todas las anteriores
    e) Ninguna de las anteriores
2. Un buceador desciende en la costa a 30 m de profundidad. ¿Cuál será la presión ambiental a la que está sometido?
    a) 1 ATA
    b) 2 ATA
    c) 3 ATA
    d) 4 ATA
    e) 5 ATA
3. ¿A partir de qué altura puede aparecer hipobaria absoluta?
    a) 500 m
    b) 1.000 m
    c) 1.500 m
    d) 2.500 m
    e) 3.500 m
4. El edema cerebral de las alturas puede objetivarse mediante resonancia magnética nuclear. ¿Cuál de las siguientes estructuras del sistema nervioso central es la más afectada?
    a) Lóbulo frontal
    b) Ganglios basales
    c) Cuerpo calloso
    d) Lóbulo occipital
    e) Cerebelo
5. La poliglobulia y la hipertensión pulmonar son características de:
    a) Toxicidad aguda por oxígeno
    b) Toxicidad crónica por oxígeno
    c) Toxicidad aguda por anhídrido carbónico

d) Toxicidad aguda por nitrógeno
e) Toxicidad aguda por helio

6. Los *bends* que aparecen en la enfermedad descompresiva:
   a) Se deben a burbujas de aire de origen alveolar
   b) Se caracterizan por disnea y dolor precordial
   c) Se deben únicamente al efecto mecánico de las burbujas generadas por el ascenso rápido
   d) Todas las anteriores son correctas
   e) Todas las anteriores son falsas
7. La barontalgia y el aumento del meteorismo intestinal son manifestaciones características de:
   a) Hipobaria absoluta
   b) Hiperbaria absoluta
   c) Hipobaria relativa
   d) Hiperbaria relativa
   e) Ninguna de las anteriores
8. El síndrome de Raynaud puede ser consecuencia de:
   a) Hipobaria absoluta
   b) Ingravidez
   c) Ruidos prolongados
   d) Exposición continuada a vibraciones
   e) Cinetosis
9. En la aparición y la predisposición de la cinetosis, los principales mecanismos implicados son:
   a) Información contradictoria de los diferentes sistemas sensoriales
   b) Alteraciones de los otolitos del utrículo
   c) Polimorfismos de los receptores α_2-adrenérgicos
   d) Todos los anteriores
   e) Ninguno de los anteriores
10. El principal neurotransmisor implicado en la cinetosis es:
    a) Dopamina
    b) Acetilcolina
    c) Opiáceos
    d) Adrenalina
    e) Endorfinas

Respuestas

1. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: los principales efectos de la ingravidez son: 1) modificaciones vasculares (hipovolemia e hipotensión ortostática por disminución de la respuesta cardíaca a los barorreceptores carotídeos); 2)

atrofia de los músculos antigravitatorios, y 3) osteoporosis.

2. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: en el agua, la presión ambiental es la suma de la presión atmosférica (1 ATA) y el peso de la columna de agua que supone 1 ATA cada 10 m de profundidad. Así, a 30 m de profundidad, la presión ambiental será de 1 + 3 = 4 ATA.

3. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: la hipobaria absoluta tiene lugar en circunstancias en las que el individuo alcanza alturas superiores a 2.500 m sobre el nivel del mar.

4. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: el edema cerebral de las alturas puede ser objetivado mediante RMN, y es muy característico el aumento de intensidad en T2 en el esplenio del cuerpo calloso.

5. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: la enfermedad crónica de montaña es una situación infrecuente que tiene lugar en algunas personas que residen durante mucho tiempo en grandes altitudes sobre el nivel del mar. Los dos datos más característicos (policitemia e hipertensión pulmonar) derivan de la hipoxia tisular y alveolar, respectivamente.

6. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: la enfermedad descompresiva se debe a la liberación del nitrógeno disuelto en los tejidos que, cuando tiene lugar de forma brusca, da lugar a la formación de burbujas. Las burbujas de nitrógeno pueden localizarse en los tejidos (principalmente en piel y músculo) o aparecer en la circulación, principalmente venosa. Además de su acción mecánica directa, las burbujas activan los sistemas del complemento y de la coagulación. Las manifestaciones de las burbujas tisulares se conocen con el nombre de *bends* debido a la posición adoptada por el paciente y consisten en lesiones cutáneas (prurito, aspecto jaspeado) y dolor articular, sobre todo en hombros.

7. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: las consecuencias de la hipobaria relativa son de dos tipos dependiendo de la composición del aire respirado previamente. En los viajeros de avión, debido a las condiciones de presurización en cabina, se produce una modificación equivalente al ascenso aproximado a 2.500 m sobre el nivel del mar. En este contexto, las principales manifestaciones clínicas son debidas al efecto directo del descenso de la presión atmosférica. A temperatura constante, el descenso de la presión se acompaña de un aumento de volumen (ley de Boyle). Por ello, pueden aparecer manifestaciones derivadas del aumento de volumen en diferentes cavidades corporales: en concreto, un incremento en el meteorismo intestinal y barontalgia (dolor en caries o zonas empastadas recientemente).

8. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: el microtraumatismo repetido sobre las estructuras locales es el responsable de la sintomatología de la exposición continuada a vibraciones, en concreto, la afectación vascular puede dar lugar a un fenómeno de Raynaud.

9. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: la cinetosis aparece cuando existe una información contradictoria sobre la posición vertical del individuo, bien entre la información aportada por diferentes aferencias sensoriales (visuales, vestibulares y propioceptivas), bien entre la información real y la basada en experiencias previas. Aunque todas las personas pueden desarrollar cinetosis, algunos individuos tienen mayor facilidad para desarrollarla. En este sentido, se han identificado dos factores que favorecen la aparición de cinetosis: la asimetría de otolitos en el utrículo y polimorfismos de los receptores α_2-adrenérgicos con incremento de su respuesta.

10. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: los principales neurotransmisores implicados son la acetilcolina y la histamina, ya que los fármacos inhibidores son eficaces tanto en el tratamiento como en la prevención de esta situación. Por otro lado, la actividad serotoninérgica tiene un papel protector frente a la cinetosis.

CAPÍTULO 3

El calor y el frío como agentes etiológicos

El ser humano es homeotermo, por lo que requiere de una temperatura constante para el desarrollo de sus funciones corporales. Teniendo en cuenta que en el medio ambiente en el que reside sufre variaciones térmicas, es necesario un sistema para mantener estable la temperatura del «núcleo corporal», es decir, el contenido de las tres cavidades (craneal, torácica y abdominal) (fig. 3-1). Por ello, en la primera parte de este capítulo recordaremos brevemente los mecanismos de la termorregulación.

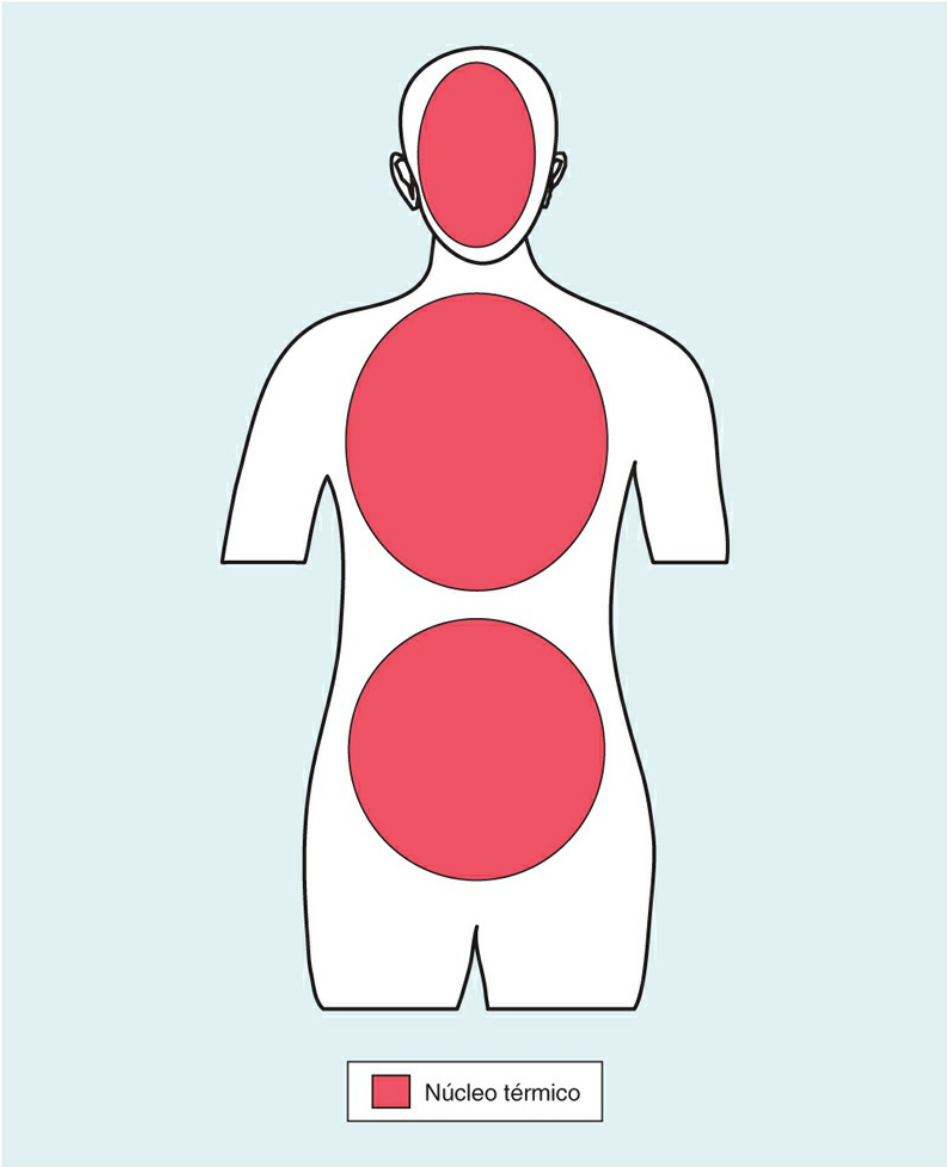


FIGURA 3-1 Estructura térmica del ser humano.

Las alteraciones de la relación entre la temperatura externa y el sistema termorregulador son de cuatro tipos: *a)* la fiebre (v. cap. 11), en la que se modifica el punto de control del centro termorregulador; *b)* la hipertermia y la hipotermia, en las que existe una lesión del centro termorregulador o este es sobrepasado por temperaturas externas que actúan sobre todo el organismo; *c)* los efectos directos del frío o el calor sobre una zona concreta del organismo, y *d)* los efectos indirectos de estas variaciones térmicas como desencadenantes de determinados efectos nocivos. En este capítulo se revisarán las tres últimas situaciones.

Recuerdo fisiológico de la termorregulación

La regulación de la temperatura corporal, como la de otros sistemas, requiere de un sistema aferente, un centro de control y un sistema eferente (fig. 3-2).

El ***sistema aferente*** aporta la información de la temperatura externa —captada a través de receptores cutáneos (TRPV *[transient receptor potential vanilloid]* 1-4, activados por el calor, y TRPM8 *[transient receptor potential melastatin 8]* y TRPA1 *[transient receptor potential A1]* activados por el frío) y transmitida al centro termorregulador por vía neural— y de la temperatura del núcleo —a través de la sangre—. En condiciones normales, los órganos generadores de calor son el hígado y el miocardio. Tras la ingesta, aumenta la producción de calor por el hígado y durante el ejercicio físico, a estas fuentes de calor se añade el músculo esquelético.

El ***centro termorregulador*** se localiza en el hipotálamo y consta de dos elementos funcionales: un centro de «mantenimiento del calor», localizado en la zona posterior, y un centro de «pérdida de calor», en la región anterior. El centro termorregulador funciona como un termostato, en el sentido de que regula la temperatura corporal a un determinado nivel, poniendo en marcha los mecanismos pertinentes para mantener el calor (evitando su pérdida o generándolo) o facilitando su pérdida. Este centro está sometido a un doble control (positivo o negativo) por la corteza cerebral.

Las ***respuestas efectoras*** son de dos tipos diferentes: *conductuales* y *mediadas por el sistema nervioso autónomo.* Las respuestas conductuales a las variaciones de la temperatura (externa o interna) consisten en evitar los ambientes inhóspitos y en la modificación del uso de prendas de abrigo. La respuesta autonómica presenta dos patrones diferentes:

1. **Respuesta al descenso de la temperatura.** En esta situación se ponen en marcha dos tipos de sistemas: 1) generación de calor mediante la contracción muscular intensa («escalofríos») y la activación de la termogénesis por la grasa parda, y 2) disminución de las pérdidas de calor mediante vasoconstricción cutánea, principalmente en las zonas distales de las extremidades.
2. **Respuesta a la elevación térmica** (v. fig. e3-1). La *radiación* es el intercambio de energía a través del vacío y, en condiciones normales, contribuye a un 60% de las pérdidas de calor. La *convección* es la transferencia de calor desde el cuerpo a las partículas de fluidos en movimiento (agua o aire) que, al abandonar el contacto, son sustituidas por otras más frías. Supone un 12% de las pérdidas. Este sistema se incrementa cuando existen corrientes de aire y disminuye en ambientes cerrados. La *evaporación* o consumo de calor al

transformar el agua en vapor tanto por la piel como por la respiración supone un 25%. Este es el mecanismo utilizado cuando la temperatura ambiental es superior a la corporal, de tal forma que por cada gramo de agua evaporada perdemos 0,58 cal, lo que supone una pérdida continua de 12-16 cal por hora. Es importante señalar que la elevada humedad ambiental dificulta una adecuada pérdida de calor por evaporación. La *conducción* es el intercambio de energía entre moléculas que están en contacto permanente (p. ej., ropa, agua, mobiliario) y supone un 3% de las pérdidas de calor. Es un sistema de gradiente, en el sentido de que dependiendo de la temperatura externa puede producirse pérdida o ganancia de calor. Este mecanismo tiene especial relevancia cuando el cuerpo se sumerge en agua fría, dado que la pérdida de calor por conductividad es 32 veces superior en este medio a la que se produce en el aire.

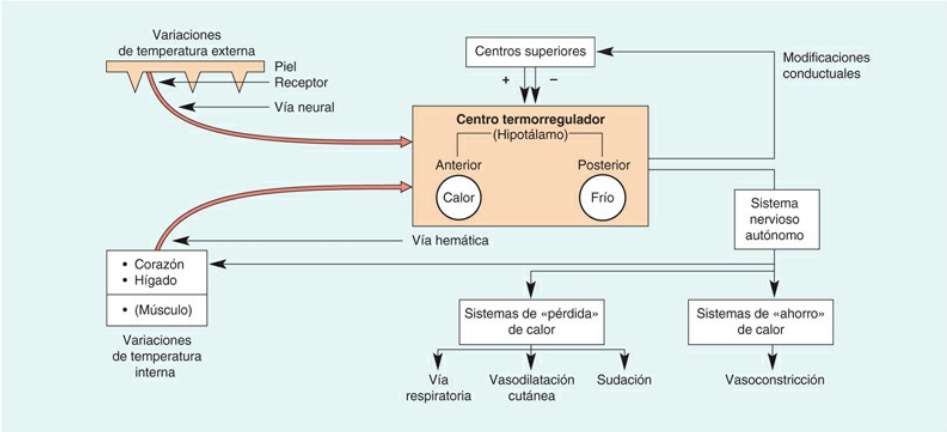


FIGURA 3-2 Esquema general de la termorregulación.

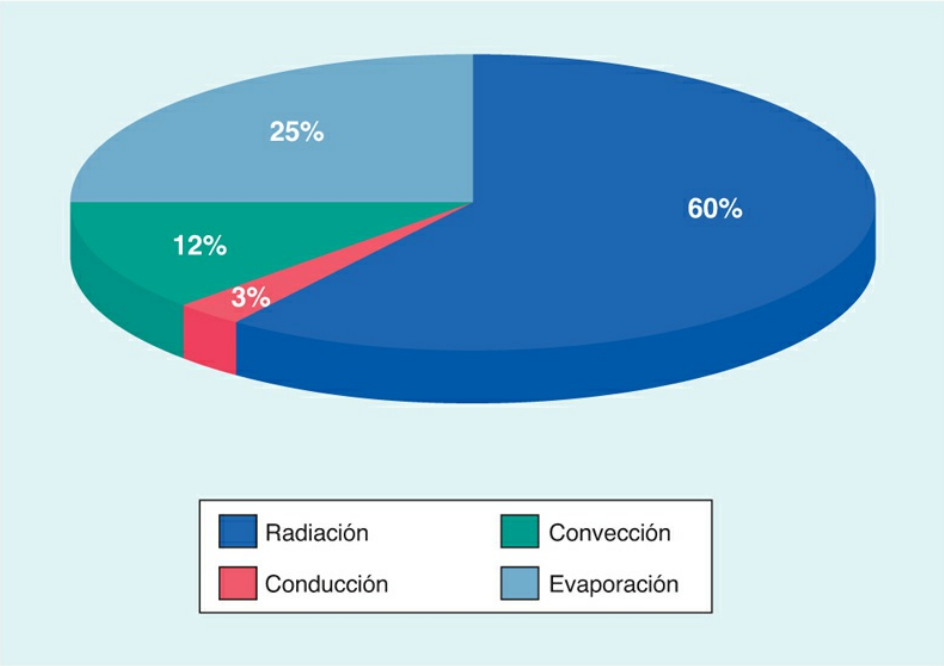


FIGURA E3-1 Sistemas de pérdida de calor.

Exploración de la temperatura corporal

La temperatura puede ser medida por dos tipos de métodos: ***centrales*** o ***periféricos,*** empleando diferentes tipos de instrumentos (termómetros) —de mercurio, electrónicos y de rayos infrarrojos—. Los principales métodos «centrales» son la termometría rectal y el empleo de transductores esofágicos, aunque lógicamente no son de fácil acceso en la práctica diaria. Los tres métodos «periféricos» son las medidas de la temperatura axilar, la oral y la de la membrana timpánica. Tradicionalmente en los países anglosajones la medida más habitual era la de la temperatura oral, mientras que en España era la de la temperatura axilar. En la actualidad, la forma habitual de medida de la temperatura corporal es la determinada en la membrana timpánica.

La ***temperatura del núcleo térmico*** corporal más exacta es la obtenida mediante transductores esofágicos, aunque la medida de la temperatura timpánica es una buena aproximación. Sin embargo, la temperatura rectal es aproximadamente 0,5 °C superior a la del núcleo, mientras que la medida oral o la axilar aportan valores inferiores. La ***temperatura de la corteza térmica*** es menor que la del núcleo y varía dependiendo de las zonas anatómicas. A modo de ejemplo, la temperatura de la región escrotal es de 32 °C (precisa para la adecuada espermatogénesis) y, en los pulpejos de los dedos, oscila entre 20 y 25 °C.

La temperatura corporal normal puede ser modificada por varios factores. Así, existe una variación notable dependiendo de la hora del día, siguiendo un *ritmo circadiano* en el que los valores mínimos se observan entre las 2 h y las 4 h, y los valores máximos entre las 18 h y las 22 h. Por otro lado, en las *mujeres,* durante la segunda parte del ciclo menstrual, la temperatura asciende 0,5 °C debido al efecto de la progesterona. Finalmente, a medida que aumenta la edad, disminuye la temperatura corporal media («cuanto más viejo, más frío»).

Síndromes

En los siguientes apartados estudiaremos, para cada una de las modificaciones térmicas, los efectos directos generales, las acciones locales y los efectos indirectos.

Efectos patológicos del calor

Acción directa general: hipertermia

Se denomina *hipertermia* a la situación en la que se acumula calor en el organismo, manteniéndose el punto de control del centro termorregulador. Las diferencias con la fiebre se indican en el capítulo 11.

Mecanismos y causas

Los tres principales mecanismos por los que aparece hipertermia son: *a)* la disminución de las pérdidas de calor; *b)* el aumento de la producción de calor, y *c)* la lesión del centro termorregulador.

Disminución de las pérdidas de calor. Tiene lugar por causas endógenas (p. ej., alteraciones congénitas de las glándulas sudoríparas o trastornos del sistema nervioso autónomo; v. cap. 78) o exógenas (p. ej., el uso de fármacos anticolinérgicos que disminuyen la sudación o las modificaciones de las condiciones ambientales, como el golpe de calor clásico).

La situación más característica es el *golpe de calor clásico,* que aparece tras la exposición a elevadas temperaturas ambientales. Los factores que influyen en su aparición son: la edad (más frecuente en ancianos, ya que su capacidad de sudación es menor), la obesidad (que condiciona una baja superficie para la masa corporal), el uso excesivo de ropa (que disminuye las pérdidas de calor), la elevada humedad ambiental (que dificulta la eliminación del sudor) y cualquier circunstancia que ocasione depleción de volumen (ya que impide la puesta en marcha de mecanismos de compensación).

Aumento de la producción de calor. Aparece durante el golpe de calor por ejercicio, en algunas endocrinopatías, la hipertermia maligna, el síndrome neuroléptico maligno y el síndrome serotoninérgico.

El *golpe de calor por ejercicio* aparece habitualmente en personas jóvenes que realizan ejercicio intenso en climas cálidos y húmedos. En estas circunstancias tiene lugar una elevada producción de calor por el músculo, que no puede ser eliminada por los mecanismos habituales (radiación o evaporación). Esta forma clínica es todavía más grave que el golpe de calor clásico, ya que las temperaturas del núcleo son superiores y la lesión de los

tejidos (sobre todo, el músculo) es mayor. En la tabla 3-1 se indican las principales diferencias entre el golpe de calor clásico y el relacionado con el ejercicio.

Las dos principales *endocrinopatías* en las que aparece hipertermia son el hipertiroidismo (en concreto, las crisis tirotóxicas) y el feocromocitoma.

Tabla 3-1

Tipos de golpe de calor

	Clásico	Ejercicio
Sujeto	Sedentario	Deportista
Piel	Seca/caliente enrojecida	Húmeda/más fría Pegajosa
Temperatura	41 °C	44 °C
Equilibrio ácido-básico	Alcalosis respiratoria*	Acidosis metabólica†

* Debido a la hiperventilación.

† Debido a la necrosis tisular.

En la *hipertermia maligna,* el *síndrome neuroléptico maligno* y el *síndrome serotoninérgico,* la hiperproducción de calor tiene lugar en el músculo estriado (v. fig. e3-2). El desencadenante es la administración de fármacos anestésicos (sobre todo, halotano), relajantes musculares (principalmente, succinil-colina) o neurolépticos (preferentemente haloperidol) pero también nuevos agentes antipsicóticos e inhibidores de la recaptación de la serotonina. En todos los casos se produce una acumulación de calcio en el citoplasma de las células musculares y una contracción mantenida que genera calor (v. cap. 80). En la hipertermia maligna existen trastornos hereditarios múltiples (receptor de rianodina y receptor de DHP) que son puestos de manifiesto por la administración de los fármacos. De forma similar, en el síndrome neuroléptico maligno, se describen alteraciones de la ATPasa calcio-dependiente, por lo que no se produce la recaptación por el retículo sarcoplásmico.

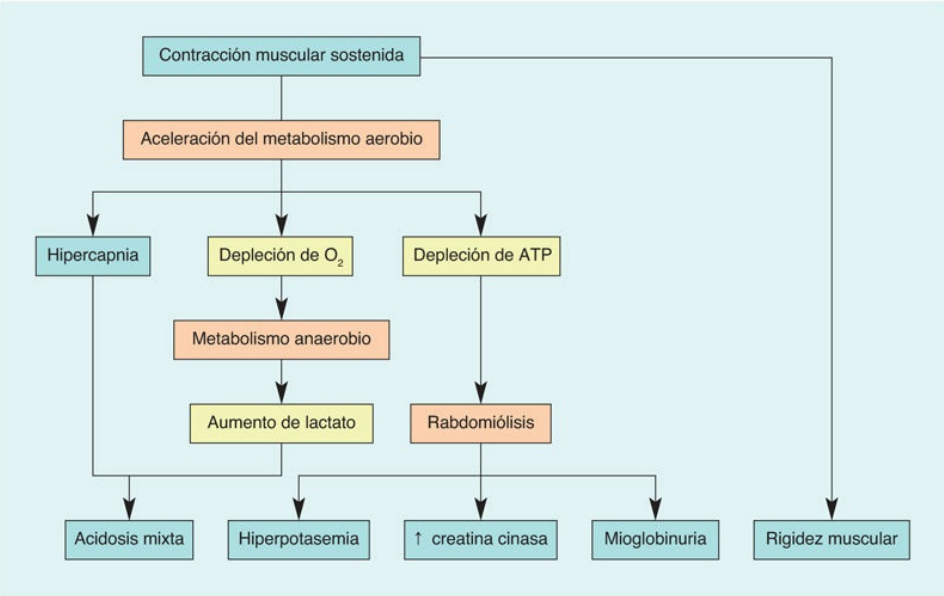


FIGURA E3-2 Fisiopatología de los síndromes por aumento de producción de calor.

Alteración del centro termorregulador. Aparece cuando se lesiona el centro hipotalámico por agentes físicos (traumatismos), accidentes vasculares, infecciones (encefalitis) o infiltración (p. ej., enfermedades granulomatosas).

Consecuencias y manifestaciones

El individuo, sometido a la acción del calor, pone en marcha los mecanismos contrarreguladores y, si son superados, sufre sus efectos perjudiciales (fig. 3-3):

- **Mecanismos contrarreguladores.** Son las dos formas que conocemos de promover la eliminación de calor, es decir, la vasodilatación cutánea y la sudación. Las manifestaciones serán la sensación de bochorno y aumento de la sudación. Atendiendo a la rapidez de actuación del agente causal, puede producirse una aclimatación, si aparece de forma paulatina, o cursar con manifestaciones clínicas (v. más adelante los efectos indirectos) si tiene lugar de forma rápida. También se produce una activación del HSF *(heat shock factor)* cuya consecuencia es la síntesis de proteínas del shock térmico (HSP *[heat shock proteins]*). Además de otras funciones (v. cap. 11), las HSP (especialmente, hsp70) actúan como chaperones moleculares que reducen la desnaturalización y agregación de proteínas intracelulares.
- **Efectos de la acumulación de calor.** Si el balance entre termogénesis y termólisis durante la hipertermia alcanza temperaturas superiores a 41 °C, aparecen efectos nocivos directos. Así, se produce la desnaturalización proteica, donde aparecen citólisis (sobre todo en músculo, hígado, túbulo renal y sistema nervioso) y hemorragias por alteración del sistema de la coagulación. Por otro lado, el aumento de

la temperatura incrementa el metabolismo, lo que genera más calor, y se establece un círculo vicioso perjudicial. En este mismo contexto, puede alterarse la sudación por la acción directa del calor tanto sobre las glándulas sudoríparas como sobre el propio centro termorregulador. Finalmente, la liberación de material procoagulante puede favorecer el desarrollo de una coagulación intravascular diseminada (CID) (v. cap. 56).

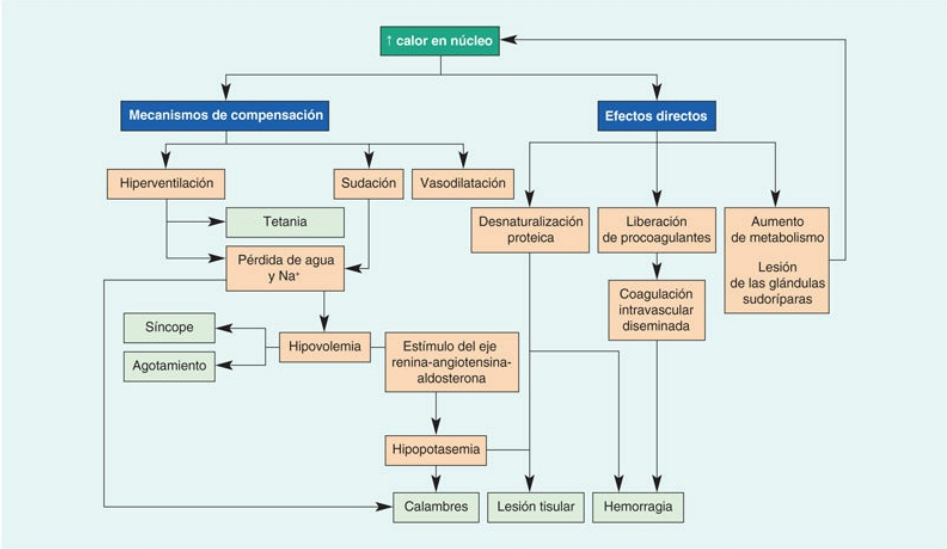


FIGURA 3-3 Fisiopatología de la hipertermia.

Además de la elevación de la temperatura central, las manifestaciones de la hipertermia corresponden a la lesión de diversos sistemas. Inicialmente, aparecen datos derivados de la afectación del sistema nervioso (cefalea, astenia) que pueden progresar a obnubilación y coma. En líneas generales, los primeros suelen ser cefalea y astenia, que son inespecíficas y, más adelante, por el sufrimiento del sistema nervioso se enturbia la conciencia hasta llegar al coma. La afectación muscular se traduce en rigidez muscular y, en ocasiones, en rabdomiólisis. Tanto la afectación hepática como la renal y las alteraciones de la hemostasia son las propias del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) (v. cap. 11).

Acción directa local: quemaduras

Se denomina *quemadura* a la lesión de piel y tejidos subcutáneos inducida por el calor.

Mecanismos y causas

Las quemaduras se clasifican atendiendo a varios criterios: *a)* el agente causal; *b)* la extensión, y *c)* la profundidad.

Atendiendo al *agente causal*, se dividen en las producidas por: *a)* medios

sólidos (p. ej., estufas, braseros); *b)* medios líquidos (denominadas de forma general *corrosiones*) tanto con pH neutro (p. ej., agua o aceite caliente), denominadas *escaldaduras,* como con pH ácido (p. ej., ácido clorhídrico o sulfúrico) o alcalino (p. ej., sosa cáustica o cal viva); *c)* radiaciones (solares o ionizantes), y *d)* corriente eléctrica.

De la *extensión superficial* de una quemadura depende su repercusión sistémica. Así, si la extensión es mayor del 20%, las consecuencias sobre el conjunto del organismo son importantes.

Las quemaduras también se clasifican, atendiendo a su *profundidad*, en tres grados: *a)* de primer grado, caracterizadas por la afectación superficial, se expresan por eritema; *b)* de segundo grado, en las que se afecta parcialmente la dermis, se caracterizan por la aparición de ampollas, y *c)* de tercer grado, en las que se lesionan todas las capas de la piel y aparece como dato característico la anestesia (por afectación de los nervios).

Consecuencias y manifestaciones

Las tres consecuencias principales de las quemaduras son: la necrosis de la piel y de los tejidos subcutáneos, la alteración de la permeabilidad vascular y la destrucción de los eritrocitos que circulan por los vasos de la zona lesionada.

Las manifestaciones principales son las propias de la inflamación (dolor, tumor, enrojecimiento), el shock hipovolémico debido a la pérdida de líquidos y la hemólisis por destrucción de los eritrocitos que atraviesan la región afectada. Además, es especialmente frecuente la infección posterior de la zona quemada debido a la alteración de los mecanismos de defensa locales.

Acción indirecta

El calor puede desencadenar varios tipos de lesiones de forma indirecta:

- **Repercusión de los mecanismos de compensación.** Si no existe un adecuado período de aclimatación, la hiperventilación, la pérdida de sudor y la vasodilatación cutánea pueden ocasionar varios problemas (v. fig. 3-3):
    - *Síncope por el calor.* La vasodilatación cutánea y la hipovolemia debida a la sudación profusa pueden reducir la precarga hasta el extremo de provocar una hipotensión ortostática y una pérdida pasajera de la conciencia.
    - *Calambres térmicos.* Son contracciones musculares involuntarias y dolorosas que aparecen en los individuos que reponen el agua, pero no el sodio perdido con el sudor.
    - *Agotamiento por el calor.* También es secundario a la depleción de líquidos y a la hipovolemia.
- **Desencadenamiento de lesiones vasculares.** La más característica es la eritromelalgia, proceso caracterizado por enrojecimiento y dolor

urente en las extremidades tras su exposición al calor.

- **Inducción de lesiones cutáneas.** Una forma distintiva es la urticaria inducida por calor, debida a la desgranulación de los mastocitos con liberación de mediadores inflamatorios.

Efectos patológicos del frío

Acción directa general: hipotermia

Se denomina *hipotermia* a la disminución de la temperatura corporal del núcleo por debajo de 35 °C. De forma algo arbitraria se clasifica en cinco grupos (escala suiza) (v. tabla e3-1).

Tabla e3-1

Clasificación «suiza» de los grados de hipotermia

Grado	Clínica	Temperatura central
I	Consciente/temblor	35-32 °C
II	Disminución de conciencia/no temblor	32-28 °C
III	Inconsciencia	28-24 °C
IV	Muerte aparente	24-15 °C
V	Muerte irreversible	< 15 °C

Mecanismos y causas

En la patogenia de la hipotermia interviene un factor desencadenante: la disminución de la temperatura ambiental y varios factores predisponentes que pueden actuar de forma aislada o combinada.

El *factor desencadenante* es el descenso de la temperatura ambiental que secundariamente ocasiona una disminución de la temperatura interna. La pérdida de calor puede ser por radiación (en el caso de frío seco), por conducción (p. ej., tras inmersión en agua fría) o por convección (en presencia de aire que facilita el intercambio de calor).

Los *factores predisponentes* son de varios tipos y afectan a los elementos básicos de la termorregulación:

- **Modificaciones conductuales.** El uso de ropa escasa o la falta de abrigo en respuesta al frío (p. ej., en niños pequeños, ancianos con demencia, intoxicación alcohólica) facilitan la pérdida de calor.
- **Disminución de la generación de calor.** Puede producirse por una insuficiencia de hormonas termogénicas (tiroideas, adrenales), una limitación en los sustratos energéticos (hipoglucemia, malnutrición calórico-proteica) o una disminución de la contracción muscular (encamamiento, inactividad).
- **Aumento de pérdidas de calor.** Debido a una vasodilatación excesiva o a un incremento en la superficie cutánea (tanto fisiológico, en niños pequeños con elevada relación superficie/peso, como patológico, p.

ej., en quemaduras extensas).

- **Fallo del sistema termorregulador.** Puede aparecer en lesiones del centro hipotalámico (traumatismos, encefalitis, accidentes vasculares, granulomas) o en alteraciones del sistema nervioso periférico (p. ej., neuropatías).

Consecuencias y manifestaciones

Las consecuencias de la hipotermia dependen de dos factores: la puesta en marcha de los mecanismos reguladores y los efectos directos de la reducción de la temperatura corporal. Estos efectos se establecen de forma progresiva y dependen de la intensidad de la hipotermia. Así, pueden distinguirse tres fases:

1. **Fase de lucha.** Corresponde a la puesta en marcha de los mecanismos reguladores, es decir, la vasoconstricción cutánea (que evita la pérdida de calor) y el incremento de producción de calor por los tejidos (principalmente, muscular y hepático), lo que obliga a un incremento de la función respiratoria y circulatoria para aportar más oxígeno. Las manifestaciones de esta fase serán, lógicamente, sensación de frío, palidez, escalofríos, taquicardia, taquipnea y aumento de la presión arterial.
2. **Fase de depresión.** Si los mecanismos compensadores no consiguen elevar la temperatura, el frío deprime todos los sistemas orgánicos originando las siguientes manifestaciones:
    a. *Cardiovasculares.* Aparece bradicardia por disminución de la despolarización espontánea del nodo sinusal y disminución del gasto cardíaco. También aparecen alteraciones características de la fase precoz de repolarización (onda J de Osborn) (fig. 3-4), pudiendo desencadenarse arritmias (supraventriculares y ventriculares). En fases evolucionadas tiene lugar una parada cardíaca.
    b. *Respiratorias.* Se deprime la ventilación, apareciendo bradipnea, y puede desencadenarse una parada respiratoria. También se altera la movilidad ciliar, lo que facilita la infección respiratoria y la aspiración de contenido digestivo.
    c. *Neurológicas.* Inicialmente, aparece confusión y amnesia. Cuando desciende más la temperatura, se asocian otros síntomas como apatía, alteraciones de la conciencia y disartria. A temperaturas inferiores a los 30 °C, el individuo entra en coma.
    d. *Musculares y articulares.* Tras la primera fase de escalofríos, se produce rigidez muscular y, por el aumento de la

viscosidad del líquido articular, disminuye la flexibilidad de las articulaciones.

e. *Renales.* Inicialmente aparece poliuria, ya que el frío disminuye la respuesta tubular a la ADH. En fases posteriores, el descenso de la perfusión renal se asocia a oliguria e insuficiencia renal «prerrenal».

f. *Aparato digestivo.* Disminuye la motilidad digestiva, aparece un íleo paralítico y, con frecuencia, se manifiestan úlceras de estrés (úlceras de Wischnevsky). También se afecta la actividad metabólica hepática y puede aparecer, además, una pancreatitis aguda.

g. *Metabolismo.* Inicialmente aparece hiperglucemia por la liberación de hormonas contrainsulares, pero posteriormente el consumo muscular de glucosa y el descenso de los niveles de glucógeno llevan a la hipoglucemia. Pueden aparecer hipo- o hiperpotasemia, dependiendo de las fases, aunque es más común la hipopotasemia al inicio (debido al aumento de catecolaminas) y la hiperpotasemia al final (por la alteración de la Na^+-K^+-ATPasa). La curva de disociación de la hemoglobina (v. cap. 19) inicialmente se desplaza hacia la izquierda —disminuyendo el aporte de oxígeno al tejido—. Sin embargo, en fases posteriores, la acidosis mixta (respiratoria al disminuir la liberación de CO_2 y metabólica por la producción muscular de lactato) modula la curva en sentido contrario.

3. **Fase poiquilotérmica.** En la fase final, el sujeto está inconsciente, pierde calor como un objeto inanimado y fallece por asistolia o fibrilación ventricular.

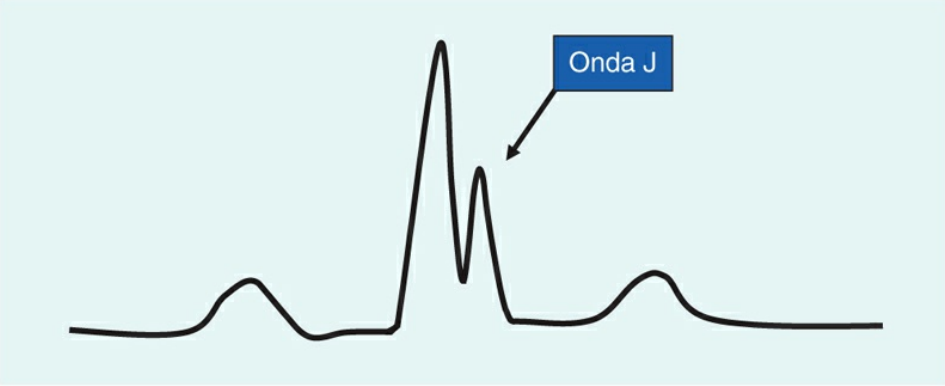


FIGURA 3-4 Onda J de Osborn en la hipotermia. Esta onda se visualiza mejor en DII y V6.

Acción directa local del frío

En estas circunstancias, el efecto del frío se ejerce sobre áreas concretas, por lo que no es necesario que la temperatura corporal descienda por debajo de límites normales.

Mecanismos y causas

El frío intenso, aplicado localmente, puede ocasionar lesiones por dos mecanismos complementarios (fig. 3-5): *a) vasoconstricción intensa* que ocasiona isquemia tisular, siendo más notables las consecuencias sobre los nervios periféricos (sobre todo, sensitivos), y *b) lesión tisular directa,* debida a la inactivación enzimática (a temperaturas moderadas) o a la cristalización del agua (a temperaturas inferiores a 0 °C), que ocasiona necrosis celular. Las células endoteliales son especialmente sensibles a la acción directa del frío, por lo que sus consecuencias pueden ser el aumento de la permeabilidad (con exudación hacia el intersticio) y la isquemia por desarrollo de trombosis. En cualquier caso, las lesiones dan lugar a una respuesta inflamatoria secundaria.

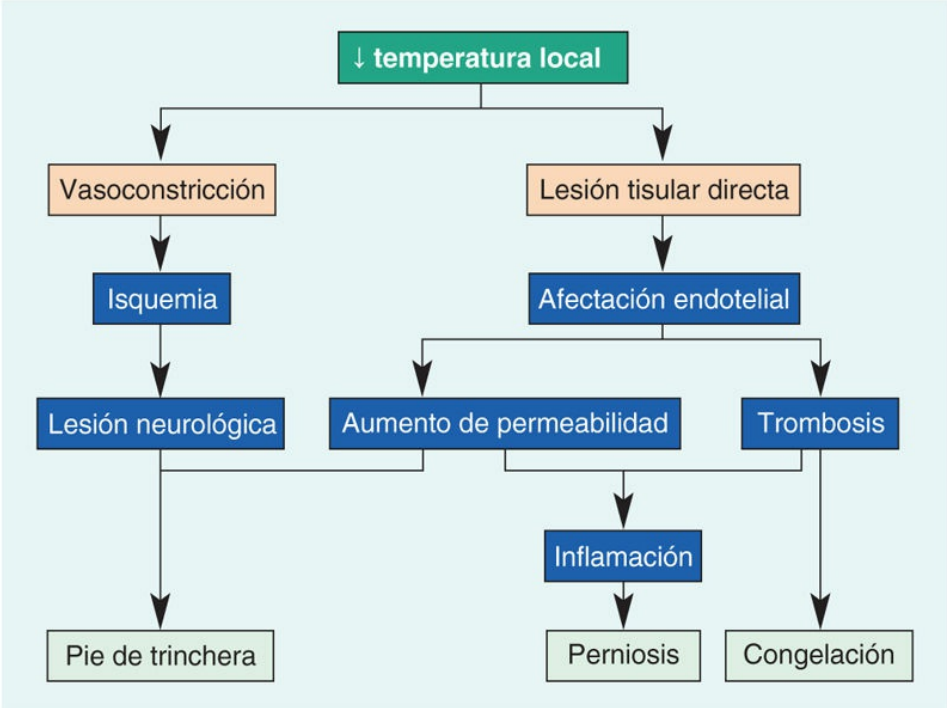


FIGURA 3-5 Efectos locales del frío.

Consecuencias y manifestaciones

Las lesiones inducidas por el frío se disponen de forma característica en las zonas acras (manos, pies, punta de la nariz y pabellones auditivos), pues en condiciones normales ya presentan la menor temperatura corporal. Las principales formas clínicas son:

- **Congelaciones.** Son lesiones inducidas por el frío en las que existe un predominio de la lesión vascular. Se clasifican atendiendo a la intensidad en tres tipos (v. tabla e3-2): *a)* de *primer grado,* caracterizadas por tumefacción dolorosa (como consecuencia de la extravasación) y enrojecidas (por la vasodilatación reactiva); *b)* de *segundo grado,* caracterizadas por ampollas de contenido seroso o serohemático, con dolor y parestesias, y *c)* de *tercer grado,* en las que existe necrosis tisular, con piel de color grisáceo, fría y con anestesia.
- **Perniosis** (sabañones). Son lesiones rojo-azuladas, templadas o calientes y muy pruriginosas localizadas en partes acras. Pueden aparecer de forma aislada o asociada a enfermedades autoinmunes (p. ej., lupus eritematoso). Los estudios histopatológicos demuestran inflamación perivascular y edema.
- **Pie de trinchera.** Es una entidad observada en personas cuyas extremidades inferiores han permanecido durante mucho tiempo en contacto con agua fría. En este caso las lesiones se deben a la acción conjunta del frío, la humedad, el ortostatismo y la inmovilidad. Las lesiones principales son neurológicas, tanto sensitivas como autonómicas. Durante la exposición al frío aparece anestesia, palidez e hiperhidrosis, mientras que cuando se normaliza la temperatura se observan enrojecimiento, calor local y edema de la extremidad afectada.

Tabla e3-2

Clasificación de las congelaciones

Tipo	Clínica
Primer grado	Palidez Tras calentamiento: tumefacción dolorosa y enrojecida
Segundo grado superficial	Ampollas de contenido seroso Hipoestesia Parestesias Cianosis persistente
Segundo grado profunda	Palidez inicial, cianosis posterior Ampollas serohemáticas Anestesia
Tercer grado	Piel grisácea Edema importante Anestesia

Acción indirecta del frío

El frío desempeña un papel desencadenante en varias situaciones patológicas.

Fenómeno de Raynaud

Se denomina de esta forma a una respuesta peculiar de los vasos de los dedos en respuesta a la exposición al frío. El cuadro característico consta de tres fases («signo de la bandera francesa»): *a) palidez,* debida a la constricción

arteriolar; *b) cianosis,* coloración azul debida a que la sangre circula lentamente por los capilares, por lo que da tiempo para que la hemoglobina se desature de oxígeno y, finalmente, *c) enrojecimiento,* debido a la dilatación arteriolar reactiva y el aumento del flujo.

El fenómeno de Raynaud debe diferenciarse de la acrocianosis (que también empeora con el frío, pero nunca se precede de palidez) y la eritromelalgia (que mejora con el frío).

El fenómeno de Raynaud puede aparecer de forma aislada o en el contexto de otras enfermedades (p. ej., colagenosis, microtraumatismos repetidos).

En las formas primarias existen un predominio de los sistemas vasoconstrictores (endotelina 1 y sistema α-adrenérgico) y una depresión de los sistemas vasodilatadores (óxido nítrico y prostaciclina).

Urticaria *a frigore*

Es un cuadro clínico producido por la liberación de mediadores de los mastocitos en respuesta al frío.

Crioglobulinemias

Las crioglobulinas son inmunoglobulinas que precipitan cuando el suero alcanza una temperatura inferior a la corporal (v. cap. 65). La agregación de las crioglobulinas ocasiona diferentes alteraciones: por ejemplo, trombosis e isquemia si tiene lugar en los vasos, artritis si se localiza en las articulaciones, y/o glomerulonefritis si el depósito es en el riñón.

Autoevaluación

Preguntas

1. Durante el ejercicio, ¿cuál de los siguientes órganos es el responsable de la producción de calor?
    a) Músculo esquelético
    b) Sistema nervioso central
    c) Riñón
    d) Hígado
    e) Pulmón
2. En condiciones normales, la menor parte del calor corporal se pierde por:
    a) Radiación
    b) Convección
    c) Conducción

d) Evaporación
e) Por ninguno de los mecanismos anteriores

3. ¿En cuál de las siguientes regiones anatómicas es más alta la temperatura corporal?
   a) Boca
   b) Recto
   c) Esófago
   d) Axila
   e) Pulpejos de los dedos
4. En la hipertermia maligna, el principal mecanismo por el que aumenta la temperatura corporal es:
   a) Disminución de las pérdidas de calor
   b) Aumento de la producción de calor
   c) Alteración del centro termorregulador
   d) Cualquiera de los anteriores
   e) Ninguno de los anteriores
5. Se denomina corrosión a una quemadura producida por:
   a) Medios sólidos
   b) Medios líquidos
   c) Radiaciones
   d) Electricidad
   e) Ninguno de los anteriores
6. La onda J de Osborn es una alteración electrocardiográfica característica de:
   a) Síndrome neuroléptico maligno
   b) Golpe de calor por ejercicio
   c) Hipotermia
   d) Fenómeno de Raynaud
   e) Perniosis
7. Las úlceras gastroduodenales que aparecen en casos de hipotermia reciben el epónimo de:
   a) Úlceras de Cushing
   b) Úlceras de Curling
   c) Úlceras de Wischnevsky
   d) Úlceras de Virchow
   e) Ninguno de los anteriores
8. ¿Cuál de los siguientes acrosíndromes (síndromes que afectan a las partes acras) empeora con el frío y es precedido de palidez?
   a) Fenómeno de Raynaud
   b) Acrocianosis
   c) Eritromelalgia
   d) Todos los anteriores
   e) Ninguno de los anteriores
9. La presencia de piel enrojecida, tumefacta y dolorosa caracteriza a las congelaciones de:

a) Primer grado
b) Segundo grado superficiales
c) Segundo grado profundas
d) Tercer grado
e) Ninguno de los anteriores

10. En la patogenia del «pie de trinchera» se incluye:
a) Isquemia con afectación neurológica
b) Aumento de la permeabilidad endotelial
c) Trombosis
d) a + b
e) b + c

Respuestas

1. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: en condiciones normales, los órganos generadores de calor son el hígado y el miocardio. Durante el ejercicio físico, a estas fuentes de calor se añade el músculo esquelético.

2. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: la pérdida de calor a través de la piel y del pulmón se produce por cuatro mecanismos diferentes, que en orden de importancia son: radiación (60%), evaporación (25%), convección (12%) y conducción (3%).

3. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: la temperatura periférica es menor que la central (esófago, recto) y varía dependiendo de las zonas anatómicas. La temperatura rectal es 0,5 °C mayor que la del núcleo térmico. A modo de ejemplo, la temperatura de la región escrotal es de 32 °C (precisa para la adecuada espermatogénesis) y, en los pulpejos de los dedos, oscila entre 20 y 25 °C.

4. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: aparece hipertermia por aumento de la producción de calor durante el golpe de calor por ejercicio, en algunas endocrinopatías, la hipertermia maligna y el síndrome neuroléptico maligno. En la hipertermia maligna existen trastornos hereditarios múltiples (uno de los más habituales es el del receptor de rianodina en los canales del calcio) que

se ponen de manifiesto por la administración de los fármacos.

5. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: atendiendo al agente causal, las quemaduras se dividen en las producidas por: 1) medios sólidos (p. ej., estufas, braseros); 2) medios líquidos (denominadas de forma general corrosiones) tanto con pH neutro (p. ej., agua o aceite caliente), denominadas escaldaduras, como con pH ácido (p. ej., ácido clorhídrico o sulfúrico) o alcalino (p. ej., sosa cáustica o cal viva); 3) radiaciones (solares o ionizantes), y 4) corriente eléctrica.

6. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: en la fase de depresión durante la hipotermia aparecen alteraciones electrocardiográficas como bradicardia, alteraciones de la repolarización (onda J de Osborn), así como arritmias ventriculares y supraventriculares.

7. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: en la hipotermia disminuye la motilidad digestiva, aparece un íleo paralítico y, con frecuencia, aparecen úlceras de estrés (úlceras de Wischnevsky).

8. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: el fenómeno de Raynaud debe diferenciarse de la acrocianosis (que también empeora con el frío, pero nunca se precede de palidez) y la eritromelalgia (que mejora con el frío).

9. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: las congelaciones se clasifican atendiendo a la intensidad en tres tipos: 1) de primer grado, caracterizadas por tumefacción dolorosa (como consecuencia de la extravasación) y enrojecidas (por la vasodilatación reactiva); 2) de segundo grado, caracterizadas por ampollas de contenido seroso o serohemático, con dolor y parestesias, y 3) de tercer grado, en las que existe necrosis tisular, con piel de color grisáceo, fría y con anestesia.

10. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: tanto la isquemia con afectación neurológica como la

alteración de la permeabilidad endotelial son factores esenciales en la patogenia del pie de trinchera.

CAPÍTULO 4

Las radiaciones y la electricidad como causas de enfermedad

En este capítulo finalizamos el estudio de los agentes físicos con la descripción de las acciones patológicas de las radiaciones y de la electricidad.

La radiación puede definirse como la propagación de energía a través del espacio. Atendiendo a su naturaleza, se distinguen dos formas principales de radiación: electromagnética y de partículas. Por otro lado, la electricidad, en determinadas circunstancias, puede ocasionar efectos patológicos que serán considerados al final de este capítulo.

Efectos de las radiaciones

En este apartado, tras un breve recuerdo inicial de los tipos de radiaciones, estudiaremos las acciones nocivas de los principales tipos: microondas, luz visible y radiaciones ionizantes.

Recuerdo general de las radiaciones

Atendiendo a su naturaleza, las radiaciones están formadas por fotones (radiaciones electromagnéticas) o por partículas (α, β y neutrones) (fig. 4-1). A su vez, las radiaciones electromagnéticas se clasifican según la longitud de onda en varios grupos: las radiaciones de alta energía (con una longitud de onda baja, menor de 10 nm), las radiaciones solares (cuya longitud de onda oscila entre 100 nm y 1 mm) y las radiaciones de alta longitud de onda.

Desde un punto de vista biológico, tiene más interés la clasificación de las radiaciones en dos grupos: ionizantes (que comprenden tanto las electromagnéticas, desde los rayos ultravioletas hasta los rayos cósmicos, como las radiaciones de partículas) y no ionizantes (con escasos efectos patológicos).

En el caso de las radiaciones ionizantes, sus efectos pueden cuantificarse de tres formas: la exposición (es decir, la capacidad de la fuente para ionizar moléculas de un medio de referencia como el aire), la dosis absorbida (que indica la cantidad de energía depositada por unidad de tejido biológico) y la dosis «equivalente» (que evalúa de forma conjunta la dosis depositada y el tipo de radiación absorbida). En la tabla 4-1 se indican las unidades (actuales y previas) de estas magnitudes y su equivalencia.

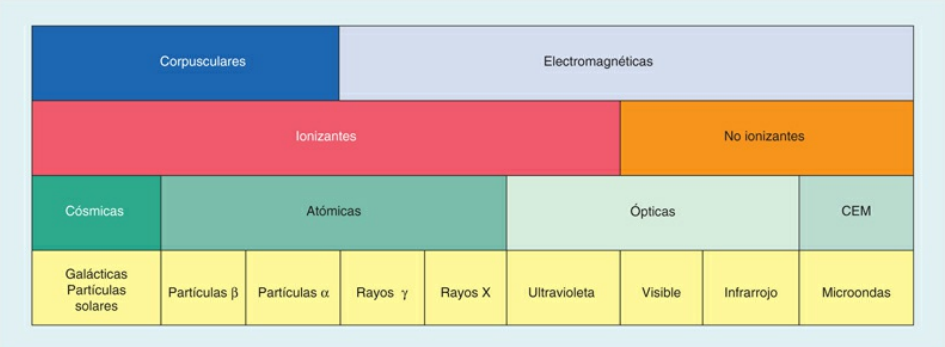


FIGURA 4-1 Tipos de radiaciones.

Tabla 4-1

Unidades de las radiaciones ionizantes

Magnitud	Unidades actuales	Unidades previas	Relación
Exposición	—	Roentgen (R)	—
Dosis absorbida	Gray (Gy)	Rad (rad)	1 Gy = 100 rad
Dosis equivalente	Sievert (Sv)	Rem (rem)	1 Sv = 100 rem

Microondas

Las microondas son radiaciones no ionizantes, que ocasionan escasos efectos sobre los ácidos nucleicos. Se emplean en la industria, la radio y la televisión, y son la base del radar, la diatermia terapéutica y los diversos utensilios domésticos.

El mecanismo de acción nociva de los microondas es la generación de calor. En estudios experimentales se ha demostrado su papel en la producción de cataratas (debido a que el cristalino, al estar mal vascularizado, elimina mal el calor) y atrofia testicular (por alterar el epitelio germinal). Sin embargo, los datos clínicos no confirman este hecho, al menos en el uso doméstico de los microondas. Estos tampoco alteran el funcionamiento de los marcapasos actuales.

Radiaciones solares

Las radiaciones solares incluyen tres componentes: los rayos ultravioletas (UV) (A, B y C), la luz visible y los rayos infrarrojos (v. fig. e4-1).

Los rayos UV-C tienen capacidad germicida y habitualmente son retenidos por la capa de ozono de la atmósfera. Los rayos UV-B son retenidos en parte por las capas altas de la atmósfera, aunque una parte accede a la superficie terrestre. Los rayos UV-A, la luz visible y los rayos infrarrojos acceden libremente a la superficie de la Tierra.

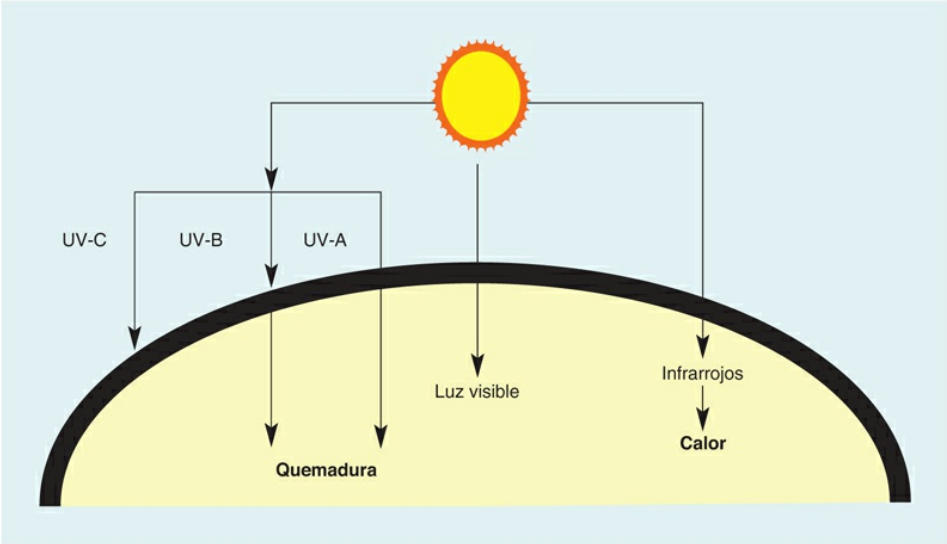


FIGURA E4-1 Tipos de radiación solar.

Efectos de las radiaciones solares

Los *rayos UV* son radiaciones ionizantes, es decir, capaces de modificar la estructura de los átomos sobre los que actúan (v. más adelante). Sus efectos se ejercen principalmente sobre la piel, induciendo pigmentación, quemaduras y, en casos prolongados, lesiones del ADN que pueden promover neoplasias cutáneas.

Los efectos de los rayos UV dependen de factores exógenos y endógenos. Entre los *factores exógenos* más importantes que condicionan la llegada a la Tierra de este tipo de radiación, se encuentran la altura sobre el nivel del mar (que, al disminuir la capa de ozono, facilita su acceso a la superficie terrestre), la época del año (la capa de ozono es más densa en invierno) y los fenómenos de reflexión (más intensos en presencia de superficies blancas). Los *factores endógenos* que modifican los efectos de los rayos UV son la presencia de melanina (que disminuye sus efectos) y la existencia de enzimas reparadoras de las lesiones del ADN, que minimizan las consecuencias del daño a esta molécula.

Los defectos genéticos de la síntesis de melanina (p. ej., el albinismo) o de la reparación del ADN (xerodermia pigmentaria) ponen de manifiesto la importancia de los factores endógenos, ya que los pacientes con ambos tipos de enfermedades desarrollan con frecuencia tumores cutáneos.

La *luz visible* no ocasiona lesiones notables en condiciones normales.

Los *rayos infrarrojos* son fuente de calor que puede llevar a la hipertermia o a efectos locales (v. cap. 3).

Además de los efectos perjudiciales, las radiaciones solares poseen efectos beneficiosos (mantenimiento del ritmo sueño-vigilia, síntesis de vitamina D en la piel) (v. cap. 62), de tal forma que su ausencia prolongada se asocia a

alteraciones del tono vital y óseas (osteomalacia por deficiencia de vitamina D).

Consecuencias y manifestaciones de la exposición excesiva

Las manifestaciones de una exposición solar excesiva pueden ser agudas o crónicas:

- **Manifestaciones agudas.** Pueden ser directas (quemadura solar o dermatitis fototóxica) o indirectas (dermatitis fotoalérgicas o exacerbación de lesiones autoinmunes).
  - *Quemadura solar.* Se diferencia de otros tipos de quemaduras porque las lesiones (eritema o vesículas) no aparecen inmediatamente tras la exposición y por la hiperpigmentación que aparece posteriormente.
  - *Dermatosis fototóxicas.* Son lesiones semejantes a las quemaduras debidas al depósito de productos exógenos (p. ej., tetraciclinas) o endógenos (como las porfirinas; v. cap. 66), que aumentan la cantidad de energía absorbida.
  - *Dermatosis fotoalérgicas.* En estas circunstancias, el papel de la luz es indirecto, ya que la luz induce la formación de antígenos y son estos los que, a través de reacciones inmunológicas, desencadenan la lesión.
  - *Exacerbación de lesiones autoinmunes.* Es un caso particular de fotosensibilización o desarrollo de respuestas anormales a la luz en general. Se interpreta como una reacción autoinmune al ADN modificado por la luz. En el caso más representativo, que es el lupus eritematoso, no solo empeoran las lesiones cutáneas, sino también las de los órganos profundos.
- **Manifestaciones crónicas.** Comprenden el desarrollo de neoplasias cutáneas y el envejecimiento precoz de la piel. Se atribuyen a la agresión al ADN y a la depresión de la inmunidad cutánea (al reducir el número de células presentadoras de antígenos).

Radiaciones ionizantes

Los tipos de radiación que pueden actuar sobre el organismo son dos: electromagnéticos de baja longitud de onda (las radiaciones γ, los rayos X y los rayos UV) y corpusculares (las radiaciones α —núcleos de helio—, las radiaciones β —electrones o positrones— y los neutrones). La diferencia entre los rayos UV y el resto de las radiaciones electromagnéticas ionizantes radica en que los primeros solo afectan a la piel, mientras que el resto penetra en el interior de los tejidos.

Las fuentes de energía radiactiva se clasifican atendiendo a dos criterios:

origen (natural o artificial) y localización con respecto al organismo (fuentes externas e internas). En la tabla e4-1 se indican las principales fuentes de radiación atendiendo a ambos criterios.

Tabla e4-1

Fuentes de radiación ionizante

	Naturales	Artificiales
Externas	Radiación cósmica Radiación terrestre	Industria Minería Fines militares Exploraciones médicas (pacientes y médicos) Tratamientos médicos
Internas	Isótopos naturales ingeridos o inhalados	Tratamientos médicos

Mecanismo de acción de las radiaciones ionizantes

Las radiaciones ionizantes ocasionan la excitación de las moléculas con las que interaccionan, liberando iones y generando radicales libres.

Un radical libre es una molécula que contiene uno o más electrones desapareados en su orbital externo. Una característica típica de los radicales libres es su corta vida media (del orden de milisegundos) que está en relación con su enorme reactividad. La representación general de los radicales libres es el símbolo «R$^{\bullet}$», en el que el punto representa el electrón libre.

Los principales radicales libres derivan de la reducción parcial del oxígeno molecular y son el radical superóxido ($^{\bullet}O_2^-$), el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y el radical hidroxilo ($^{\bullet}OH^-$) (fig. 4-2). La reactividad relativa de estos componentes es máxima para el $^{\bullet}OH^-$, intermedia para el $^{\bullet}O_2^-$ y mínima para el H_2O_2 (realmente, el H_2O_2 no es un radical libre, sino un precursor). Los radicales libres de oxígeno (RLO) ejercen su efecto sobre todos los tipos de macromoléculas. Así, por ejemplo, degradan *glúcidos* complejos como el ácido hialurónico o el moco de las secreciones bronquiales. El efecto de los RLO sobre los *lípidos* se ejerce fundamentalmente sobre los ácidos grasos poliinsaturados. Esta acción tiene dos consecuencias principales: por un lado, la lesión de la membrana plasmática y la de los orgánulos en las células, que lleva a la necrosis, y, por otro lado, la generación de productos con potencial proinflamatorio. En lo que respecta a las *proteínas,* los RLO actúan principalmente sobre los enlaces insaturados, los anillos aromáticos y los grupos tiol de los aminoácidos. Los efectos de esta acción son muy variables, inactivando algunas enzimas (p. ej., antiproteasas), activando otras proteínas (p. ej., factores del sistema del complemento) y modificando estructuralmente otras moléculas (p. ej., colágeno). Los RLO pueden dar lugar a importantes anomalías en los ácidos nucleicos debido a la hidroxilación de bases

nitrogenadas y a la inducción de roturas de las hebras de ADN.

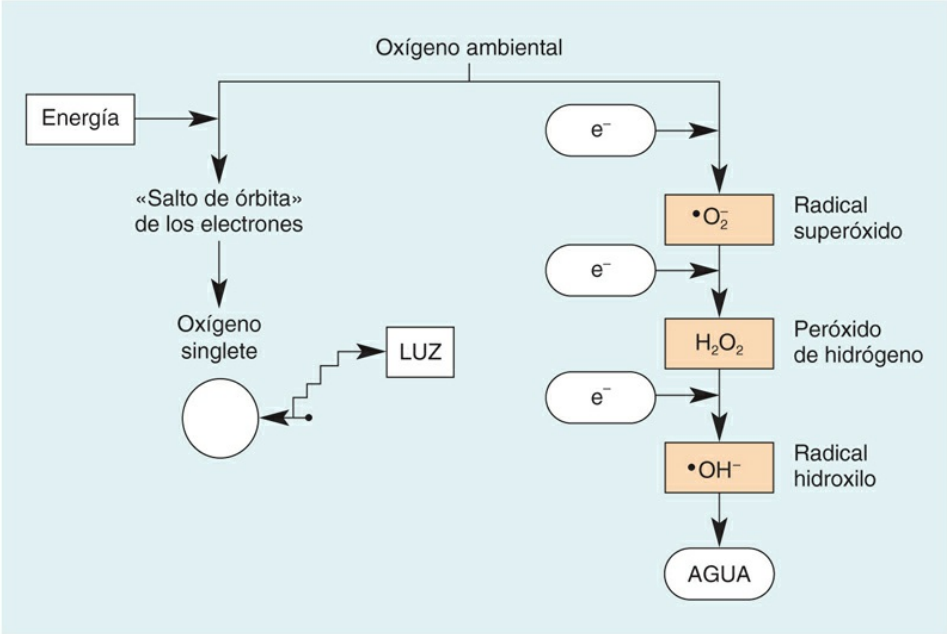


FIGURA 4-2 Tipos de radicales libres de oxígeno.

La repercusión de las radiaciones ionizantes sobre el organismo tiene lugar por dos tipos de acciones (fig. 4-3):

1. **Acción directa.** Esta forma de agresión afectará a estructuras especialmente sensibles, como el ADN, otros ácidos nucleicos y proteínas (tanto enzimáticas como estructurales). Por ello, según las leyes de Bergonie y Tribondeau, las lesiones más importantes aparecen en células en proceso de división y en tejidos que se renuevan más activamente. En otros términos, los máximos efectos tienen lugar, en sentido decreciente, sobre tejido hematopoyético, gónadas, mucosas, parénquimas, hueso y tejido nervioso. Una excepción notable son los linfocitos, que, aunque son células funcionales sin renovación continua, son las más radiosensibles del organismo.
2. **Acción indirecta.** Se debe a la generación de radicales libres (sobre todo de oxígeno) al incidir las radiaciones ionizantes sobre las moléculas de agua. Teniendo en cuenta que el agua es un constituyente de los tejidos más abundante que los principios inmediatos, la mayor parte de los efectos de las radiaciones ionizantes tiene lugar por esta acción indirecta. La radioprotección ejercida por las sustancias antioxidantes es una prueba indirecta del papel de los radicales libres de oxígeno en la patogenia de las lesiones inducidas por las radiaciones ionizantes.

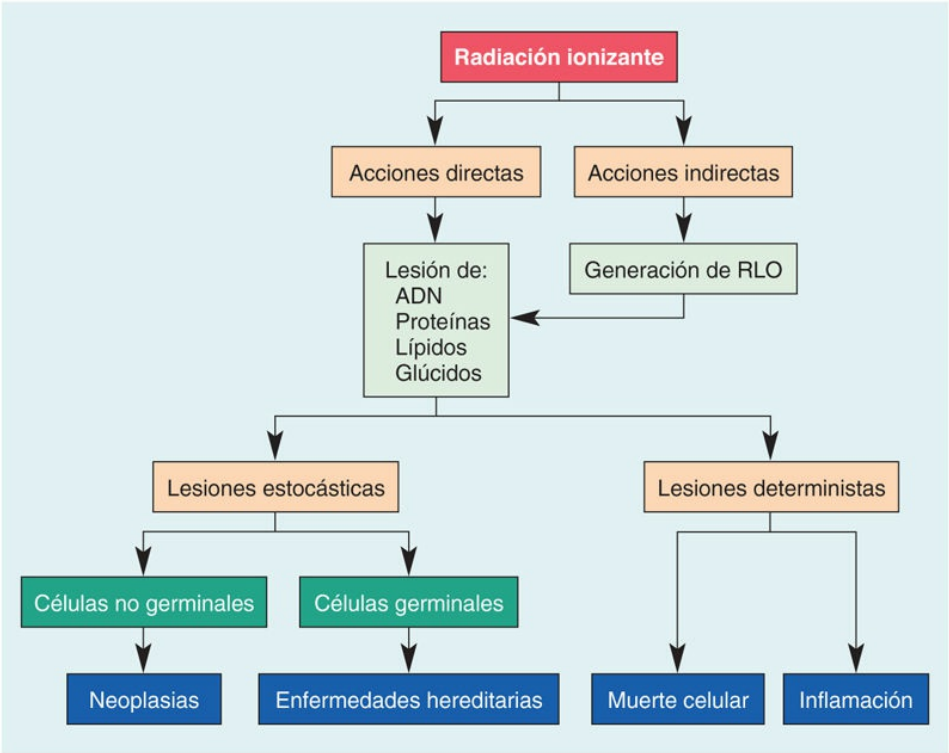


FIGURA 4-3 Mecanismos patogénicos de las radiaciones ionizantes. *RLO*, radicales libres de oxígeno.

Las consecuencias de estas acciones son de dos tipos: estocásticas, independientes de la dosis, o deterministas. Las *consecuencias estocásticas* dependen del azar y suponen el daño a estructuras del ADN con potenciales efectos en la replicación y sus consecuencias son diferentes atendiendo al tipo de célula afectada. Así, si aparecen sobre una célula germinal, darán lugar a alteraciones hereditarias (v. cap. 7), mientras que su efecto sobre las células somáticas puede desencadenar una neoplasia (v. cap. 15). Aunque no son dosis-dependientes, el aumento de la dosis o del tiempo de radiación supone un aumento en la probabilidad de su aparición. Los *efectos deterministas* dependen de la dosis e incluyen dos tipos: la necrosis celular (v. cap. 9) y la puesta en marcha de una respuesta inflamatoria (v. cap. 10).

Situaciones de exposición y consecuencias

Los efectos de las radiaciones ionizantes varían atendiendo a diversos factores como la cantidad absorbida, el ritmo de aplicación y la extensión de la superficie corporal expuesta. Por ello, consideraremos tres situaciones concretas.

Radiación total con grandes dosis

Se ha observado, y se observa, en personas víctimas de accidentes en centrales nucleares y como consecuencia de las bombas atómicas (aunque estas originaron más víctimas mortales por la acción del calor y de la onda explosiva).

Los efectos varían con la dosis, pudiendo aparecer tres síndromes no

excluyentes: *a)* síndrome hematopoyético; *b)* síndrome digestivo, y *c)* síndrome cardiovascular y neurológico.

El *síndrome hematopoyético* aparece con dosis de 1-5 Gy y se caracteriza por la destrucción de las células de la médula ósea y de los linfocitos. Las consecuencias son la disminución de los mecanismos de defensa (neutrófilos y linfocitos), la diátesis hemorrágica (por la trombopenia) y la anemia.

Con dosis absorbidas de 6 a 30 Gy aparece el *síndrome digestivo* debido a la lesión de las células basales del tubo digestivo, encargadas de la regeneración de la mucosa. Las consecuencias iniciales son la aparición de diarrea por un mecanismo mixto: disminución de la absorción, aumento de la secreción y lesiones estructurales. También se facilita la translocación bacteriana desde el intestino a la sangre, pudiendo aparecer una sepsis por la alteración simultánea de los mecanismos de defensa.

Si la dosis es muy alta (> 30 Gy), sufren tanto el *sistema nervioso central* como el *cardiovascular.* Las consecuencias son sensación de quemazón cutánea, ataxia, fallo de las funciones superiores, hipotensión arterial e hipertensión intracraneal. Puesto que las neuronas no se dividen, este síndrome no es atribuible a la lesión del ADN, sino a la de la membrana neuronal y a la de los vasos.

Radiación total con dosis pequeñas y repetidas

Esta situación es característica de la exposición profesional (p. ej., los radiólogos y sus auxiliares, los operarios de centrales nucleares o los trabajadores de minas de productos radiactivos), así como de los pacientes sometidos a exploraciones o tratamientos con agentes radiactivos.

En este caso, las radiaciones ionizantes no son detectadas por el que las recibe. Además, sus efectos son aditivos y es posible que se manifiesten después de un tiempo de latencia largo.

Las consecuencias principales son la aplasia medular por la lesión de las células germinales de la médula ósea (v. cap. 51) y la esterilidad por la agresión a las gónadas (sobre todo, masculinas) (v. cap. 60). A largo plazo también pueden aparecer complicaciones estocásticas, como el mayor riesgo de sufrir leucemias —y otros tumores malignos— o enfermedades hereditarias y cromosomopatías en los descendientes de los individuos afectados.

Radiación localizada con dosis altas

La reciben como tratamiento los pacientes con tumores —que por su alto potencial proliferativo son muy sensibles a las radiaciones—. El efecto beneficioso justifica otros perjudiciales, generales y locales que detallaremos a continuación.

Las *manifestaciones sistémicas* son atribuibles a la intoxicación por productos

procedentes de los tejidos desintegrados y son inespecíficos (p. ej., náuseas, vómitos, astenia, cefalea).

Las *manifestaciones locales* afectan a diferentes tejidos:

- **Piel.** Las lesiones agudas incluyen desde el simple eritema hasta la formación de vesículas y úlceras. Las secuelas crónicas son la atrofia cutánea, las telangiectasias y el aumento de pigmentación.
- **Mucosas.** Los diferentes tipos de mucosas (faríngea, laríngea, intestinal, vesical) se inflaman y aparecen dolor local, hemorragias y alteraciones funcionales.
- **Ojos.** Las radiaciones ionizantes promueven el desarrollo de cataratas.
- **Parénquimas.** Todos ellos, y en especial el pulmón y el riñón, tras una fase de inflamación aséptica se esclerosan. Las manifestaciones son las que corresponden a la insuficiencia funcional de cada uno.

Efectos de la electricidad

Existen dos tipos principales de electricidad: *estática,* caracterizada por la acumulación de cargas en los cuerpos, y *dinámica,* debida al movimiento de electrones a través de un conductor. En este apartado únicamente nos referiremos a la corriente eléctrica, ya que no se han comprobado efectos adversos de la electricidad estática.

Definida de forma más precisa, la corriente eléctrica es el flujo de electrones desde un punto de mayor energía a otro de menor energía a través de un conductor. Una corriente eléctrica se caracteriza por tres magnitudes: intensidad, voltaje (diferencia de potencial que hace que los electrones se muevan) y resistencia al paso de la corriente. Estas magnitudes se relacionan según la siguiente fórmula:

$$\text{Intensidad} = \text{voltaje}/\text{resistencia}$$

La intensidad de la corriente se mide en amperios, la diferencia de potencial en voltios y la resistencia en ohmios.

Existen dos tipos de corriente eléctrica: continua (en la que el sentido de los electrones es siempre el mismo) y alterna (en la que cíclicamente se altera el sentido de los electrones).

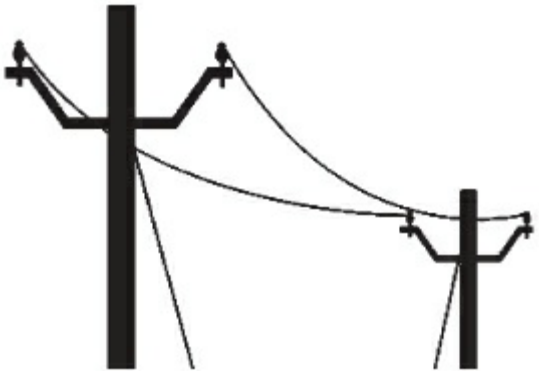
Mecanismos y causas

Las principales formas de electricidad responsables de lesiones son las corrientes de *bajo voltaje* (domésticas), las de *elevado voltaje* (forma de transporte desde los centros generadores) y los *rayos,* descargas de electrones entre dos nubes cargadas de electricidad de signo contrario o entre una nube y la tierra (fulguraciones). Estas fuentes de electricidad se diferencian atendiendo a sus características y a los efectos que ocasionan (v. tabla e4-2).

Tabla e4-2

Tipos de lesiones por electricidad

			Bajo voltaje

	 Rayos	 Alto voltaje	
Voltaje (V)	> 30 × 10^6	> 1.000	< 600
Intensidad (A)	> 200.000	< 1.000	< 240
Duración	Instantánea	Breve	Prolongad
Tipo de corriente	Continua	Continua/alterna	Alterna
Parada cardíaca	Asistolia	Fibrilación ventricular	Fibrilació ventricula
Parada respiratoria	Lesión del centro respiratorio	Tetania muscular	Tetania muscular
Lesiones cutáneas	Figuras de Lichtenberg	Quemaduras profundas	Quemadu superficia
Rabdomiólisis	Rara	Frecuente	Ocasional

Los efectos nocivos de la corriente eléctrica son ejercidos por dos tipos de *mecanismos:*

1. **Directos:** incluyen tanto los efectos eléctricos como la producción de calor. Los efectos eléctricos (alteración de cargas) se ejercen solo sobre las estructuras excitables (sistema nervioso, corazón y músculo esquelético), por lo que las corrientes más peligrosas son las que en su trayecto atraviesan el encéfalo y el corazón. La producción de calor tiene lugar por el «efecto Joule», de tal forma que la cantidad de calor producido es proporcional a la intensidad de la corriente y a la resistencia que se encuentra a su paso.

Una lesión peculiar que aparece en la piel de las personas que han sido víctimas de un rayo es la que se denomina figuras de Lichtenberg (imágenes rojizas, de aspecto de helecho y que pueden persistir horas o días) y que se atribuyen a la rotura capilar.

2. **Indirectos:** se deben a la contracción muscular intensa inducida por la corriente eléctrica.

Los efectos (directos o indirectos) de la corriente eléctrica están influidos por:

- Factores que dependen de la corriente eléctrica. Los principales son:
  - *Intensidad.* A mayor intensidad, aparecen efectos más graves sobre los diferentes tipos de estructuras corporales. En la tabla e4-3 se indica la relación entre la intensidad de la corriente y los efectos locales.
  - *Tipo de corriente.* Teniendo la misma intensidad de corriente, los efectos de la corriente alterna son más graves que los de la continua, ya que en el primer caso la tetanización del músculo impide la separación de la fuente de corriente.
  - *Duración del contacto.* Para que ejerza efectos patológicos debe ser de al menos 0,1 s.
- Factores que dependen del individuo. Los principales son:
  - *Puerta de entrada*. Habitualmente es la piel, que ofrece una resistencia diferente atendiendo a su grosor y grado de humedad. Así, la piel gruesa y seca (p. ej., palmas de las manos o plantas de los pies) ofrece una resistencia elevada (10.000 ohmios [Ω]), disminuyendo en la piel fina y seca a 5.000 Ω. La resistencia de la piel húmeda disminuye a < 1.000 Ω y la inmersión en agua disminuye la resistencia a 0.
  - *Existencia de un circuito cerrado*. Los efectos de la corriente dependen de que se instaure un sistema cerrado que permita el flujo de electrones. En este sentido, algunos materiales (p. ej., la madera o la goma) constituyen buenos aislantes que evitan la conducción de la corriente.
  - *Recorrido.* Depende de la forma de entrada de la corriente y de la resistencia de los diferentes tejidos. En lo que respecta a la forma de entrada, los efectos serán mayores si atraviesa el sistema nervioso central o el corazón, y menores en el resto de trayectos. Por otro lado, la resistencia de los tejidos es, en orden inverso, la siguiente: nervios, vasos sanguíneos, membranas mucosas, músculo, piel, tendones, grasa y hueso. Exceptuando el sistema nervioso (especializado en la transmisión de cargas), en el resto de los tejidos, la resistencia se relaciona de forma inversa con el contenido en agua. En general, en los tejidos con menor resistencia las manifestaciones se deben a las modificaciones de las propiedades eléctricas, mientras que en los que existe una gran resistencia los efectos son debidos a la generación de calor.

Tabla e4-3

Relación entre la intensidad y los efectos de la electricidad

Intensidad	Efectos
1 mA	Sensación de cosquilleo

2-15 mA	Contracción muscular sostenida
16-20 mA	Tetania de los músculos esqueléticos
21-50 mA	Parálisis de la musculatura respiratoria
51-100 mA	Fibrilación ventricular
> 2 A	Asistolia

Consecuencias y manifestaciones

Las consecuencias nocivas de la corriente eléctrica sobre el ser humano aparecen de forma aguda o crónica sobre varios órganos:

- **Manifestaciones cardiovasculares.** Pueden ser de dos tipos: necrosis directa del miocardio y arritmias. Las alteraciones del ritmo, dependiendo de la intensidad de la corriente, pueden ser la asistolia o la fibrilación ventricular.
- **Manifestaciones neurológicas.** Las alteraciones pueden afectar al encéfalo, a la médula espinal o a los nervios periféricos. La afectación encefálica puede cursar con pérdida de conciencia, convulsiones y afectación del centro respiratorio, con parada respiratoria. La lesión medular habitualmente afecta a los niveles C4-C8. La neuropatía periférica puede aparecer como consecuencia de quemaduras, lesión vascular o edema.
- **Manifestaciones musculares.** En la fase aguda pueden aparecer contracciones musculares aisladas o tetánicas. Entre las consecuencias inmediatas debe destacarse la destrucción muscular (con rabdomiólisis), así como las fracturas óseas o las alteraciones articulares.
- **Manifestaciones cutáneas.** Las más importantes son las quemaduras, que pueden ser superficiales o profundas.
- **Manifestaciones de los órganos de los sentidos.** Las más características son las cataratas y la rotura de la membrana timpánica.

Autoevaluación

Preguntas

1. ¿Cuál de los siguientes tipos de radiaciones es el que ejerce más efectos nocivos sobre el ser humano?
    a) Radiaciones de alta longitud de onda
    b) Radiaciones de longitud de onda intermedia
    c) Radiaciones de longitud de onda baja
    d) Radiaciones por partículas
    e) No existe relación entre el tipo de radicación y los efectos biológicos
2. ¿Cuál de los siguientes tipos de radiaciones es ionizante?

a) Radar
b) Microondas
c) Infrarrojos
d) Luz solar
e) Rayos ultravioletas

3. La medida de la dosis de radiación «equivalente» utilizada en la actualidad es:
a) Roentgen
b) rem
c) Gray
d) Sievert
e) Ninguna de las anteriores

4. El principal efecto secundario del empleo de microondas en estudios experimentales es:
a) Quemadura
b) Catarata
c) Tetania
d) Neoplasia
e) Ninguno de los anteriores

5. ¿Cuál de los siguientes radicales libres de oxígeno es el más reactivo?
a) Superóxido
b) Peróxido de hidrógeno
c) Hidroxilo
d) Ozono
e) Ninguno de los anteriores

6. ¿Cuál de los siguientes tipos de células es el más sensible a los efectos de la radiación?
a) Sistema nervioso
b) Mucosas
c) Linfocitos
d) Gónadas
e) Parénquimas

7. Las figuras de Lichtenberg son una manifestación característica de la lesión eléctrica inducida por:
a) Corrientes de bajo voltaje
b) Corrientes de alto voltaje (torres de alta tensión)
c) Rayos cósmicos
d) Ninguno de los anteriores
e) Cualquiera de los anteriores

8. Se denomina fulguración a la lesión producida por:
a) Corrientes de bajo voltaje
b) Corrientes de alto voltaje (torres de alta tensión)
c) Rayos cósmicos
d) Ninguno de los anteriores
e) Cualquiera de los anteriores

9. ¿Cuál es la resistencia aproximada al paso de corriente de la piel tras la inmersión en agua?
    a) 0 Ω
    b) 1.000 Ω
    c) 5.000 Ω
    d) 10.000 Ω
    e) Ninguna de las anteriores
10. Cuando aparece lesión medular en una electrocución, el nivel de afectación suele ser:
    a) C1-C3
    b) C4-C8
    c) D1-D6
    d) D7-D12
    e) L4-L5

Respuestas

1. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: atendiendo a su naturaleza, las radiaciones están formadas por fotones (radiaciones electromagnéticas) o por partículas (α, β y neutrones). A su vez, las radiaciones electromagnéticas se clasifican según la longitud de onda en tres grandes grupos: las radiaciones de alta energía (con una longitud de onda baja, menor de 10 nm), las radiaciones solares (cuya longitud de onda oscila entre 100 nm y 1 mm) y las radiaciones de alta longitud de onda. Las radiaciones por partículas son las más agresivas.

2. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: desde un punto de vista biológico, tiene más interés la clasificación de las radiaciones en dos grupos: ionizantes (que comprenden tanto las electromagnéticas, desde los rayos ultravioletas hasta los rayos cósmicos, como las radiaciones de partículas) y las no ionizantes (con escasos efectos patológicos).

3. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: en el caso de las radiaciones ionizantes, sus efectos pueden cuantificarse de tres formas: la exposición (es decir, la capacidad de la fuente para ionizar moléculas de un medio de referencia como el aire), la dosis absorbida (que indica la cantidad de energía depositada por unidad de tejido biológico) y la dosis «equivalente» (que evalúa de forma conjunta la dosis depositada y el tipo de radiación absorbida). La unidad actual de medida de la dosis equivalente es el Sievert.

4. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: el mecanismo de acción nociva de los microondas es la generación de calor. En estudios experimentales se ha demostrado su papel en la producción de cataratas (debido a que el cristalino, al estar mal vascularizado, elimina mal el calor).

5. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: los principales radicales libres derivan de la reducción parcial del oxígeno molecular y son el radical superóxido ($^{\bullet}O_2^-$), el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y el radical hidroxilo ($^{\bullet}OH^-$). La reactividad relativa de estos componentes es máxima para el $^{\bullet}OH^-$, intermedia para el $^{\bullet}O_2^-$ y mínima para el H_2O_2 (realmente, el H_2O_2 no es un radical libre, sino un precursor).

6. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: las lesiones más importantes aparecen en células en proceso de división y en tejidos que se renuevan más activamente. En otros términos, los máximos efectos tienen lugar, en sentido decreciente, sobre tejido hematopoyético, gónadas, mucosas, parénquimas, hueso y tejido nervioso. Una excepción notable son los linfocitos, las células más radiosensibles del organismo, que son células funcionales sin renovación continua.

7. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: una lesión peculiar que aparece en la piel de las personas que han sido víctimas de un rayo son las figuras de Lichtenberg, imágenes rojizas, de aspecto de helecho y que pueden persistir horas o días. Se atribuyen a la rotura capilar.

8. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: las principales formas de electricidad responsables de lesiones son las corrientes de bajo voltaje (domésticas), las de elevado voltaje (forma de transporte desde los centros generadores) y los rayos, descargas de electrones entre dos nubes cargadas de electricidad de signo contrario o entre una nube y la tierra (fulguraciones).

9. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: la piel gruesa y seca (p. ej., palmas de las manos o plantas de los pies) ofrece una resistencia elevada (10.000 Ω), disminuyendo en la piel fina y seca a 5.000 Ω. La resistencia de la piel húmeda disminuye a < 1.000 Ω y la inmersión en agua disminuye la resistencia a 0.

10. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: las alteraciones pueden afectar al encéfalo, a la médula espinal o a los nervios periféricos. La afectación encefálica puede cursar con pérdida de conciencia, convulsiones y afectación del centro respiratorio, con parada respiratoria. La lesión medular habitualmente afecta a los niveles C4-C8. La neuropatía periférica puede aparecer como consecuencia de quemaduras, lesión vascular o edema.

CAPÍTULO 5

Las sustancias químicas como causa de enfermedad

En este capítulo se considerarán los principios básicos de las enfermedades producidas por sustancias químicas para, finalmente, sintetizar las características generales del síndrome del paciente intoxicado.

Concepto y tipos de tóxicos

De forma simple, puede definirse *tóxico* como toda sustancia química que, actuando a través de una vía determinada, es capaz de ejercer una acción patológica a concentraciones relativamente pequeñas.

Dos aspectos importantes incluidos en la definición anterior son la consideración de la vía de contacto con el organismo y la concentración. Así, un fármaco tóxico por una vía (p. ej., digestiva) es inofensivo por otra (p. ej., cutánea). Por otro lado, cualquier sustancia química (incluso las más inocuas como el agua) a concentraciones elevadas puede ejercer efectos patológicos.

Existen varios términos relacionados con la toxicidad de las sustancias químicas que merece la pena definir de forma precisa. Así, se denomina *veneno* a tóxicos muy potentes y peligrosos, *xenobiótico* a toda sustancia extraña al organismo capaz de modificar sus funciones y *toxina* a los tóxicos producidos por seres vivos (p. ej., la toxina botulínica). Se denomina *intoxicación* a las manifestaciones clínicas producidas por tóxicos. En ocasiones, se emplea el término *sobredosis* para indicar aquellas intoxicaciones producidas por elevadas concentraciones de sustancias que no son tóxicas en dosis menores.

Los tóxicos y las intoxicaciones pueden clasificarse atendiendo a varios puntos de vista (v. tabla e5-1).

Tabla e5-1

Clasificación de los tóxicos y de las intoxicaciones

Criterio	Grupo/subgrupo		Ejemplos
Tóxicos			
Estado físico	Gaseoso		Monóxido de carbono
	Líquido		Alcoholes
	Sólido		Fármacos
Naturaleza	Inorgánicos	Metales pesados	Plomo, arsénico, mercurio
		Polvos inorgánicos	Asbesto, sílice, carbón
	Orgánicos	Origen animal	Venenos de serpientes o escorpiones
		Origen vegetal	Alcaloides
		Origen bacteriano	Toxinas
		Origen fúngico	Micotoxinas, aflatoxinas
		Síntesis química	Insecticidas
Intoxicaciones			
Intencionalidad	Intencionales		Homicidas, suicidas, recreacionales
	Involuntarias		Accidentales
Contexto	Domésticas		Alimentos, limpieza, cosméticos, pintura
	Ambientales		Polución ambiental (óxido nitroso, azufre)
	Laborales		Industria (metales, disolventes, corrosivos, polvos), agricultura (insecticidas, paraquat)
	Medicamentosas		Domésticas u hospitalarias

Factores que influyen en la toxicidad de una sustancia

En el efecto tóxico de una determinada sustancia química influyen tres grupos de factores: los dependientes del ciclo en el organismo (toxicocinética), los relacionados con propiedades del tóxico y, finalmente, los dependientes del ser humano.

Ciclo de los tóxicos en el organismo

Este término incluye el conjunto de procesos que tienen lugar desde que el tóxico se pone en contacto con el organismo hasta que es eliminado. En la mayor parte de los casos incluye cuatro fases: absorción, distribución, metabolización y excreción (fig. 5-1). Debemos señalar que, en algunos casos, no se desarrolla el ciclo completo (p. ej., algunos fármacos que solo actúan en la superficie y no son absorbidos).

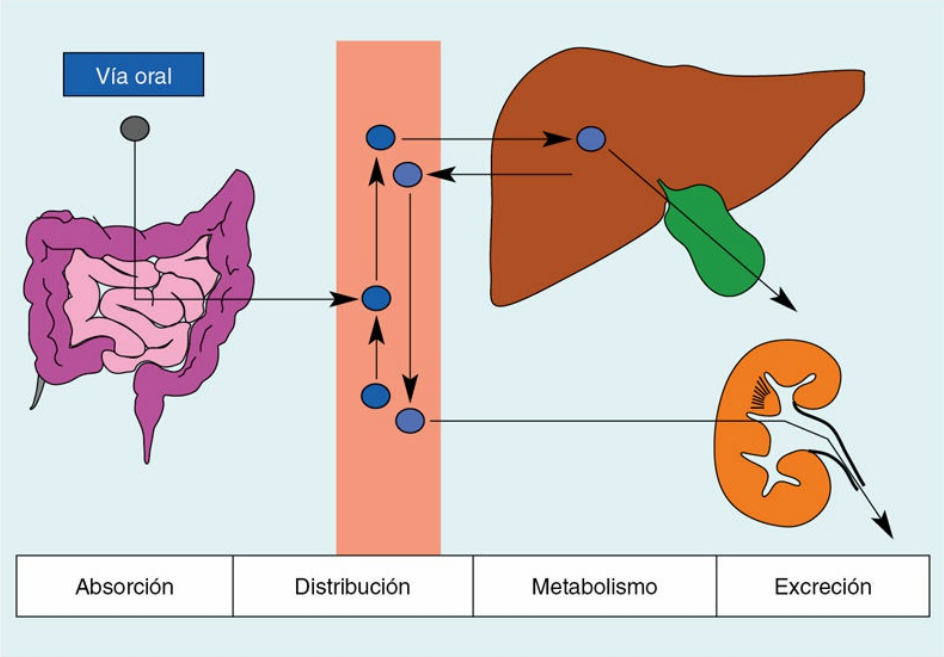


FIGURA 5-1 Ciclo de los tóxicos en el organismo.

En los próximos párrafos revisaremos brevemente estas fases, incluyendo los mecanismos de defensa del organismo en cada una de ellas.

Absorción. Es el proceso por el cual un tóxico accede desde el exterior hasta el torrente sanguíneo. Las principales vías por las que penetran los tóxicos son las siguientes (v. fig. e5-1):

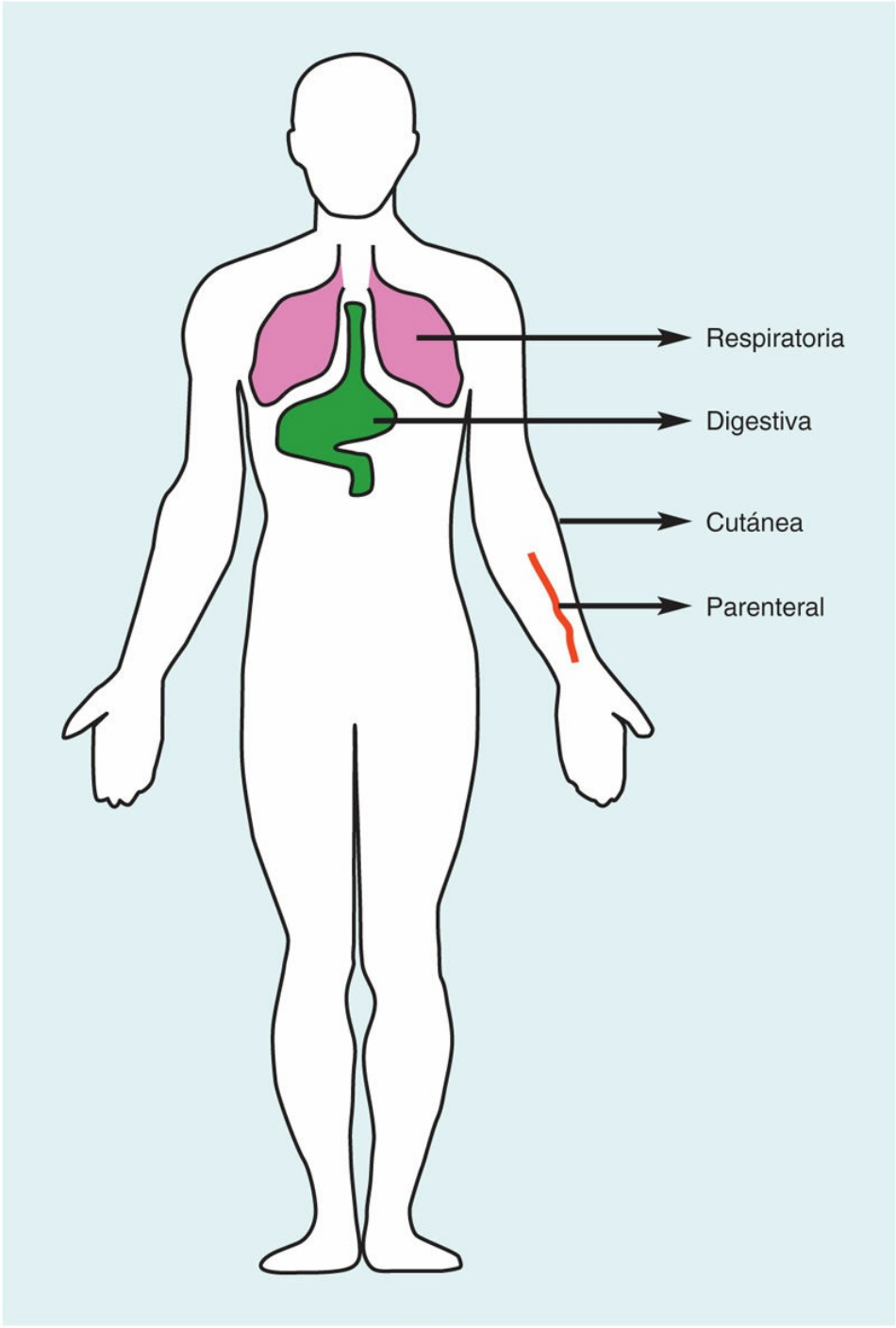


FIGURA E5-1 Vías de absorción de los tóxicos.

- *Digestiva.* El aparato digestivo permite su absorción en todo su recorrido, aunque el lugar en el que es máxima es el intestino delgado. En porciones superiores (boca, estómago) o inferiores (intestino grueso), se absorben sustancias muy liposolubles (p. ej., nitritos en la boca, etanol en el estómago). También en el estómago se absorben sustancias no ionizadas a pH ácido (p. ej., ácido acetilsalicílico). Los mecanismos de defensa frente a la absorción digestiva de tóxicos son de tres tipos: *a)* disminución de la ingesta, al

poseer un olor o sabor desagradable; *b)* inducción de náuseas, vómitos y/o diarrea por una acción irritante que limita la absorción, y *c)* transformación en el hígado del tóxico absorbido en el intestino (delgado o grueso), lo que puede modificar sus efectos.

- *Respiratoria.* Penetran por ella gases, vapores o aerosoles cuyas partículas midan entre 1 y 5 μm. Los gases y los vapores difunden directamente desde los alvéolos a la sangre de los capilares perialveolares, mientras que las partículas son fagocitadas por los macrófagos de la pared alveolar. Es una vía muy peligrosa porque la superficie de absorción es muy grande (> 100 m^2) y se elude el paso por el hígado. Los mecanismos de defensa del aparato respiratorio se indican de forma detallada en el capítulo 23.
- *Cutánea.* En general, es una vía de absorción de tóxicos poco eficaz debido a la capa de queratina y a la fuerte unión entre las células de la epidermis. Por ello, solo las sustancias muy liposolubles pueden acceder a través de esta vía. En presencia de lesiones cutáneas externas (heridas, quemaduras), la absorción puede aumentar de forma notable.
- *Parenteral.* Es una vía por la que penetran los venenos animales (p. ej., de serpientes), drogas (p. ej., heroína) y fármacos. También es una vía muy peligrosa, ya que rápidamente se alcanzan concentraciones altas del tóxico en la sangre.

Distribución. Es el proceso biológico mediante el cual la sustancia accede, a través de la sangre, a los diferentes tejidos. Los principales factores que intervienen en la distribución son: *a)* la irrigación del tejido (p. ej., llega mucha cantidad al hígado o el riñón); *b)* el tropismo de un tóxico por un determinado tejido (p. ej., flúor o plomo por el hueso), y *c)* la existencia de barreras (p. ej., hematoencefálica o placentaria).

En la sangre, el tóxico se distribuye en dos fracciones: una libre y otra unida a proteínas. La fracción libre es la única que accede a los tejidos y, por lo tanto, la única que ejerce efectos tóxicos y puede ser depurada por el riñón. La capacidad de fijación de las proteínas es limitada e inespecífica, lo que explica dos fenómenos: por un lado, la competencia con sustancias exógenas o endógenas que puede aumentar la concentración de tóxico libre; por otro lado, en presencia de hipoproteinemia (p. ej., en los pacientes malnutridos) aumenta la concentración de tóxico libre y, por lo tanto, los efectos adversos.

Metabolización. Un órgano que presenta especial interés en esta fase es el hígado, en el que se produce la metabolización de los tóxicos. Este proceso transcurre en dos etapas: fase I o de oxidación-reducción y fase II o de conjugación (fig. 5-2).

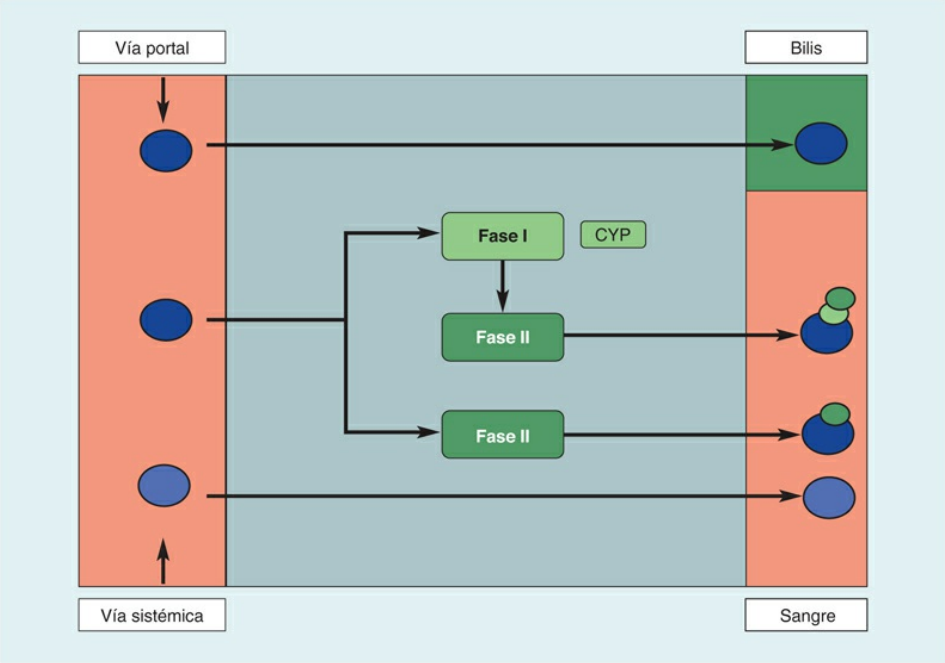


FIGURA 5-2 Metabolismo hepático de los tóxicos.

Fase I. La mayor parte de las reacciones son mediadas por el sistema del citocromo P450, se introducen grupos polares en la molécula, que facilitan las reacciones de la fase II. En ocasiones, las reacciones de esta fase dan lugar a compuestos más tóxicos que los originales (fenómeno conocido gráficamente como «síntesis letal»).

La denominación del sistema citocromo P450 se debe a su localización *cito*plasmática, su aspecto coloreado *(cromo)* y la absorción de la luz por el pigmento a 450 nm cuando es reducido. Realmente, el «sistema citocromo P450» comprende múltiples moléculas organizadas en familias (18 en humanos) y subfamilias. La nomenclatura incluye el prefijo CYP, el número de la familia, la subfamilia y el número del alelo concreto. En el hígado humano, las principales isoenzimas se expresan en la figura e5-2, siendo la más abundante CYP3A4. La función básica de estas enzimas es la catálisis de una reacción monooxigenásica, es decir, la inserción de un átomo de oxígeno. Además de su papel esencial en la destoxificación, desempeñan una función básica en la síntesis de biolípidos (prostanoides y eicosanoides), el metabolismo del colesterol y las sales biliares, así como la síntesis y metabolismo de hormonas esteroideas. Existen dos aspectos fundamentales en la biología de las enzimas CYP: 1) las diferencias entre etnias y dentro de cada etnia entre los diversos individuos, que condicionan patrones de metabolización lentos, intermedios o rápidos, y 2) la modulación de la actividad enzimática (inducción o inhibición) por fármacos de uso habitual (v. tabla e5-2).

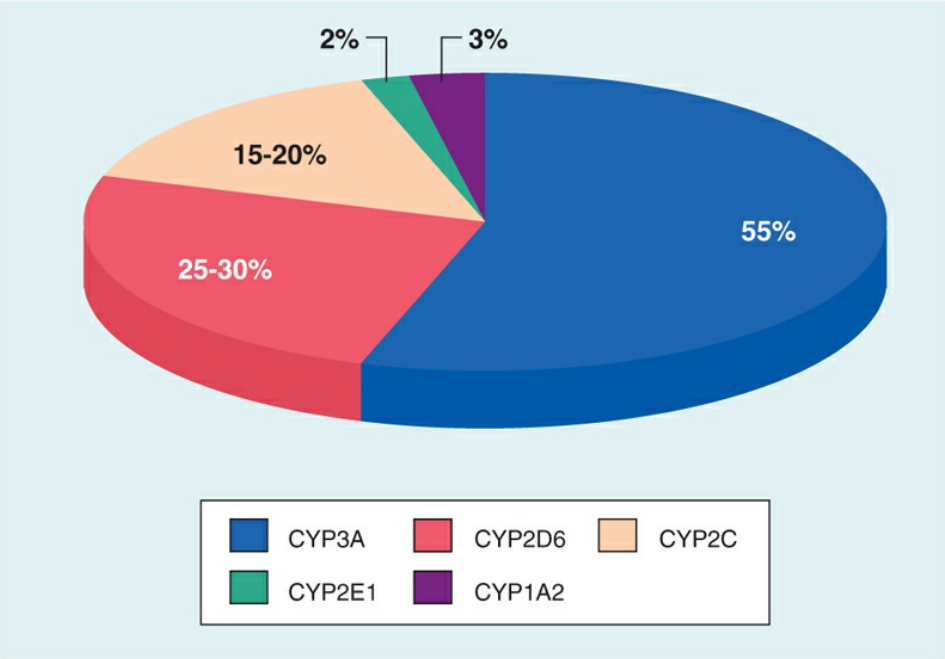


FIGURA E5-2 Principales enzimas del sistema citocromo P450.

Tabla e5-2

Sustratos, inductores e inhibidores de isoenzimas del CYP P450

Isoenzima	Sustrato	Inductor	Inhibidor
3A	Corticoides	Rifampicina	Eritromicina
2D6	Cloroquina	Rifampicina	Quinina
2C19	Voriconazol	Rifampicina	Omeprazol
2C9	Cotrimoxazol	Rifampicina	Ibuprofeno

Fase II. Consiste en la conjugación de los productos de la fase I con diversas sustancias (p. ej., sulfato, ácido glucurónico o glutatión), que las convierten en hidrosolubles. La biotransformación tiene lugar principalmente en el retículo endoplasmático y puede ser modificada por diversos factores, tanto disminuyéndola (p. ej., edad, hipoxia, alteraciones enzimáticas) como aumentándola (alcohol, fármacos).

Excreción. Las tres principales vías son la pulmonar (en el caso de los gases) y las vías renal o biliar para los elementos disueltos. Teniendo en cuenta la naturaleza química de la orina y de la bilis, es fácil comprender que los tóxicos hidrosolubles serán eliminados por la orina y los liposolubles por la bilis. Las vías son:

- *Pulmonar.* Por esta vía son eliminados los gases y los vapores en virtud de las diferencias de las presiones a las que se encuentran en la sangre y en el aire alveolar.
- *Renal.* Los tóxicos pueden ser excretados por filtración glomerular o

secreción tubular. Sin embargo, la eliminación definitiva depende de la mayor o menor reabsorción tubular. En este sentido, debemos indicar que la reabsorción de sustancias ionizables depende de la proporción entre la concentración de la forma ionizada y la de la no ionizada (fig. 5-3). Las formas no ionizadas son más liposolubles y, por lo tanto, reabsorbidas por la célula tubular. Por ello, modificando el pH de la orina se puede aumentar o disminuir la excreción de algunos tóxicos. Así, por ejemplo, en la excreción de tóxicos ácidos, si se acidifica la orina disminuye la cantidad de tóxico ionizado, aumenta la reabsorción y disminuye la eliminación. Si se alcaliniza la orina, la situación es exactamente la contraria.

- *Digestiva.* Muchos metabolitos de los tóxicos transformados en el hígado pasan a la bilis para incorporarse a las heces o ser reabsorbidos (circuito enterohepático).
- Otras vías de menor importancia global son la *piel* y la *leche materna*, aunque esta última tiene interés, ya que los tóxicos eliminados por ella (p. ej., la nicotina) pueden dañar al hijo si recibe lactancia materna.

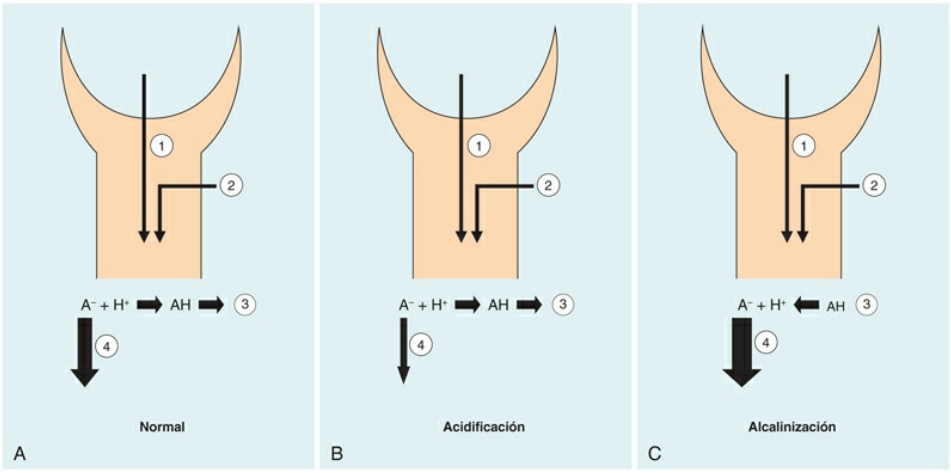


FIGURA 5-3 Influencia del pH en la eliminación urinaria de tóxicos (ácidos). *1*, filtración; *2*, secreción; *3*, reabsorción; *4*, eliminación. A^-, tóxico ácido disociado; *AH*, tóxico ácido no disociado; H^+, protones. El tamaño de los símbolos es proporcional a la concentración; el tamaño de las *flechas* es proporcional a la intensidad del proceso.

En las fases de absorción (intestinal), distribución (en especial, al sistema nervioso central) y eliminación (renal o biliar), desempeñan un papel esencial los sistemas transportadores de membrana. Estos sistemas participan en procesos fisiológicos básicos como presentación antigénica, penetración celular de hormonas, y vitaminas o eliminación de catabolitos (p. ej., bilirrubina, creatinina). Existen tres grandes grupos de transportadores, los implicados en la expulsión de las células (que requieren consumo de energía, incluidos en la familia ABC *[ATP binding cassette]*), los relacionados con la

captación (que actúan mediante difusión facilitada, incluidos en la familia SLC *[solute carrier]*) y los bidireccionales, también de la familia SLC. La nomenclatura de estos transportadores es confusa en ocasiones, ya que se indica, o bien el gen que lo codifica, o bien la proteína sintetizada (v. tabla e5-3). La distribución es muy variable (v. tabla e5-3 y fig. e5-3), desempeñando la glucoproteína P y la proteína BCRP *(breast cancer resistance protein)* un papel esencial en la destoxificación y en la protección del daño del sistema nervioso central.

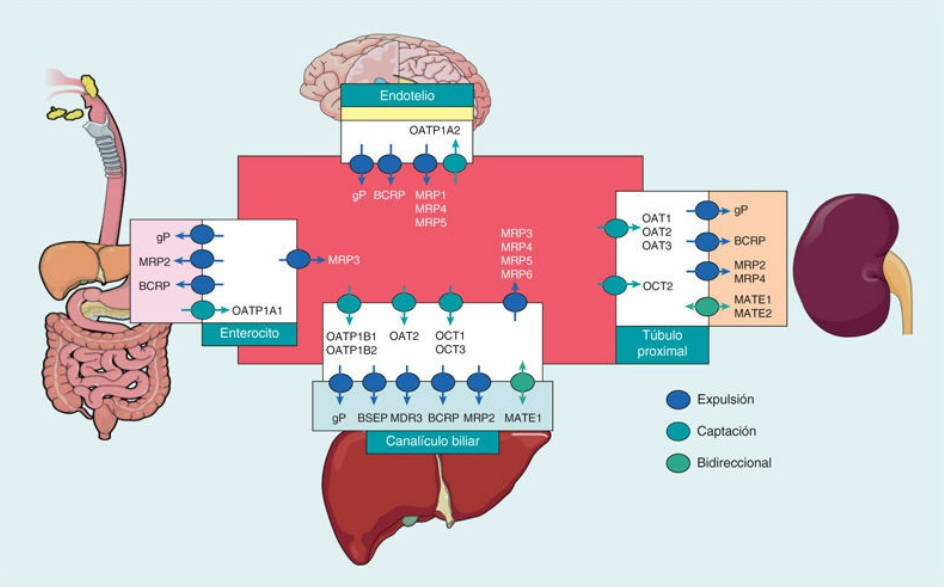


FIGURA E5-3 Distribución de los principales transportadores de membrana.

Tabla e5-3

Tipos de transportadores de membrana

Sistema	Familia	Subfamilia	Genes	Proteínas	Localización
Expulsión	ABC	ABCB	ABCB 1	Glucoproteína P	Intestino/riñón/hígado/SNC
			ABCB 2	TAP1	Células nucleadas
			ABCB 3	TAP2	Células nucleadas
			ABCB 4	MDR3	Hígado
			ABCB 11	BSEP	Hígado
		ABCC	ABCC 1	MRP1	SNC
			ABCC 2	MRP2	Intestino/riñón/hígado
			ABCC 3	MRP3	Intestino/hígado
			ABCC 4	MRP4	Hígado/riñón/SNC
			ABCC 5	MRP5	Hígado/SNC
			ABCC 6	MRP6	Hígado
			ABCC 7	CFTCR	Pulmón/páncreas
		ABCG	ABCG 2	BCRP	Intestino/riñón/hígado/SNC
Captación	SLC	SLC 21/SCLO	SCLCO 1A2	OATP1A2	Intestino/riñón/SNC
			SCLCO 1B1	OATP1B1	Hígado
			SCLCO 1B3	OATP1B2	Hígado
			SCLCO 2B1	OATP2B1	Células nucleadas
		SLC 22	SCL22 A1	OCT1	Ubicua, sobre todo hígado
			SCL22 A2	OCT2	Riñón
			SCL22 A3	OCT3	Intestino/hígado/riñón
			SCL22 A6	OAT1	Riñón
			SCL22 A7	OAT2	Hígado
			SCL22 A8	OAT3	Riñón
			SCL22 A11	OAT4	Riñón
Bidireccional		SLC 47	SCL47 A1	MATE1	Hígado/riñón
			SCL47 A2	MATE2	Riñón

ABC, *ATP binding cassette;* BCRP, *breast cancer resistance protein;* BSEP, *bile salt export pump;* CFTCR, *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator;* MATE, *multidrug and toxine extrusion protein;* MDR, *multidrug resistance;* MRP, *multidrug resistance protein;* OAT, *organic anion transporter;* OATP, *organic anion transporting polypeptide;* OCT, *organic cation transporter;* SCL, *solute carrier;* TAP, *transporter associated with antigen processing.*

Factores dependientes del tóxico

Las principales características de los tóxicos que modifican sus efectos nocivos son:

- **Solubilidad.** En general, las sustancias liposolubles son más tóxicas que las hidrosolubles debido a su mayor absorción a través de las membranas celulares (que son de naturaleza lipídica) y a su acumulación en el tejido graso.

- **Características químicas.** Las características específicas de determinadas moléculas condicionan un tropismo por determinados órganos o sistemas.
- **Vía de exposición.** No todos los tóxicos son igualmente eficaces si acceden al organismo por vías diferentes. Así, por ejemplo, las sustancias hidrosolubles no son absorbidas a través de la piel intacta.
- **Dosis del tóxico y tiempo de exposición.** En general, a mayor dosis, mayores son los efectos tóxicos. En este sentido merece la pena definir la dosis letal media (DL_{50}), que es aquella que desencadena la muerte de la mitad de los animales de experimentación a los que se ha administrado. En la tabla e5-4 se indican, a modo de ejemplo, algunas DL_{50} de diversos tóxicos. Generalmente, el fraccionamiento de la dosis disminuye la toxicidad, pero es importante tener en cuenta que hay tóxicos que se acumulan.
- **Presencia de otras sustancias.** La administración concomitante con otras sustancias, o la presencia de compuestos endógenos, puede modificar la toxicidad de un determinado agente químico induciendo un *efecto sinérgico* (es decir, el efecto tóxico es superior al que tendría de forma aislada) o un *efecto antagónico* (de tal forma que el efecto es menor al que tendría de forma aislada). Las interacciones pueden tener lugar de forma previa a la entrada del tóxico, durante el ciclo de este en el organismo (toxicocinética) o sobre el órgano diana (toxicodinámica).

Tabla e5-4

Ejemplos de dosis letal media

Sustancia química	DL_{50} (mg/kg)
Alcohol etílico	10.000
Cloruro sódico	4.000
Sulfato ferroso	1.500
Morfina (sulfato)	900
Estricnina	150
Nicotina	1
Veneno de la araña «viuda negra»	0,55
Curare	0,5
Toxina botulínica	0,0001

La inactivación del cianuro por glúcidos es un ejemplo clásico de interacción previa a la administración. Las interacciones toxicocinéticas pueden producirse en todas las fases del ciclo del tóxico. Así, por ejemplo, el consumo de una comida grasa disminuye la *absorción* de etanol o el consumo de zumo de naranja aumenta la absorción de aluminio. Varios fármacos (p. ej., hipoglucemiantes o anticoagulantes orales) se unen intensamente a las proteínas plasmáticas, lo que puede alterar su *transporte* al ser desplazadas por otras sustancias y ocasionar efectos nocivos (hipoglucemia o diátesis

hemorrágica, respectivamente). Los sistemas de *metabolización* hepática pueden ser inhibidos o estimulados por diversos fármacos (barbitúricos, etanol) o sustancias de la dieta (p. ej., zumo de pomelo). Finalmente, las modificaciones de la *excreción* renal de determinados tóxicos por la administración concomitante de ácidos o bases ya han sido mencionadas previamente en este capítulo. En lo que respecta a la interacción toxicodinámica, varios tóxicos (p. ej., etanol, barbitúricos, opiáceos) pueden interaccionar sobre el sistema nervioso central y provocar una disminución del nivel de conciencia.

Factores dependientes del individuo

Las principales características individuales que modifican los efectos patógenos de los tóxicos son:

- **Edad.** Una misma cantidad de tóxico ejerce una acción más intensa en niños pequeños y ancianos debido a la inmadurez o la disminución, respectivamente, de la capacidad destoxificadora hepática.
- **Sexo.** Debido a la mayor proporción de tejido adiposo en el sexo femenino, la distribución de los tóxicos (hidro- o liposolubles) es diferente a la de los varones. También existen diferencias debidas al dimorfismo sexual de algunas rutas metabólicas o a la dotación enzimática de cada sexo (p. ej., el CYP2C11), pero sobre todo a la existencia de tejidos diana diferentes, en especial, las gónadas y órganos reproductivos.
- **Raza.** Debido a los fenómenos de mutación espontánea y posterior selección (v. cap. 7), es relativamente frecuente que las personas de raza negra sean portadoras de deficiencias enzimáticas (p. ej., deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa o polimorfismos de isoenzimas CYP) que ocasionan una respuesta anormal a diferentes tóxicos.
- **Susceptibilidad individual.** La diversa susceptibilidad individual a los tóxicos ha sido observada desde la antigüedad. En la actualidad, se explica por diferencias genéticas en sistemas enzimáticos que se ponen de manifiesto al administrar un determinado tóxico. El ejemplo más característico es la parálisis respiratoria tras la administración de succinilcolina como relajante muscular en personas con deficiencia de seudocolinesterasa.
- **Tolerancia.** Consiste en la necesidad de administrar cantidad mayores de un determinado tóxico para producir el mismo efecto. En la actualidad, se explica de forma simple por la inducción de los sistemas enzimáticos biotransformadores en el hígado.
- **Presencia de lesión de órganos clave.** La lesión hepática o renal preexistente incrementa los efectos de muchos tóxicos, ya que la insuficiencia de estos órganos limita la capacidad de destoxificación

y/o eliminación.

Mecanismos de lesión por tóxicos

La acción de los tóxicos puede ejercerse sobre la piel o las superficies mucosas que actúan como puerta de entrada, en la sangre o en los diferentes tejidos. A continuación, se exponen los principales mecanismos de toxicidad.

Directos (dependientes de la dosis)

Son, en sentido estricto, los auténticos efectos tóxicos. Debido al elevado número de sustancias tóxicas, es imposible una clasificación de todos los mecanismos de acción. Por ello, indicaremos exclusivamente las formas principales, con una breve referencia a los ejemplos más característicos (fig. 5-4):

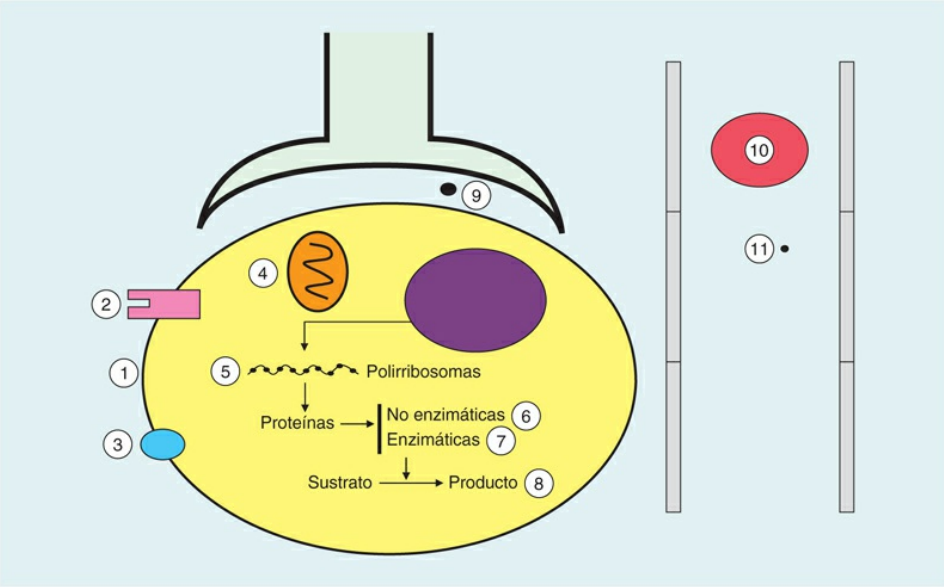


FIGURA 5-4 Mecanismos de acción directa de los tóxicos. *1,* membranas celulares; *2,* receptores; *3,* sistemas de transporte; *4,* mitocondrias; *5,* síntesis proteica; *6,* proteínas no enzimáticas; *7,* inhibición enzimática; *8,* acumulación de productos tóxicos; *9,* modificación de neurotransmisión; *10,* alteración funcional de proteínas celulares; *11,* alteración de proteínas circulantes.

- **Efectos sobre las membranas celulares.** La lesión de las membranas celulares (plasmática y de los diferentes orgánulos) con la consiguiente necrosis (v. cap. 9) es el mecanismo de acción de múltiples tóxicos. Los efectos pueden ser directos (p. ej., ácidos y bases cáusticos) o indirectos. Un ejemplo de mecanismo indirecto es la toxicidad por tetracloruro de carbono, debida a la generación de radicales libres (v. cap. 4) en el curso de su transformación por el sistema enzimático hepático.

- **Efectos sobre receptores celulares.** Ejercen su acción de esta forma algunas micotoxinas (p. ej., las derivadas de *Amanita muscaria*) que se unen a los receptores colinérgicos muscarínicos. Los efectos tóxicos son similares a los de una liberación excesiva de acetilcolina (síndrome colinérgico), es decir, sialorrea, sudación profusa, bradicardia, náuseas y vómitos.
- **Efecto sobre los sistemas de transporte transcelular.** Un ejemplo peculiar es la acción del plomo sobre el metabolismo renal del ácido úrico. Este metal pesado, además de otras acciones metabólicas, inhibe los sistemas de transporte renal del ácido úrico. En intoxicaciones moderadas, se altera principalmente la secreción de este catabolito, por lo que su consecuencia es la acumulación tisular de ácido úrico («gota saturnina»). Por otro lado, la toxicidad de dosis elevadas de plomo inhibe la reabsorción presecretora, dando lugar a hipouricemia y, ocasionalmente, litiasis renal por uratos.
- **Efecto sobre los sistemas enzimáticos mitocondriales.** Actúa a este nivel el cianuro, que inhibe selectivamente la enzima citocromo oxidasa, bloqueando la síntesis de ATP.
- **Inhibición global de la síntesis proteica.** Las toxinas de algunas setas venenosas (amanitinas) inhiben la síntesis de ARN y, por lo tanto, la transcripción de proteínas esenciales.
- **Inhibición de la síntesis de proteínas no enzimáticas.** El ejemplo más habitual es el de los raticidas, que inhiben la síntesis hepática de factores de la coagulación, ocasionando una diátesis hemorrágica plasmopática (v. cap. 56).
- **Inhibición enzimática.** Este mecanismo de acción es el empleado por algunos metales pesados (arsénico, mercurio o plomo) que inactivan múltiples sistemas enzimáticos al combinarse con grupos sulfhidrilo (-SH).
- **Acumulación de productos tóxicos.** Este mecanismo es el característico de los alcoholes. Así, la ingesta excesiva de alcohol etílico (etanol) ejerce algunos de sus efectos por el aumento de la cantidad de acetil-CoA y por la depleción de nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) (v. fig. e5-4). Otro ejemplo de toxicidad relacionada con la acumulación de productos tóxicos es la producida por etilenglicol. Este alcohol (más barato que el etanol) ocasiona toxicidad tras ser metabolizado y generar oxalato, que es eliminado por la orina y precipita ocasionando litiasis renal (v. cap. 50).
- **Alteración de la neurotransmisión.** Un ejemplo prototípico es el de los insecticidas organofosforados, que inhiben la enzima colinesterasa en la sinapsis nerviosa. La consecuencia es la acumulación de acetilcolina, que da lugar a una estimulación persistente sobre los receptores y al síndrome colinérgico, descrito previamente.
- **Alteración funcional de proteínas celulares.** El monóxido de

carbono es una sustancia que se une de forma irreversible a la hemoglobina, formándose carboxihemoglobina, lo que ocasiona dos efectos: *a)* una inhibición de la unión del oxígeno, y *b)* una dificultad para la liberación del oxígeno a los tejidos al desplazar la curva de disociación hacia la izquierda. Las consecuencias de esta intoxicación son las propias de la hipoxia tisular (v. cap. 19).

- **Alteración funcional de las proteínas circulantes.** Algunos venenos de serpientes ocasionan una activación rápida de la coagulación, con depleción intensa de los factores plasmáticos. De esta forma, se desencadena una diátesis hemorrágica.

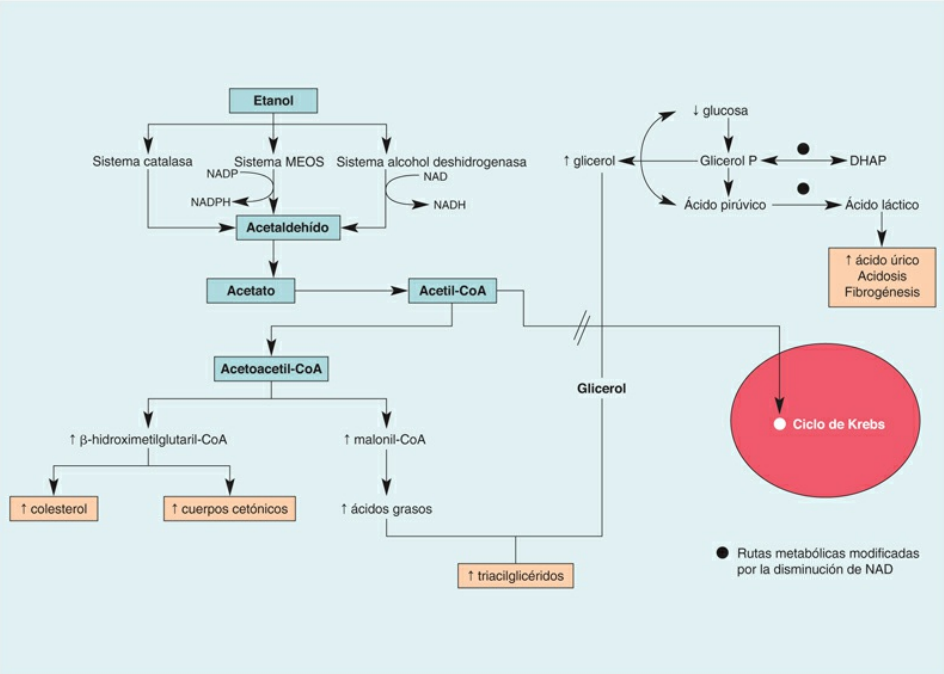


FIGURA E5-4 Mecanismo de las alteraciones metabólicas inducidas por etanol. Inicialmente, el etanol es convertido en acetaldehído por tres sistemas enzimáticos (alcohol deshidrogenasa, sistema MEOS y catalasa), proceso que consume NAD. En una segunda fase, el acetaldehído es convertido en acetato y, posteriormente, en acetil-CoA; en esta vía metabólica también se consume NAD. El acetil-CoA en exceso no puede entrar en el ciclo de Krebs, ya que la deficiencia de NAD inhibe este circuito metabólico, siendo utilizado para la síntesis lipídica. Por otro lado, la deficiencia de NAD condiciona una conversión del piruvato en ácido láctico, lo que se asocia a varias consecuencias metabólicas como la inhibición de la excreción renal de ácido úrico, el desarrollo de acidosis metabólica y la fibrogénesis.

Indirectos

No dependen de la dosis, sino de la alteración de otros mecanismos patogénicos. En este apartado se incluyen sustancias químicas que actúan sobre la información genética, la inflamación y la respuesta inmune.

Información genética

Los tóxicos pueden actuar sobre el material genético de las células somáticas, lo cual tiene como consecuencia el desarrollo de una neoplasia, o el de las células germinales, induciendo alteraciones hereditarias.

El asbesto, o amianto, es un ejemplo de tóxico que al actuar sobre células del aparato respiratorio ocasiona neoplasias pulmonares y/o pleurales; mientras que el estrógeno dietilestilbestrol, administrado durante el embarazo, se ha relacionado con la aparición de tumores ginecológicos en las hijas durante la infancia.

Inflamación

Muchos gases o humos tóxicos desencadenan una importante respuesta inflamatoria pulmonar, responsable de las manifestaciones clínicas.

Respuesta inmune

Varios fármacos (p. ej., procainamida, hidracidas) modifican la estructura antigénica de estructuras celulares, desencadenando una respuesta autoinmune (v. cap. 14).

Síndrome general del paciente intoxicado

Debido al elevado número de tóxicos, es imposible delimitar el conjunto de datos clínicos y de alteraciones de las pruebas complementarias que permiten incluir a todos los pacientes intoxicados. Sin embargo, y con estas limitaciones, podemos indicar algunas características orientadoras:

- En las intoxicaciones agudas, es muy característico el *inicio brusco,* de tal forma que el paciente, previamente sano, presenta manifestaciones clínicas en un plazo de tiempo muy breve.
- En casos de toxicidad ambiental o laboral, es habitual que el cuadro clínico *afecte a varias personas relacionadas* entre sí.
- En algunas intoxicaciones frecuentes, se producen varios tipos de *alteraciones cutáneas.* A modo de ejemplo, en la metahemoglobinemia aparece cianosis, mientras que en la intoxicación por monóxido de carbono es característico el color «rojo cereza» y en la intoxicación grave por paracetamol aparece ictericia. La alopecia es un dato que sugiere la intoxicación por talio.
- No es infrecuente la *alteración de la termorregulación* en algunas intoxicaciones. Por ejemplo, son habituales la hipertermia en la intoxicación por sustancias anticolinérgicas y la hipotermia en la toxicidad por barbitúricos.
- Es útil la *observación de las pupilas* en la orientación del origen de algunas intoxicaciones. Así, la midriasis puede aparecer en la toxicidad por anticolinérgicos o cocaína; la miosis es propia de la intoxicación por opiáceos u organofosforados, y la anisocoria puede aparecer en la intoxicación por glutetimida.
- En varias situaciones es característica una alteración del *olor corporal,* como el olor a ajo en las intoxicaciones por arsénico o a almendras amargas en la producida por cianuro.
- En algunas intoxicaciones frecuentes se producen *alteraciones de la tensión arterial.* Así, por ejemplo, el empleo de hipnóticos o sedantes se asocia a hipotensión, mientras que el uso de anfetaminas o cocaína cursa con hipertensión.
- No son infrecuentes en la toxicidad (particularmente, medicamentosa) las *modificaciones de la frecuencia cardíaca*.
- Por diversos mecanismos, en un gran número de intoxicaciones, se produce una *alteración de la frecuencia respiratoria.* Las alteraciones pueden ser la hipoventilación (p. ej., estricnina, botulismo, anticolinesterásicos) o la hiperventilación (p. ej., salicilatos, metanol).
- Es frecuente en las intoxicaciones la *modificación del nivel de conciencia,* tanto en el sentido de una disminución (p. ej., opiáceos, barbitúricos) como en el de una exaltación (p. ej., cocaína, anfetaminas).

Autoevaluación

Preguntas

1. Una toxina es un tóxico:
    a) Muy potente y peligroso
    b) De origen exógeno al organismo
    c) Producido por bacterias
    d) Todas las anteriores
    e) Ninguna de las anteriores
2. ¿Cuál de las siguientes isoenzimas del citocromo P450 es la más abundante?
    a) CYP3A4
    b) CYP2D6
    c) CYP2C
    d) CYP1A2
    e) CYP2E1
3. El flúor y el plomo son tóxicos que tienen una especial afinidad para fijarse en:
    a) Músculo esquelético
    b) Riñón
    c) Tejido adiposo
    d) Hueso
    e) Médula ósea
4. NO se expresa glucoproteína P en:
    a) Hepatocitos
    b) Enterocitos
    c) Células tubulares renales
    d) Endotelio pulmonar
    e) Endotelio del sistema nervioso central
5. La presencia de sialorrea, bradicardia, sudación profusa, náuseas y vómitos debe hacer pensar en:
    a) Intoxicación por plomo
    b) Intoxicación por tetracloruro de carbono
    c) Intoxicación por raticidas
    d) Intoxicación por cianuro
    e) Intoxicación por setas
6. El punto de acción tóxica de los raticidas es:
    a) Membrana plasmática
    b) Receptores de membrana
    c) Mitocondrias
    d) Síntesis proteica
    e) Neurotransmisión
7. Uno de los siguientes metales pesados actúa, entre otros, alterando el metabolismo del ácido úrico:

a) Arsénico
b) Plomo
c) Talio
d) Cadmio
e) Mercurio

8. ¿Cuál de los siguientes tóxicos inorgánicos se ha relacionado con la aparición de tumores?
   a) Dietilestilbestrol
   b) Insecticidas
   c) Plomo
   d) Carbón
   e) Ninguno de los anteriores
9. ¿En cuál de las siguientes intoxicaciones es característica la coloración rojo cereza?
   a) Raticidas
   b) Metahemoglobina
   c) Monóxido de carbono
   d) Insecticidas organofosforados
   e) Ninguna de las anteriores
10. El olor a «almendras amargas» es característico de la intoxicación por:
   a) Opiáceos
   b) Organofosforados
   c) Arsénico
   d) Cianuro
   e) Glutetimida

Respuestas

1. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: existen varios términos relacionados con la toxicidad de las sustancias químicas, que merece la pena definir de forma precisa. Así, se denomina veneno a tóxicos muy potentes y peligrosos, xenobiótico a toda sustancia extraña al organismo capaz de modificar sus funciones y toxina a los tóxicos producidos por seres vivos (p. ej., la toxina botulínica).

2. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: la denominación del sistema citocromo P450 se debe a su localización *cito*plasmática, su aspecto coloreado *(cromo)* y la absorción de la luz por el pigmento a 450 nm cuando es reducido. Realmente, el «sistema citocromo P450» comprende múltiples moléculas organizadas en familias (18 en humanos) y subfamilias. La nomenclatura incluye el prefijo CYP, el número de la familia, la subfamilia y el número del alelo concreto. La

más abundante en el hígado es CYP3A4.

3. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: los principales factores que intervienen en la distribución son: 1) la irrigación del tejido (p. ej., llega mucha cantidad a hígado o riñón); 2) el tropismo de un tóxico por un determinado tejido (p. ej., flúor o plomo por el hueso), y 3) la existencia de barreras (p. ej., hematoencefálica o placentaria).

4. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: en las fases de absorción (intestinal), distribución (en especial al sistema nervioso central) y eliminación (renal o biliar), desempeñan un papel esencial los sistemas transportadores de membrana. La distribución es muy variable, desempeñando la glucoproteína P y la proteína BCRP *(breast cancer resistance protein)* un papel esencial en la destoxificación y en la protección del daño del sistema nervioso central.

5. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: algunas micotoxinas (p. ej., las derivadas de *Amanita muscaria*) se unen a los receptores colinérgicos muscarínicos. Los efectos tóxicos son similares a los de una liberación excesiva de acetilcolina (síndrome colinérgico), es decir, sialorrea, sudación profusa, bradicardia, náuseas y vómitos.

6. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: los raticidas, que inhiben la síntesis hepática de factores de la coagulación, ocasionan una diátesis hemorrágica plasmopática.

7. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: un ejemplo peculiar es la acción del plomo sobre el metabolismo renal del ácido úrico. Este metal pesado, además de otras acciones metabólicas, inhibe los sistemas de transporte renal del ácido úrico. En intoxicaciones moderadas, se altera principalmente la secreción de este catabolito, por lo que su consecuencia es la acumulación tisular de ácido úrico («gota saturnina»). Por otro lado, la toxicidad de dosis elevadas de plomo inhibe la reabsorción presecretora, dando lugar a hipouricemia y, ocasionalmente, litiasis renal por uratos.

8. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: el asbesto es un ejemplo de tóxico que al actuar sobre células del aparato respiratorio ocasiona neoplasias pulmonares y/o pleurales, mientras que el estrógeno dietilestilbestrol, administrado durante el embarazo, se ha relacionado con la aparición de tumores ginecológicos en las hijas durante la infancia.

9. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: en algunas intoxicaciones frecuentes, se producen varios tipos de alteraciones cutáneas. A modo de ejemplo, en la metahemoglobinemia aparece cianosis, mientras que en la intoxicación por monóxido de carbono es característico el color rojo cereza y en la intoxicación grave por paracetamol aparece ictericia.

10. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: en varias situaciones es característica una alteración del olor corporal, como el olor a ajo en las intoxicaciones por arsénico o a almendras amargas en la producida por cianuro.

CAPÍTULO 6

Los agentes vivos como causa de enfermedad

El ser humano se encuentra, desde su nacimiento, en contacto con otros seres vivos con los que puede establecer tres tipos de relaciones: comensalismo (asociación de dos tipos de seres vivos en la que uno de ellos obtiene beneficios, mientras que la otra especie no obtiene beneficios ni sufre perjuicios), simbiosis (ambas especies obtienen beneficios de su relación) o parasitismo (una de las dos especies sufre daños por la interacción con la otra). Debemos insistir en que el término parásito incluye conceptualmente a todos los agentes vivos agresores (bacterias, virus, hongos, protozoos, helmintos y artrópodos), a pesar de que en la práctica se emplee como sinónimo de los tres últimos grupos. Lógicamente, en este capítulo nos referiremos de forma predominante a la relación de parasitismo.

Desde hace años se presta un interés progresivo al conjunto de microorganismos (bacterias, hongos, arqueas, virus y parásitos) que reside en el ser humano, denominado microbiota (término que debe sustituir al de flora endógena). Desde un punto de vista cuantitativo, la microbiota supone aproximadamente el mismo número de células eucariotas que constituyen el ser humano. La composición de la microbiota depende de las diferentes localizaciones anatómicas (v. tabla e6-1) (siendo cuantitativamente la más importante la digestiva y aumentando desde 10^2 UFC/g en esófago a 10^{12} UFC/g en intestino grueso), la edad, los factores fisiológicos (p. ej., ciclo menstrual en la microbiota vaginal), las situaciones patológicas (p. ej., obesidad) o el empleo de fármacos (p. ej., antimicrobianos). La microbiota puede establecer con el ser humano una relación comensal (p. ej., en la piel) o simbiótica (p. ej., en el intestino, siendo sus funciones la prevención de colonización por otros microorganismos, la digestión de nutrientes, la síntesis de vitamina K o la estimulación del sistema inmune). Las modificaciones de la microbiota se han relacionado con múltiples enfermedades, aunque son necesarios estudios más precisos para evaluar el significado biológico.

Un aspecto de gran relevancia, tanto en lo que respecta a la microbiota como a los focos de infección es el denominado *quorum sensing.* Este fenómeno consiste en la producción de sustancias autoinductoras que son liberadas por bacterias u hongos y que modulan el crecimiento bacteriano, así como otras funciones (p. ej., adquisición de nutrientes, motilidad o formación de biocapas). Las principales sustancias autoinductoras son de tres tipos: *1)* autoinductores de tipo I (acil-homoserina-lactonas [AHL]), encargados de la comunicación entre bacterias gramnegativas de la misma especie; *2)*

oligopéptidos, responsables de la comunicación entre bacterias grampositivas de la misma especie, y *3)* autoinductores de tipo II (dihidroxipentanodiona [DPD]), responsables de la comunicación entre microorganismos de diferentes especies. Íntimamente ligado a este fenómeno está el *quorum quenching,* en el que tanto las células eucariotas del ser humano como otras especies bacterianas o fúngicas producen moléculas que inhiben el *quorum sensing.*

Tabla e6-1

Microbiota en diferentes localizaciones

Localización	***Phylum***	**Géneros/especies**
Tubo digestivo	Firmicutes (60%)	Enterobacterias: • *Escherichia coli* • *Klebsiella pneumoniae* • *Proteus* spp. *Enterococcus* spp.
	Bacteroidetes (23%)	*Bacteroides* spp.
	Actinobacteria (5%)	
		Candida spp.
Vagina		*Lactobacillus* spp.: • *L. crispatus*
Piel/uretra distal		Estafilococos *Corynebacterium* spp. *Propionibacterium* spp.
Orofaringe		Estreptococos de tipo *viridans* Neisserias comensales *Porphyromonas* spp.
Mucosa nasal		Estafilococos

Tipos de agentes biológicos

Los agentes vivos patógenos o potencialmente patógenos que ocasionan enfermedades son las bacterias (clásicas, rickettsias, clamidias, micoplasmas, micobacterias), los virus, los hongos, los protozoos, los helmintos y los artrópodos. Las características biológicas de estos agentes vivos corresponden a la microbiología y la parasitología; en este capítulo se hará mención exclusivamente de algunos aspectos relevantes.

Los conceptos clásicos de la patogenia inducida por agentes biológicos se centran en la capacidad de estos en producir lesiones. Así, se definía *patogenicidad* como un aspecto cualitativo (capacidad o no para agredir a otro ser vivo) y *virulencia* como un aspecto cuantitativo (mayor o menor capacidad para generar lesiones).

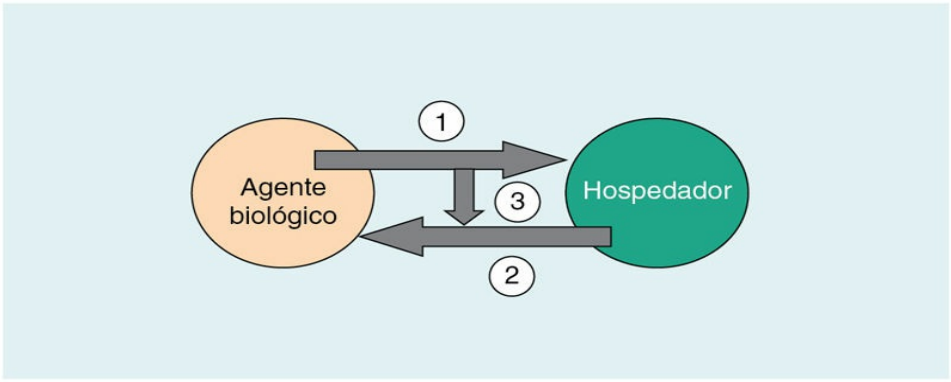
A modo de ejemplo, señalaremos que los estafilococos únicamente son patógenos para los primates, pero no para otras especies, y que globalmente la virulencia de *Staphylococcus aureus* es mayor que la de los estafilococos coagulasa negativos.

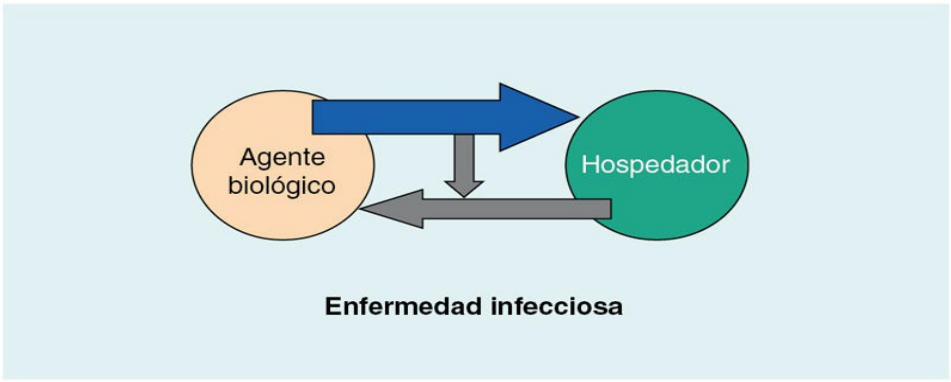
En la actualidad, es más correcto considerar de forma conjunta el agente agresor y el hospedador. Así, en algunos casos, la capacidad de agresión del agente patógeno es muy elevada, por lo que aparece enfermedad en la mayoría de los casos de infección (p. ej., *Vibrio cholerae*). Sin embargo, otros agentes biológicos exclusivamente ocasionan enfermedad en presencia de alteraciones locales o generales del hospedador (p. ej., hongos del género *Candida*). En ocasiones, se emplean las denominaciones patógenos primarios y patógenos oportunistas para designar a estos dos tipos de agentes productores de enfermedad infecciosa.

Mecanismos patogénicos de la infección y enfermedad infecciosa

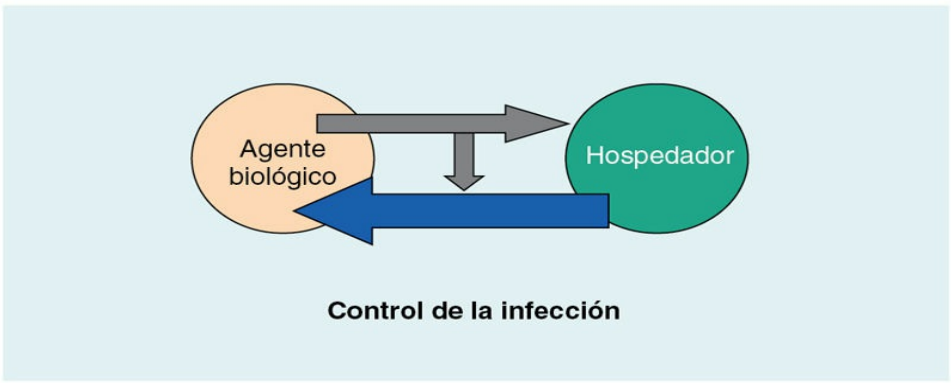
La nomenclatura de las diferentes situaciones posibles entre un agente vivo y el hospedador ha sido sometida a una revisión reciente. Así, se define *exposición* al contacto entre el agente biológico y el ser humano. Es importante recalcar que no siempre la exposición a un determinado patógeno se asocia con la infección (v. más adelante). El término *infección* implica la adquisición (y, por lo tanto, la posibilidad de detección) de un microorganismo por un hospedador. La infección puede ocasionar lesiones evidentes *(enfermedad infecciosa)* o no ocasionar daño aparente en el hospedador. A su vez, en esta última situación es posible distinguir dos situaciones: *comensalismo* (en la que la infección es adquirida desde el nacimiento y persiste a lo largo de la vida) y *colonización* (en la que los microorganismos detectados no forman parte de la flora habitual). Dependiendo de los factores del hospedador, los microorganismos que colonizan una mucosa y, más rara vez la flora comensal, pueden ocasionar enfermedad infecciosa.

En la aparición de una enfermedad infecciosa intervienen tres mecanismos: *a)* los mecanismos de agresión del agente patógeno; *b)* los mecanismos de defensa del hospedador, que intentan destruir o, al menos, aislar al agresor, y *c)* los mecanismos de evasión que pone en marcha el agente causal para impedir la acción del hospedador (fig. 6-1). Las consecuencias de esta interacción pueden ser de cuatro tipos: *a)* aparición de una *enfermedad infecciosa,* si predominan los mecanismos de agresión; *b) destrucción del agente agresor,* cuando los mecanismos de defensa son eficaces; *c) inmunodeficiencia,* debido a una disminución de los mecanismos de defensa, y *d)* desarrollo de *reacciones de hipersensibilidad,* que traduce una respuesta exagerada de los mecanismos de defensa frente al agente causal.

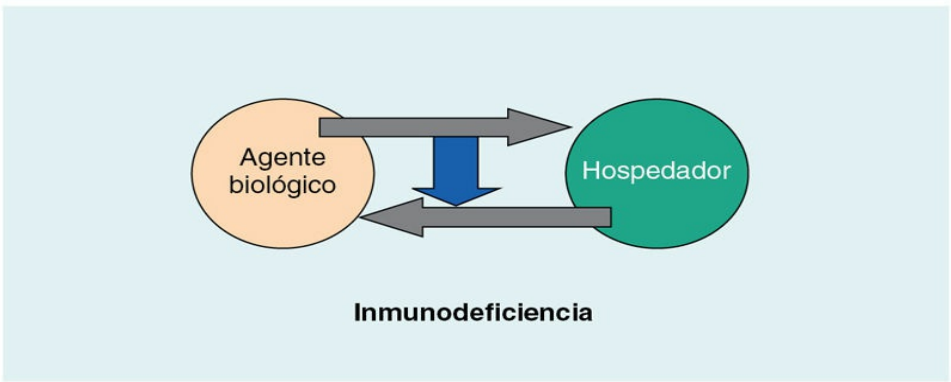




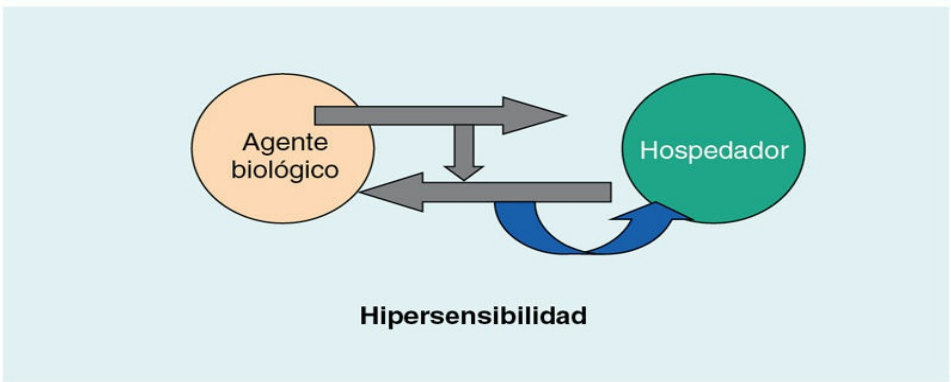
Enfermedad infecciosa



Control de la infección



Inmunodeficiencia



Hipersensibilidad

FIGURA 6-1 Consecuencias de la interacción entre agentes biológicos. *1,* mecanismos de agresión; *2,* mecanismos de defensa; *3,* mecanismos de evasión.

En los próximos apartados contemplaremos de forma detallada estos elementos patogénicos.

Mecanismos de agresión de los agentes patógenos

Con excepción de las enfermedades producidas por la flora habitual en situaciones en las que se alteran los mecanismos de defensa, los mecanismos de agresión de los agentes vivos son los detallados en la figura 6-2. Así, inicialmente, es preciso que el agente vivo se ponga en contacto con el hospedador *(transmisión)* y que se produzca la unión a receptores de este *(adhesión).* Una vez adheridos, los agentes vivos pueden ocasionar lesión por dos mecanismos no excluyentes: la *producción de toxinas* y el *crecimiento,* la *diseminación* y la *llegada a otros órganos,* ocasionando problemas mecánicos o funcionales.

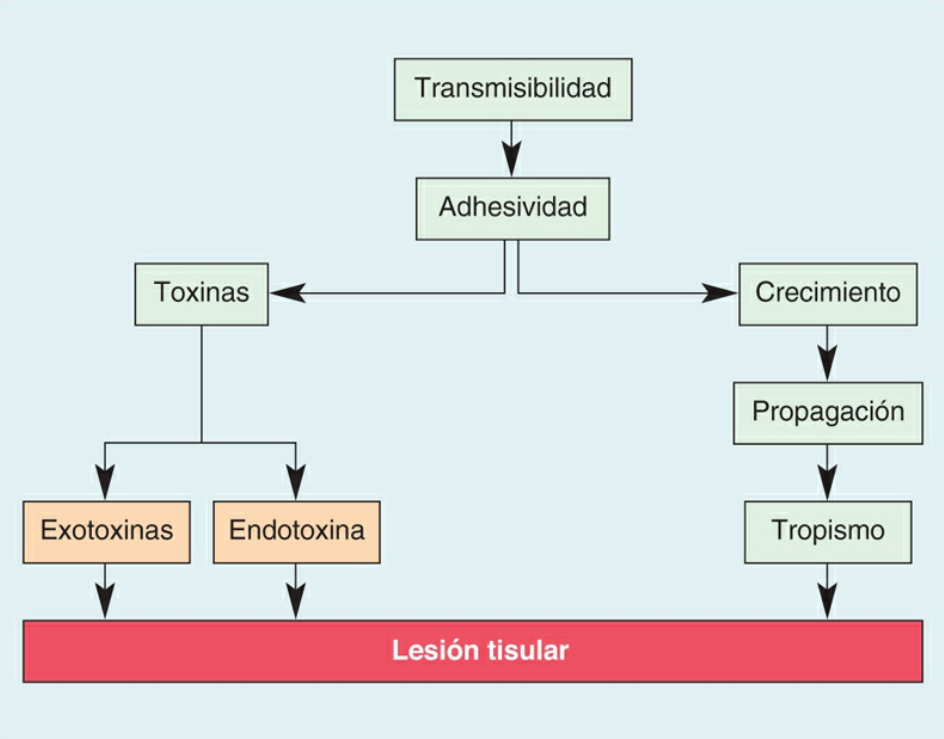


FIGURA 6-2 Mecanismos de agresión de los agentes biológicos.

Transmisión

La cadena epidemiológica de la infección requiere de tres elementos: una fuente de infección, un mecanismo de transmisión y un ser humano susceptible en el que exista una puerta de entrada (fig. 6-3).

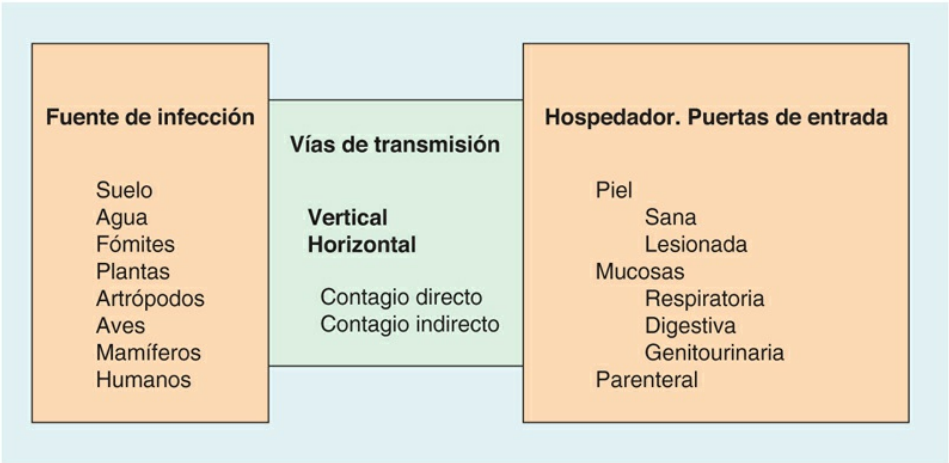


FIGURA 6-3 Cadena epidemiológica.

Se denomina *fuente de infección* a los seres vivos o material inanimado a partir del cual el agente infeccioso accede inmediatamente al hospedador. Un concepto muy relacionado es el de *reservorio,* que puede identificarse como el lugar que constituye el hábitat natural del microorganismo. En muchas infecciones el reservorio y la fuente de infección son los mismos (p. ej., *Mycobacterium tuberculosis*), aunque en otras (p. ej., la fiebre amarilla) el reservorio está constituido por animales salvajes, mientras que la fuente de infección son los animales domésticos o el propio ser humano. Los reservorios y las fuentes de infección pueden ser inanimados, como el suelo (microorganismos telúricos) o el agua (p. ej., *Leptospira* sp.), plantas (p. ej., algunos hongos), artrópodos (p. ej., rickettsiales), animales vertebrados (p. ej., virus de la rabia, *Brucella* sp.) y otros seres humanos (p. ej., *Salmonella typhi*).

El *mecanismo de transmisión* puede ser vertical (entre madres e hijos) u horizontal; en este último caso se distingue entre las formas directas, cuando la fuente de infección establece un contacto inmediato con el hospedador, y las indirectas, cuando el contagio requiere un elemento adicional. Son ejemplos de transmisión directa la entrada de *Clostridium tetani* desde el suelo al tejido subcutáneo, las infecciones transmitidas por contacto entre la piel de un enfermo y la de un individuo sano (p. ej., sarna) o entre la mucosa de un paciente y un hospedador (p. ej., enfermedades de transmisión sexual). Por otro lado, la transmisión indirecta puede ser mediada por diferentes elementos: aire (p. ej., *M. tuberculosis*), agua (p. ej., virus A de la hepatitis), alimentos (p. ej., *Salmonella enteritidis*), fómites (ropa, objetos de aseo) o agentes vivos, principalmente artrópodos, que reciben la denominación de *vector*.

Íntimamente relacionado con el mecanismo de transmisión se encuentra el concepto de *puerta de entrada* (región del hospedador por la que accede el agente biológico). Esta puerta de entrada puede ser la piel (intacta, como ocurre en varias helmintosis, o lesionada, por ejemplo, en heridas), las mucosas (conjuntiva, digestiva, respiratoria, genitourinaria), o tener lugar a

través de la penetración directa a los tejidos (parenteral), como sucede con diferentes vectores (p. ej., mosquitos) o inyecciones contaminadas.

Adhesión

Aunque el ser humano está sometido al contacto con un número elevadísimo de agentes biológicos, solo aquellos capaces de unirse físicamente a estructuras del hospedador (adhesión) ocasionan enfermedad.

De forma progresiva van identificándose los elementos precisos para esta interacción. Así, en las bacterias grampositivas los elementos implicados en la adhesión son el ácido teicoico y lipoteicoico, mientras que en las bacterias gramnegativas esta acción está mediada por fimbrias *(pili)* que se unen a diferentes elementos del glucocálix. En el caso de los virus, las interacciones son más concretas. Así, por ejemplo, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se une a la molécula CD4, el virus de Epstein-Barr al receptor del complemento CR2 y los rinovirus a la molécula ICAM-1 *(intercellular adhesion molecule type 1).*

En algunos casos, el microorganismo permanece adherido a la superficie corporal, sin penetrar en los tejidos profundos, y desde esta zona libera productos tóxicos (p. ej., *Vibrio cholerae*). En otros casos, el agente infeccioso penetra en los tejidos y ejerce los efectos nocivos.

Una situación peculiar es la producida por la ingesta de toxinas bacterianas preformadas (p. ej., toxina botulínica) que, aunque sea de origen biológico, no constituye una infección, ya que el microorganismo no se adhiere ni multiplica en el hospedador. Por ello, este tipo de procesos reciben la denominación de toxiinfección.

Producción de toxinas

Las toxinas, como indicábamos en el capítulo 5, son sustancias químicas producidas por los agentes biológicos. Tradicionalmente, se clasifican en dos tipos: exotoxinas, segregadas al medio, y endotoxinas, liberadas al destruirse el agente infeccioso. Las diferencias entre ambas se señalan de forma esquemática en la tabla 6-1.

Tabla 6-1

Diferencias entre exotoxinas y endotoxinas

Exotoxinas	Endotoxinas
Producidas y liberadas durante su crecimiento exponencial	Parte estructural de la bacteria
Producidas sobre todo por Gram (+)	Presentes en Gram (−)
Naturaleza proteica	Lipopolisacárido
Antigénicas e inmunogénicas	Capacidad inmunogénica

Muy termolábiles	Relativamente termoestables
Posible conversión en toxoides	No susceptibles de formar toxoides
Mayor potencia tóxica	Menor potencia tóxica
Acción específica	Acción común
Pueden estar codificadas por fagos o plásmidos bacterianos	Codificación cromosómica

Las *exotoxinas* ejercen acciones específicas y pueden actuar mediante cuatro mecanismos generales: *a) toxinas A-B,* que presentan dos componentes, uno de ellos cuya función es fijarse a la célula diana y el otro capaz de catalizar reacciones celulares; son ejemplos de este tipo las toxinas diftérica, colérica y tetánica; *b) citolisinas,* que destruyen la membrana plasmática (p. ej., la estreptolisina O); *c)* toxinas que actúan a través de segundos mensajeros (p. ej., la enterotoxina estable al calor de *E. coli,* que activa la producción de GMPc), y *d)* toxinas con actividad enzimática sobre el material extracelular (p. ej., hialuronidasa).

La *endotoxina* (también denominada lipopolisacárido o LPS) es un componente estructural de la pared celular de los microorganismos que interacciona con varios tipos de receptores celulares. Dependiendo del tipo de receptor, puede facilitar la adhesión (p. ej., receptor CR3 del complemento), inducir su degradación (p. ej., receptor de LDL acetiladas) o activar la liberación de mediadores proinflamatorios. Esta última acción es la responsable de la patogenia del shock séptico (v. cap. 32 y fig. 32-2).

Crecimiento, propagación y tropismo

En muchas enfermedades infecciosas, tras la adhesión a la superficie mucosa se produce la *penetración* en las células y desde ellas al tejido conjuntivo.

Los factores que facilitan la invasión de las células mucosas son diversos (p. ej., invasina de *Y. pseudotuberculosis* o internalina de *Listeria monocytogenes*). Entre los factores que facilitan el crecimiento en el tejido conjuntivo se encuentran las toxinas que actúan sobre elementos extracelulares (p. ej., hialuronidasa). La invasión también puede ser pasiva, por ejemplo, cuando los agentes son inoculados por artrópodos, lo que supone atravesar la barrera mucocutánea.

Una vez que acceden a los tejidos, los microorganismos inician su crecimiento activo y pueden acceder a zonas diferentes en las que se produjo la invasión por varios mecanismos de *extensión:*

- *Local.* Mencionados previamente (colagenasas, hialuronidasas, etc.), facilitan la diseminación. El ejemplo característico de este mecanismo es la erisipela producida por estreptococos.
- *Vía linfática.* Los microorganismos penetran en los vasos linfáticos y progresan en ellos hasta los ganglios regionales. Emplean esta vía de

diseminación algunos hongos (p. ej., *Sporothrix schenkii*) y micobacterias atípicas.

- *Vía sanguínea.* Es especialmente peligrosa, ya que, al atravesar la pared de los vasos sanguíneos o acceder a través de la linfa y del conducto torácico, los agentes infecciosos, transportados por la sangre, difunden todos los tejidos, especialmente los más irrigados.
- *Vía neural.* Tiene lugar a través de los espacios de Virchow-Robin y es empleada por algunos virus (p. ej., rabia, herpes simple).
- *Otras vías.* Son los conductos naturales (bronquios, intestino, vías biliares y urinarias), así como las serosas (pleura, peritoneo, pericardio) y el líquido cefalorraquídeo.

Un aspecto totalmente relacionado con la extensión es el del ***tropismo*** de diferentes agentes vivos por tejidos concretos.

Así, principalmente en la diseminación hematógena, la posibilidad de desarrollar focos a distancia del inicial debiera ser similar en todos los tejidos de la economía. Sin embargo, dependiendo del tipo de microorganismo, existe una selectividad por el órgano afectado de forma secundaria. En algunos casos se debe a la presencia de lesiones (p. ej., cicatrices por fiebre reumática, que facilitan la infección de válvulas cardíacas por estreptococos del grupo viridans, o placas de ateroma en las que es frecuente la infección por *Salmonella* spp.). En otros casos, se debe a factores locales conocidos (p. ej., elevada concentración local de oxígeno en los vértices pulmonares, que determina la persistencia de *M. tuberculosis*) o desconocidos (p. ej., afectación hepática en algunos casos de fiebre Q).

Mecanismos de defensa del hospedador

Los mecanismos defensivos del hospedador pueden ser divididos en tres tipos atendiendo a dos criterios: *a)* la posibilidad de identificar que un agente agresor es extraño o no, lo que distingue las barreras biológicas (que son activas frente a todos los elementos extraños) de los sistemas de defensa (únicamente eficaces frente a los agentes biológicos), y *b)* la capacidad de identificar de forma concreta al agente biológico, que permite diferenciar entre las defensas naturales (eficaces frente a «grupos» de agentes biológicos) y los mecanismos de defensa específicos o inmunológicos (que responden de forma concreta al agente agresor) (fig. 6-4).

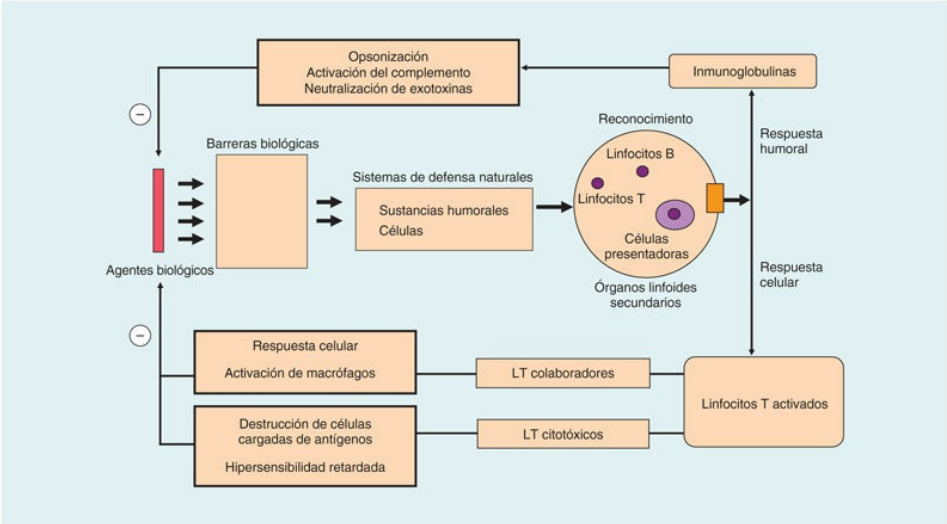


FIGURA 6-4 Esquema general de los mecanismos de defensa.

Barreras biológicas

La integridad de la piel y de las mucosas orgánicas (digestiva, respiratoria o genitourinaria) constituye una barrera esencial frente a la entrada de agentes vivos (y sustancias químicas). Por ello, su alteración condiciona una mayor penetración de elementos extraños (antígenos). Debemos señalar que estas barreras biológicas son totalmente inespecíficas y dificultan el paso tanto de agentes vivos como de sustancias químicas:

- En la *piel,* varios mecanismos como la descamación constante de las células escamosas, la presencia de queratina y el «manto ácido» (derivado de las glándulas sebáceas y sudoríparas) evitan de forma eficaz la entrada de muchos elementos extraños.
- En el *tracto respiratorio superior,* la complejidad anatómica de las fosas nasales dificulta el acceso de sustancias extrañas a tramos distales. En las vías aéreas superiores, el sistema mucociliar permite la captación y el arrastre de partículas cuyo diámetro se encuentre entre 5 y 10 μm. Además, la normalidad del reflejo tusígeno (v. cap. 21) es esencial en la eliminación de material irritante de las vías respiratorias altas. Finalmente, en la región alveolointersticial la presencia de macrófagos alveolares, mediante fagocitosis, disminuye la entrada en el organismo de sustancias inhaladas.
- En el *tracto digestivo superior,* el mecanismo principal de defensa inespecífica es la acidez del jugo gástrico, que proporciona una barrera para los microorganismos y algunas macromoléculas. De hecho, la aclorhidria (disminución de la producción de ClH) se asocia con la presencia de bacterias grampositivas en el intestino delgado, un aumento de la susceptibilidad a las infecciones bacterianas y la presencia de reacciones de hipersensibilidad locales. La microbiota intestinal también proporciona un sistema de defensa al tracto digestivo,

al antagonizar el crecimiento de bacterias patógenas. Otro importante mecanismo de defensa está constituido por las mucinas, habitualmente presentes en la superficie epitelial, que son liberadas al fluido intestinal y, al unirse a las lectinas bacterianas, evitan la unión de las bacterias a la mucosa. Finalmente, el movimiento mecánico del intestino proporciona un importante control de la proliferación bacteriana en el intestino delgado. El sobrecrecimiento bacteriano, que tiene lugar en problemas mecánicos intestinales, es un ejemplo de la importancia de este mecanismo (v. cap. 35).

- En el *aparato urinario,* las barreras más importantes dependen del flujo descendente de orina y de los sistemas antirreflujo, que evitan la colonización bacteriana de este sistema.

Además de los aspectos estructurales mencionados, en las mucosas (digestiva, respiratoria y genitourinaria) se localizan dos tipos de moléculas denominadas *defensinas y catelicidinas* que poseen actividad antimicrobiana. Ambas son sintetizadas por las células epiteliales (p. ej., células de Paneth) y por varios tipos de leucocitos (principalmente, los que tienen gránulos en su citoplasma). Su síntesis basal es modulada por diversas citocinas (principalmente, derivadas de Th17) y por productos microbianos.

Mecanismos de defensa naturales. Inmunidad innata o inmunidad no adaptativa

Los mecanismos de defensa naturales son un conjunto de sustancias químicas y de elementos celulares capaces de controlar aquellos agentes biológicos que superan las barreras naturales. La diferencia principal con las barreras naturales es que estos sistemas tienen selectividad por diferentes tipos de agentes biológicos (p. ej., los interferones α y β ejercen una acción antiviral, mientras que los fagocitos reconocen principalmente bacterias y hongos). Por otro lado, se diferencian de los mecanismos inmunológicos, ya que no reconocen exactamente el microorganismo agresor, sino el «grupo» al que pertenece. En la nomenclatura anglosajona, las moléculas microbianas reconocidas por la inmunidad innata se denominan *PAMP (pathogen-associated molecular patterns).* En íntima relación con los PAMP se encuentran otras moléculas producidas o liberadas por células dañadas o muertas del hospedador denominadas *DAMP (damage-associated molecular patterns)* como HSP (v. cap. 3), cristales (p. ej., urato; v. cap. 66) o proteínas nucleares (HMGB1 *[high-mobility group protein 1]*). Hay que indicar que las células que fallecen por apoptosis (v. cap. 9) no liberan DAMP. Se calcula que el número de PAMP y DAMP está en torno a 1.000 moléculas, mientras que el sistema inmunitario es capaz de reconocer millones. Los principales receptores de PAMP y DAMP se clasifican en dos grupos: solubles y asociados a células presentadoras de antígenos.

También se incluyen en este apartado los linfocitos de la inmunidad innata

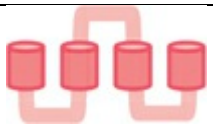
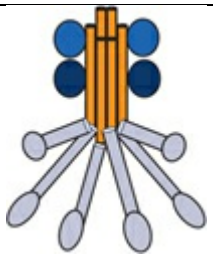
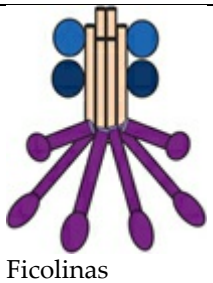
(ILC *[innate lymphoid cells]*), que señalaremos más adelante.

Receptores solubles de PAMP/DAMP

Los principales son la lisozima, la lactoferrina, las pentraxinas, las colectinas, las ficolinas y el sistema del complemento (tabla 6-2).

Tabla 6-2

Moléculas solubles de la inmunidad innata

Familia	Moléculas	Producción	Localización	Estructura diana
 Lisozima		Leucocitos polimorfonucleares neutrófilos	Lágrimas Saliva Secreciones respiratorias	Peptidoglucano bacteriano
 Lactoferrina		Leucocitos polimorfonucleares neutrófilos	Plasma	Secuestro de hierro
 Pentraxinas	Proteína C reactiva	Hepatocito	Plasma	Fosfocolina
	Componente P del amiloide sérico	Hepatocito	Plasma	Fosfatidiletanolamina
	Pentraxina 3 (PTX3)	Células inflamatorias	Plasma	Varias (hongos y bacterias)
 Colectinas	Lectina fijadora de manosa (MBL)	Hepatocito	Plasma	Carbohidratos con manosa o fucosa
	Proteína A del surfactante (SP-A)	Neumocitos de tipo II	Alvéolo	Varias estructuras
	Proteína D del surfactante (SP-D)	Neumocitos de tipo II	Alvéolo	Varias estructuras
 Ficolinas	L-ficolina (ficolina 2)	Hígado *(L liver)*	Plasma	N-acetil-glucosamina Ácido lipoteicoico
	M-ficolina (ficolina 1)	Macrófagos *(M)*	Superficie de macrófagos	
	H-ficolina (ficolina 3)	Pulmón/hígado	Plasma	

La *lisozima* es una proteína con una fuerte carga básica que se encuentra presente en grandes cantidades en todas las secreciones externas. Procede de los polimorfonucleares neutrófilos y de los macrófagos (v. cap. 53). Su función esencial es la destrucción del peptidoglucano, por lo que sus efectos bacteriostáticos se ejercen principalmente sobre las bacterias grampositivas. Otras acciones de esta molécula se ejercen sobre *M. tuberculosis*, disminuyendo su virulencia.

La *lactoferrina* es una sustancia producida por los polimorfonucleares neutrófilos (gránulos secundarios) y es liberada al medio extracelular por desgranulación. Desde un punto de vista funcional, posee la propiedad de acoplar dos átomos de hierro a pH ácido. La función principal de esta molécula es captar el hierro (presente en exceso en el foco inflamatorio) en situación de acidosis, en la que la transferrina es incapaz de realizar esta función (v. cap. 67). Los complejos hierro-lactoferrina son posteriormente aclarados por las células del sistema mononuclear fagocítico (probablemente debido a la elevada carga positiva de la lactoferrina). Por este mecanismo se consigue que se limite la captación de hierro por las bacterias, disminuyendo su crecimiento. También este mecanismo explica, en parte, el secuestro de hierro por las células del sistema mononuclear fagocítico durante la inflamación (v. cap. 52).

Las *pentraxinas* son moléculas pentaméricas que reconocen varios componentes de bacterias y hongos. Las tres principales son dos moléculas de pequeño tamaño, la proteína C reactiva (PCR), el componente P del amiloide sérico (SAP), y una de gran longitud, la pentraxina 3 (PTX3). Todas las pentraxinas descritas son capaces de activar el complemento por la vía clásica. Las pentraxinas cortas son sintetizadas por los hepatocitos y se comportan como reactantes de fase aguda (v. cap. 11), mientras que PTX3 es sintetizada por las células inflamatorias.

Las *colectinas* son proteínas con una estructura muy similar al C1q, formadas por varios monómeros con un dominio similar al colágeno unido a un dominio de unión a glúcidos de tipo lectina calcio-dependiente. Las principales son la MBL *(mannose- binding lectin)* y dos proteínas del surfactante (SP-A y SP-D). Las características principales se resumen en la tabla 6-2. Todos los tipos de colectinas señalados funcionan como opsoninas, internalizando a los microorganismos y, en el caso de la MBL, iniciando la vía de las lectinas del complemento.

Las *ficolinas* también son muy similares al C1q, tanto desde un punto de vista estructural (el dominio de reconocimiento de glúcidos es similar al fibrinógeno en vez de una lectina de tipo C) como desde un punto de vista funcional (capacidad opsonizante y activación del complemento).

El *sistema del complemento* está formado por un gran número de proteínas que constituyen tres sistemas de activación, varios tipos de moléculas inhibidoras y receptores para diferentes componentes. Realmente, la ubicación concreta del sistema del complemento no es simple, ya que por un lado forma parte de los sistemas naturales de defensa (vía alternativa y vía de la manosa), mientras que por otro (vía clásica) constituye un mecanismo efector de la inmunidad humoral (opsonización y destrucción de los microorganismos). Aunque en capítulos posteriores se indicarán de forma más completa otros aspectos de este sistema, debemos mencionar en este apartado algunas características para comprender su función (fig. 6-5).

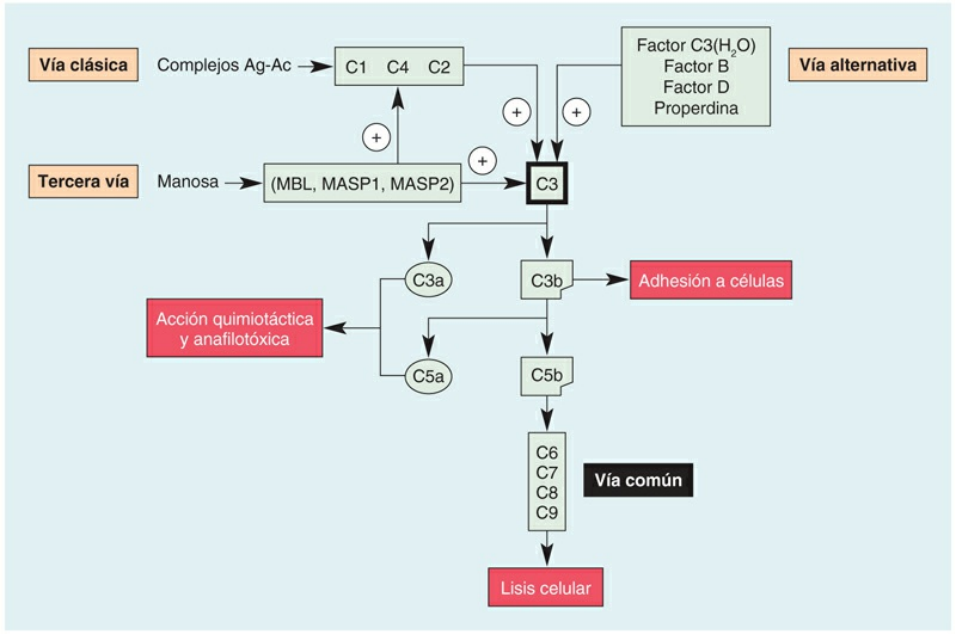


FIGURA 6-5 Esquema general del sistema del complemento.

La activación del sistema del complemento se produce de forma secuencial («en cascada») por tres vías diferentes (clásica, alternativa y «de las lectinas») que confluyen sobre un elemento central: el factor C3. La activación de este factor genera dos fragmentos: uno de mayor tamaño (C3b), que permanece unido a sus activadores, y uno pequeño (C3a), que se libera al medio. El factor C3b, a su vez, es capaz de unirse y activar (fragmentar) al factor C5 en dos porciones: un factor de mayor tamaño (C5b), que permanece unido a C3b, y un fragmento pequeño C5a que difunde al medio. El C5b inicia la activación secuencial, sin destrucción, de los factores C6, C7, C8 y C9, formándose estructuras tubulares que alteran la estabilidad de las membranas biológicas (formando poros) sobre las que se depositan. Los fragmentos C3a y C5a tienen propiedades quimiotácticas (atrayendo hacia la zona en la que han sido generados fagocitos) y anafilotóxicas (induciendo la liberación de mediadores de los mastocitos y los basófilos) (v. cap. 13).

Como indicábamos previamente, existen tres formas de activación del factor C3: la vía clásica, la vía alternativa y la tercera vía (o «de las lectinas»). Las moléculas de la *vía clásica* son C1 (con tres componentes C1q, C1r y C1s), C4 y C2. Los principales factores activadores de la vía clásica son los complejos antígeno-anticuerpo que, al unirse a C1q, activan en cascada C1r y C1s. También las pentraxinas pueden activar el sistema del complemento por esta vía. Si no tiene lugar la acción de sistemas inhibidores, continúa la activación del factor C4, liberándose el fragmento pequeño C4a y generándose el fragmento grande C4b que se une a la membrana de la célula activadora. El factor C4b hidroliza al fragmento C2 en dos subunidades: C2a (que queda unido al anterior) y C2b que se libera al medio. La molécula C4b-C2a es la convertasa de la vía clásica, capaz de activar a la molécula C3 (fig. 6-6).

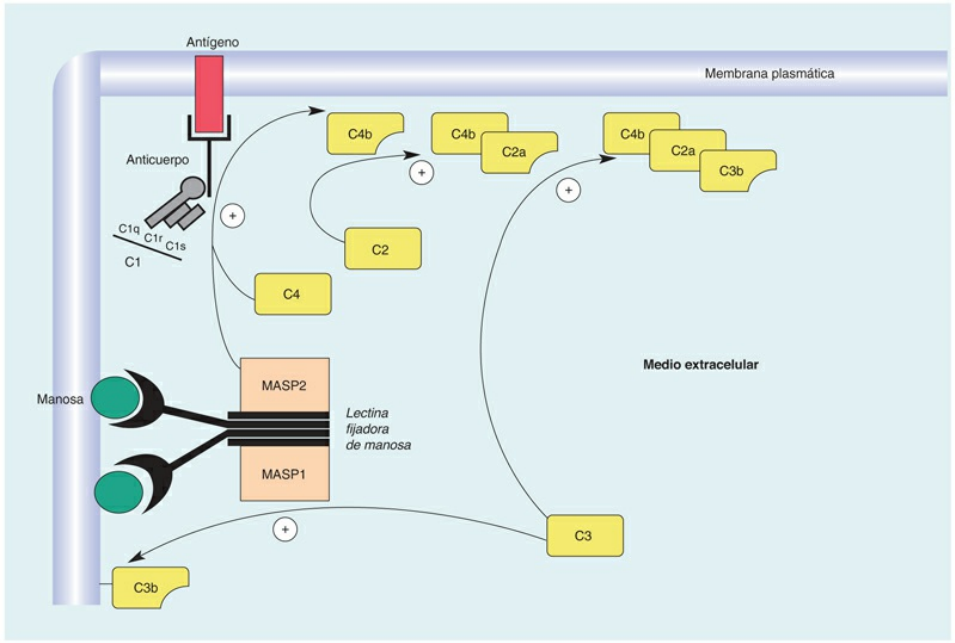


FIGURA 6-6 Vía clásica y tercera vía del complemento.

La *tercera vía* o *vía de las lectinas* se inicia por la unión de los residuos de manosa, presentes en la superficie de muchas bacterias y hongos a una proteína plasmática con estructura muy similar al C1q, denominada lectina fijadora de manosa (*mannose-binding lectin* [MBL]). La unión entre los residuos de manosa con MBL activa dos serina proteasas asociadas (*mannose associated serin proteases*, MASP1 y MASP2). Estas moléculas son capaces de activar directamente a proteínas de la vía común o de la vía clásica. Específicamente MASP1 es capaz de fragmentar directamente C3, mientras que MASP2 ocasiona la activación de C4 (v. fig. 6-6).

La *vía alternativa* se activa cuando un elemento celular «extraño» al organismo (p. ej., bacterias, hongos o protozoos) fija C3(H_2O), es decir, el factor C3 hidratado (muy similar al C3b) y no se produce su inactivación por los elementos reguladores presentes en la membrana de las células «propias». Este C3(H_2O), en unión con otros elementos como el factor B, el factor D y la properdina, lleva a la activación del factor C3b.

En resumen, la activación del complemento (total o parcial) puede ser responsable de tres fenómenos: el depósito sobre la superficie del agente biológico de C3b, la lisis del microorganismo (si se completa la activación hasta el final) y la generación de pequeños fragmentos con capacidad quimiotáctica y anafilotóxica.

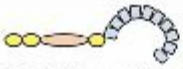
Receptores asociados a células de PAMP y DAMP

Los cuatro tipos principales de receptores se localizan en las células inflamatorias (células del sistema mononuclear fagocítico, células dendríticas), dos de ellos en las membranas (de tipo Toll y de tipo C-lectina) y los otros en el citoplasma (*NOD-like receptors* [NLR] y *RIG-like receptors* [RLR]) (tabla 6-3). Además de los mencionados previamente, existen otros receptores

de membrana en las células mencionadas como el receptor «basurero» *(scavenger receptor)* como SR-A y CD36 o el receptor para péptidos formil-metilados.

Tabla 6-3

Receptores celulares de PAMP

Tipo	Localización	Subtipos	Moléculas	Ligandos exógenos
 *Toll-like receptors*	Membranas	Membrana plasmática	TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6	Varios tipos (v. tabla 6-4)
		Endosomas	TLR3, TLR7, TLR8, TLR9	Varios tipos (v. tabla 6-4)
 *C-type lectin receptors*	Membranas		Receptor para manosa (CD206)	Manosa Fucosa N-acetil-D-glucosamina
		Dectinas	Dectina 1	β-glucano
			Dectina 2	Oligosacáridos ricos en manosa
			DC-SIGN	VIH
 *NOD-like receptors*	Citoplasma	NLR-C (CARD)	NLRC1 (NOD-1)	Estructuras de bacilos gramnegativos
			NLRC2 (NOD-2)	Muramil dipéptido
		NLR-P (pirina)	NLRP1 NLRP3	Formación de inflamasomas (v. cap. 10)
		NAIP (baculovirus)	NLRC4/NAIP	
 *RIG-like receptors*	Citoplasma		RIG1 MDA5	ARN viral

Los *toll-like receptors* (TLR) son moléculas muy conservadas desde el punto de vista filogénico, constituidas por un dominio extracelular rico en residuos de leucina y flanqueado por cisteínas, una porción transmembrana y un dominio intracelular de la familia TIR *(toll-interleukin 1 receptor).* En humanos los TLR mejor caracterizados son nueve y sus características se indican en la tabla 6-4. Los TLR funcionan como dímeros, habitualmente de la misma clase. Varios TLR se localizan en la membrana plasmática y reconocen principalmente estructuras bacterianas o fúngicas (p. ej., TLR4 reconoce entre otras moléculas al LPS, o TLR2 al ácido lipoteicoico). TLR5 se expresa principalmente en las células dendríticas intestinales y reconoce a la flagelina bacteriana. Otro grupo de TLR reconocen a ácidos nucleicos virales (p. ej., ARNdc, ARNmc de localización endosómica o secuencias CpG no metiladas,

características de los virus) y se expresan en los endosomas. Los TLR endosómicos pueden distinguir los ácidos nucleicos de las células normales de los ácidos nucleicos microbianos en función de su localización celular. Es necesaria una proteína en el retículo endoplásmico llamada UNC-93B para la localización endosómica. El reconocimiento de los ligandos por los TLR da lugar a la dimerización y a la unión a moléculas adaptadoras: TRIF *(TIR-domain-containing adapter-inducing interferon-β*) en el caso de TLR3, TRIF y MyD88 en TLR4 y MyD88 en el resto. Como consecuencia de la activación de estas vías de traducción se generan dos tipos de factores de transcripción: NF-κB y AP1, que promueven la expresión de citocinas inflamatorias, quimiocinas, selectinas y moléculas coestimuladoras, e IRF *(interferon response factors)* de los tipos 3 y 7, que activan la producción de interferones antivirales.

A diferencia de las células eucariotas, cuyos glúcidos poseen como estructuras terminales galactosa o ácido siálico, los glúcidos bacterianos y fúngicos expresan habitualmente manosa, fucosa o N-acetilglucosamina como azúcares terminales. Los principales receptores de la *familia C-lectina* son el receptor de manosa (CD206), las dectinas 1 y 2 (que se expresan en las células dendríticas) y otras moléculas como DC-SIGN (CD209).

La familia de *receptores NLR (nucleotide oligodimerization domain [NOD] like receptors)* incluye más de 20 moléculas, localizadas en el citoplasma de múltiples estirpes celulares. Incluye dos familias principales: NLR-**C** (por la presencia de dominios CARD *[caspase activation and recruitment domain]*) y NLR-**P** (por la presencia de dominios *pirina*). Las moléculas de la familia NLRC reconocen estructuras bacterianas, mientras que NLRP3 participa en la generación de inflamasomas (v. cap. 10).

Finalmente, la familia RLR (*retinoic acid-inducible gene-1* [RIG] *like receptors*) está constituida por sensores citoplásmicos de ARN viral. La unión del ligando de estos receptores promueve la síntesis de factores de transcripción específicos (IRF 3 y 7) y desencadena la síntesis de interferones antivirales.

Tabla 6-4

Tipos de *toll-like receptors*

Tipo	Localización	Ligando	Origen del ligando	Adaptador	Factores de transcripción	Efectos
TLR1	Membrana plasmática	Lipopéptidos	Bacterias	Myd88	NF-κB AP-1	Inflamación Respuesta adaptativa
TLR2	Membrana plasmática	Lipoteicoico Lipopéptidos	Bacterias	Myd88	NF-κB AP-1	Inflamación Respuesta adaptativa
TLR3	Endosoma	ADNdc	Virus	TRIF	IRF3 e IRF7	Estado antiviral
TLR4	Membrana plasmática	LPS	Bacilos gramnegativos	Myd88 TRIF	NF-κB AP-1 IRF3 e IRF7	Inflamación Respuesta adaptativa Estado antiviral
TLR5	Membrana plasmática	Flagelina	Bacterias	Myd88	NF-κB AP-1	Inflamación Respuesta adaptativa
TLR6	Membrana plasmática	Lipopéptidos	Micoplasmas	Myd88	NF-κB AP-1	Inflamación Respuesta adaptativa
TLR7	Endosoma	ADNmc	Virus	Myd88	NF-κB AP-1	Estado antiviral
TLR8	Endosoma	ADNmc	Virus	Myd88	NF-κB AP-1	
TLR9	Endosoma	ADN CpG	Virus, bacterias, protozoos	Myd88	NF-κB AP-1 IRF7	Estado antiviral

Linfocitos de la inmunidad innata

Los linfocitos de la inmunidad innata (LII) son un conjunto de células, derivadas de un precursor común de la médula ósea identificable por la expresión del factor de transcripción Id2, que dependen de la IL-7 o, en un caso, de la IL-15 para su desarrollo (v. fig. e6-1). Una importante diferencia con los linfocitos del sistema inmunitario adaptativo es que son capaces de realizar funciones efectoras sin necesidad de expansión clonal ni diferenciación. Hay tres subgrupos principales de células linfocíticas innatas, que se distinguen por las citocinas que producen y por la existencia de sus requerimientos transcripcionales (v. fig. e6-1). Los LII de tipo 1 se subdividen a su vez en tres grupos: las células *natural killer* (v. cap. 10), los LII de tipo intraepitelial (citotóxicos) y los LII de tipo 1 *helper*. Los LII de tipo 2 tienen una producción de citocinas similar a los LT *helper* 2. Finalmente, los LII de tipo 3 incluyen dos subgrupos, uno con un patrón de liberación de citocinas similar a los LTh 17 y otro tipo denominado LTi *(lymphoid tissue inducer)*. Las funciones más importantes de los linfocitos de la inmunidad innata son la formación de órganos linfoides secundarios intestinales, la homeostasis en el tracto digestivo, el tracto respiratorio y la piel. En este sentido, se han observado alteraciones de los LII en la enfermedad de Crohn, el asma y la psoriasis.

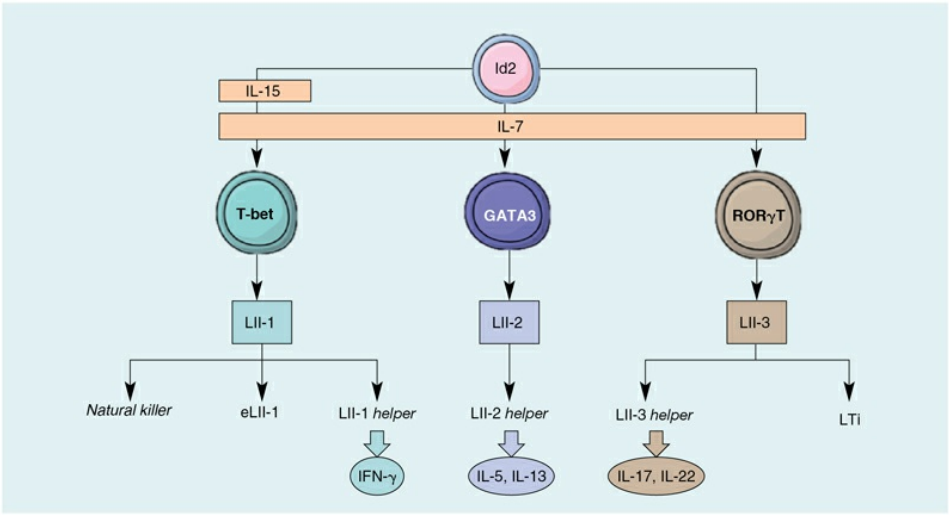


FIGURA E6-1 Linfocitos de la inmunidad innata (LII). *eLII-1, epithelial* LII; *GATA,* factor de transcripción capaz de unirse a la secuencia Guanina Adenina Timina Adenina; *Id2, inhibitor of DNA binding; IL,* interleucina; *LTi, lymphoid tissue inductor; ROR, retinoic acid-related orphan receptor; T-bet, T box expressed in T cells.*

Mecanismos de defensa específicos o adaptativos

Este conjunto de elementos, que será estudiado en detalle en los capítulos 12-14, tiene como característica esencial el reconocimiento exacto de la estructura química o biológica extraña. La respuesta inmune se produce en dos etapas principales: una fase de reconocimiento y una fase efectora.

La *fase de reconocimiento* tiene lugar en los órganos linfoides secundarios (p. ej., bazo, ganglios linfáticos, tejido linfoide asociado a mucosas) a los que acceden los agentes extraños que superan las barreras biológicas y los mecanismos de defensa naturales. Estos órganos linfoides secundarios están formados por linfocitos B, linfocitos T y células presentadoras de antígenos. La interacción entre los elementos extraños y las células inmunes da lugar a la *fase efectora,* que puede ser de dos tipos: humoral o celular.

La *respuesta humoral* efectora consiste en la síntesis de inmunoglobulinas (anticuerpos) que se unen físicamente al agente causal. La destrucción de este se produce por dos mecanismos no excluyentes: la opsonización y la activación del sistema del complemento a través de la vía clásica. La opsonización consiste en incrementar la facilidad de adhesión del agente causal con los fagocitos (ya que estos poseen varios tipos de receptores, tanto para la porción constante de las inmunoglobulinas como para elementos del complemento). La activación del complemento por la vía clásica (complejos inmunes) ya ha sido descrita someramente en los apartados previos.

Un mecanismo humoral que desempeña también una acción defensiva importante es la neutralización de las exotoxinas por inmunoglobulinas específicas.

La *respuesta celular* consiste en la generación de linfocitos T específicos

frente a estructuras de los agentes causales. Dependiendo del tipo de agente causal (intra- o extracelular), se produce una respuesta celular diferente. Así, las bacterias intracelulares desencadenan respuestas basadas principalmente en la generación de linfocitos T colaboradores *(helper)* cuya acción destructiva se ejerce mediante la producción de citocinas (principalmente, interferón γ). Estas citocinas activan a los macrófagos y hacen que se destruya el contenido extraño que albergan. Estos tipos de respuestas son «limpias», no destruyen elementos del hospedador y se conocen con el término genérico de *respuestas celulares.* Por el contrario, algunos virus y protozoos desencadenan principalmente respuestas basadas en la generación de linfocitos T citotóxicos que, al destruir la célula diana, impiden el desarrollo del agente biológico. Sin embargo, una consecuencia asociada es la lesión de estructuras del hospedador, por lo que constituyen un tipo especial de respuesta inmunopatológica; es lo que se conoce como «hipersensibilidad retardada».

Relaciones entre inmunidad innata e inmunidad adaptativa

Aunque se han expuesto las características de los sistemas de defensa de forma aislada, existen múltiples interacciones entre ellos. En la figura e6-2 se expresan de forma gráfica algunas de estas interacciones.

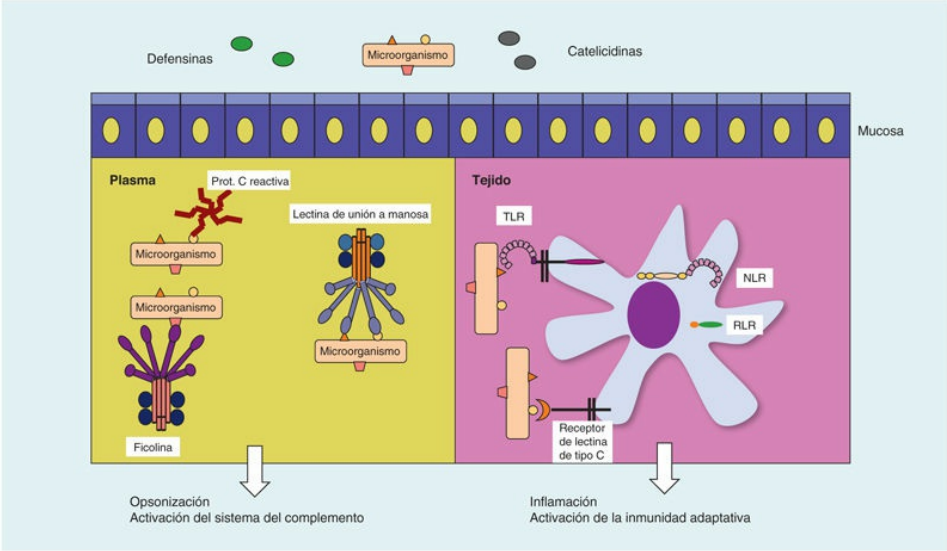


FIGURA E6-2 Interacciones entre los mecanismos de defensa.

Participación de los sistemas de defensa frente a los diferentes tipos de microorganismos

Una idea básica es que no todos los tipos de microorganismos son controlados por los mismos sistemas defensivos. En la tabla 6-5 se indican de forma esquemática los mecanismos más efectivos frente a los diversos tipos de agentes biológicos.

Tabla 6-5

Sistemas de defensa frente a los diferentes tipos de microorganismos

	Inmunidad innata	Inmunidad adaptativa
Bacterias y hongos extracelulares	Activación del sistema del complemento Colectinas y ficolinas Activación de fagocitos (TLR, *C-type lectin receptors*) Linfocitos de la inmunidad innata de tipo 3	Síntesis de anticuerpos: • T independiente • T dependiente Activación de CD4 Th17
Bacterias y hongos intracelulares	Activación de fagocitos (NLR) *Natural killer* Linfocitos de la inmunidad innata de tipo 1	Activación de CD4 Th1 Activación de CD8 citotóxicos
Virus	Activación de fagocitos (TLR3, TLR7, TLR8, TLR9 y RLR) Interferones antivirales *Natural killer*	Activación de CD8 citotóxicos
Parásitos	Linfocitos de la inmunidad innata de tipo 2	Protozoos y fases larvarias de helmintos: • Activación de CD4 Th1 Fases adultas de helmintos: • Activación de CD4 Th2 • Producción de IgE y activación de eosinófilos

Mecanismos de evasión de los sistemas de defensa

El contacto prolongado (en muchos casos durante milenios) entre el ser humano y los agentes patógenos ha permitido que estos últimos desarrollen y seleccionen estrategias para evitar los mecanismos de defensa.

De forma simple, estos mecanismos pueden agruparse en varios tipos (v. tabla e6-2): tácticas de *evitación*, que impiden que los sistemas de defensa se pongan en contacto con el agente biológico; maniobras de *disimulación*, que dificultan el reconocimiento del patógeno; mecanismos de *diversión*, que evitan las respuestas eficaces, y estrategias de *interferencia*, que implican la manipulación activa de los elementos defensivos.

Tabla e6-2

Mecanismos de evasión de los microorganismos

Grupo	Mecanismo	Ejemplo
Evitación	Ausencia de respuesta	*Schistosoma* spp.
	Cubierta protectora	*Staphylococcus* coagulasa negativos («slime»)
	Bloqueo del sistema del complemento	*Pseudomonas aeruginosa* *Trypanosoma* spp. *Schistosoma* spp.
	Inhibición de quimiotaxis	*Pseudomonas aeruginosa*
	Inhibición de fagocitosis	Bacterias capsuladas

	Vías de entrada a fagocitos que no activan la destrucción	*Leishmania* spp.
	Inhibición de la destrucción intracelular	*Mycobacterium tuberculosis*
Disimulación	Variación antigénica	*Borrellia* spp. Influenzavirus *Trypanosoma brucei*
	Mimetismo molecular	*Streptococcus pyogenes*
Diversión	Desarrollo de respuesta inmune ineficaz en el control de la infección	*Plasmodium* spp. (circumsporozoíto)
Interferencia	Destrucción de inmunoglobulinas	*Neisseria* spp. *Haemophilus influenzae*
	Destrucción de proteínas del complemento	*Pseudomonas aeruginosa*
	Destrucción de linfocitos T colaboradores	VIH
	Uso de citocinas (IFN-γ) para crecimiento	*Trypanosoma* spp.
	Uso de citocinas (TNF-α) para fecundidad	*Schistosoma* spp.

Patogenia general de las enfermedades infecciosas

Teniendo en cuenta el elevado número de agentes biológicos capaces de producir enfermedad, es fácil comprender que sus manifestaciones sean muy variables. De esta forma, en la patogenia de las enfermedades infecciosas se han descrito todos los tipos de mecanismos de lesión.

Un mecanismo característico de las infecciones virales es la *destrucción celular,* bien por necrosis o apoptosis. Las infecciones bacterianas clásicas (p. ej., *Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Escherichia coli*) desencadenan lesiones a través de una *respuesta inflamatoria* (v. cap. 10). Un tercer mecanismo patogénico de las enfermedades por seres vivos es la *alteración de la respuesta inmune*.

Son ejemplos de alteraciones inmunológicas inducidas por agentes infecciosos los siguientes:

- *Shock anafiláctico.* El paso a la sangre de líquido del quiste, en la hidatidosis, puede provocar este grave accidente.
- *Lesiones por complejos inmunes.* El depósito de estos complejos en los pequeños vasos, a través de la activación del complemento y de otros mecanismos amplificadores del fenómeno, es la explicación del desarrollo de algunas lesiones cutáneas, artritis, vasculitis y glomerulonefritis.
- *Autoinmunidad.* En la enfermedad de Chagas, producida por *Trypanosoma cruzi,* las lesiones tardías (p. ej., megaesófago o megacolon) se deben, en parte, a una destrucción autoinmune de los plexos nerviosos.

Un mecanismo característico de las infecciones por rickettsiales, debido al tropismo de este tipo de bacterias por el endotelio, es la *isquemia* de los territorios afectados. Finalmente, algunos microorganismos son capaces de inducir el desarrollo de *neoplasias* (p. ej., virus de Epstein-Barr y linfomas, *Schistosoma haematobium* y carcinoma de vejiga, o herpesvirus de tipo 8 y sarcoma de Kaposi).

La aparición y la expresión de una enfermedad infecciosa dependen lógicamente del agente patógeno, pero también influyen varias características del hospedador (raza, edad, susceptibilidad individual, factores locales y factores sistémicos).

En lo que respecta a la influencia de la *raza,* se ha demostrado que la raza negra es menos susceptible al paludismo que otras. Las razones de este

fenómeno son de dos tipos: *a)* por un lado, la mayor parte de los individuos de raza negra no expresan en los eritrocitos las glucoproteínas que determinan el grupo sanguíneo Duffy; como estas moléculas son los receptores eritrocitarios de *Plasmodium vivax*, la parasitación se ve limitada, y *b)* por otro lado, muchos sujetos de raza negra poseen un rasgo falciforme (es decir, son heterocigotos para el gen patológico de la hemoglobinopatía S). Este hecho dificulta la destrucción de los eritrocitos por *Plasmodium falciparum* y, por lo tanto, estos individuos presentan una menor incidencia de paludismo grave.

La *edad* es un factor que modula la resistencia constitucional a la enfermedad. Pueden aparecer agresión a una determinada edad (habitualmente, infancia y senectud) y resistencia en edades intermedias.

Además de las diferencias señaladas, también existen *factores individuales* que dificultan la infección. Entre los ejemplos clásicos de la susceptibilidad individual se incluyen la limitada capacidad infectiva de la enfermedad pie-mano-boca (producida por el virus Coxsackie) o la variable susceptibilidad a infecciones bacterianas (como la fiebre tifoidea o la tuberculosis).

Los *factores locales* que modulan la infección corresponden a las puertas de entrada de los microorganismos (p. ej., las lesiones de la mucosa respiratoria dificultan el aclaramiento mucociliar o la detención del flujo de la orina facilita la infección del tracto urinario).

Entre los *factores generales* deben mencionarse las alteraciones de los fagocitos (v. cap. 53) y los síndromes de inmunodeficiencia (v. cap. 13), que, por razones evidentes, facilitan la aparición de infecciones.

Fisiopatología y manifestaciones de las enfermedades infecciosas

Es posible identificar varios tipos de enfermedad infecciosa atendiendo a su evolución y a la intensidad de las manifestaciones clínicas (fig. 6-7).

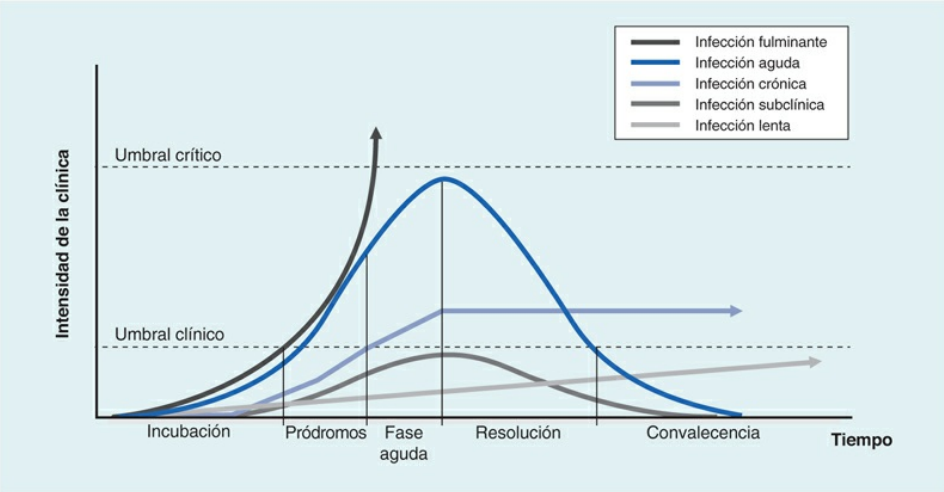


FIGURA 6-7 Tipos patocrónicos de enfermedad infecciosa.

La *enfermedad infecciosa fulminante* se caracteriza por un rápido inicio de las manifestaciones clínicas que pronto superan un umbral crítico. En este caso, la gravedad de las manifestaciones suele deberse a la respuesta del hospedador frente a la agresión más que al propio patógeno (v. cap. 11).

La *enfermedad infecciosa aguda* es un modelo frecuente en el que pueden describirse varias etapas. Así, se denomina *período de incubación* al tiempo que transcurre entre el contacto con el agente biológico y el inicio de las manifestaciones clínicas. Muy frecuentemente las manifestaciones clínicas iniciales son inespecíficas (malestar general, elevación de la temperatura, mialgias), por lo que esta etapa se describe como *período prodrómico.* La *fase aguda* se caracteriza por dos tipos de manifestaciones: locales (p. ej., respiratorias, hepáticas, neurológicas, urinarias) y sistémicas, características de la inflamación (v. cap. 10). Tras alcanzar la máxima intensidad, bien espontáneamente o debido al tratamiento, aparece la *fase de resolución,* que comprende el tiempo hasta que desaparecen las manifestaciones clínicas. La *fase de convalecencia* aparece tras la desaparición de la clínica y finaliza con el control de la infección.

En la *infección crónica,* las manifestaciones clínicas y/o de laboratorio persisten durante mucho tiempo. En general, se asume que la infección crónica aparece cuando el agente persiste durante mucho tiempo o la respuesta inmunitaria es insuficiente para eliminarlo. Son ejemplos característicos de infecciones crónicas las producidas por los virus B o C de la

hepatitis.

En algunos tipos de infecciones (p. ej., *M. tuberculosis*), es posible la coexistencia del patógeno en el individuo sin ocasionar manifestaciones clínicas ni alteración de las pruebas complementarias, lo que permite su denominación como *infección subclínica.*

Finalmente, en algunos casos, el intervalo entre la entrada del agente biológico y la aparición de manifestaciones clínicas es muy prolongado (años). Estas infecciones se denominan *lentas* y el ejemplo característico son las encefalopatías espongiformes, caracterizadas por una vacuolización fina del encéfalo y producidas por priones.

La finalización de la enfermedad infecciosa no siempre se asocia con la eliminación del agente causal. Así, en algunos casos persiste en el organismo replicándose, aunque sin ocasionar enfermedad (p. ej., *Salmonella typhi* en la vía biliar o virus B de la hepatitis en el hígado). Estas situaciones de *infección persistente* ocasionan un estado de portador, de importancia epidemiológica, ya que puede ser una fuente de contagio. En otros casos, el microorganismo queda confinado, sin replicarse, en determinadas zonas anatómicas (p. ej., ganglios sensitivos en virus herpes, vértices pulmonares en *M. tuberculosis*) y ocasiona una infección latente. Si se produce una alteración de los mecanismos defensivos (p. ej., por malnutrición, uso de inmunosupresores, etc.), estos microorganismos latentes pueden ocasionar manifestaciones clínicas.

Aunque con múltiples excepciones, los diferentes grupos de microorganismos ocasionan síndromes que comparten varias características en lo que respecta al inicio, evolución, intensidad de la fiebre, afectación cutánea, presencia e intensidad de la leucocitosis y tipo de leucocitosis. En la tabla 6-6 se expresan las principales características de las infecciones atendiendo al grupo de agente biológico causal.

Tabla 6-6

Manifestaciones generales de las enfermedades infecciosas

Causa	Inicio	Evolución	Fiebre	Lesión de la piel	Leucocitosis	Tipo de leucocitos
Virus	Moderado	Aguda	++	++	+	Linfocitos/monocitos
Rickettsias	Brusco	Aguda	+++	+++	+	Linfocitos/monocitos
Micoplasmas	Moderado	Aguda	++	+	+	Linfocitos/monocitos
Bacterias clásicas	Brusco	Aguda	++	+	+++	Neutrófilos
Micobacterias	Lento	Crónica	+	+	+	Linfocitos/monocitos
Hongos	Lento	Crónica	+	+	+	Linfocitos/monocitos
Helmintos	Lento	Crónica	+	+	+++	Eosinófilos

Autoevaluación

Preguntas

1. Con respecto a la microbiota, una de las afirmaciones siguientes es falsa:
    a) Está formada únicamente por bacterias
    b) Participa en fenómenos fisiológicos normales
    c) La más abundante es la presente en intestino grueso
    d) Varía dependiendo de la edad y los fenómenos fisiológicos
    e) Sus alteraciones se han relacionado con diversas enfermedades
2. Las principales sustancias autoinductoras implicadas en el *quorum sensing* entre diferentes especies son:
    a) Autoinductores de tipo I (AHL [acil-homoserina-lactonas])
    b) Autoinductores de tipo II (DPD [dihidroxipentadiona])
    c) Oligopéptidos
    d) Ninguno de los anteriores
    e) Cualquiera de los anteriores
3. La molécula CR2 (receptor del complemento de tipo 2) es el receptor celular de:
    a) *Leishmania* spp.
    b) *Plasmodium vivax*
    c) VIH
    d) Virus de Epstein-Barr
    e) Rinovirus
4. La toxina colérica es un ejemplo típico de exotoxina:
    a) Tipo A-B
    b) Citolisina
    c) Enzimática
    d) Moduladora directa de segundos mensajeros
    e) Ninguna de las anteriores
5. La vía de diseminación característica del virus del herpes simple es:
    a) Local
    b) Sanguínea
    c) Linfática
    d) Neural
    e) Canalicular
6. Las defensinas son moléculas con actividad antibacteriana que se localizan en:
    a) Líquido cefalorraquídeo
    b) Sangre
    c) Serosas
    d) Mucosas
    e) Ninguna de las anteriores

7. No es una molécula soluble capaz de reconocer PAMP *(pathogen-associated molecular patterns):*
    a) Lisozima
    b) Lactoferrina
    c) Proteína C reactiva
    d) IFN-α
    e) *Mannose-binding lectin* (MBL)
8. El efecto principal de la activación de TLR3 *(toll-like receptor type 3)* es:
    a) Síntesis de selectina
    b) Síntesis de citocinas proinflamatorias
    c) Expresión de moléculas coestimulantes
    d) Síntesis de interferones antivirales
    e) Síntesis de quimiocinas
9. En lo que respecta a los linfocitos de la inmunidad innata:
    a) Son capaces de realizar funciones efectoras sin necesidad de expansión clonal ni diferenciación
    b) Hay tres subgrupos principales de células linfocíticas innatas, que se distinguen por las citocinas que producen y por la existencia de sus requerimientos transcripcionales
    c) Sus funciones más importantes son la formación de órganos linfoides secundarios intestinales, la homeostasis en el tracto digestivo, el tracto respiratorio y la piel
    d) Todas las anteriores son correctas
    e) Ninguna de las anteriores es correcta
10. Un paciente con fiebre muy elevada y exantema, con un recuento de leucocitos normal debe sugerir:
    a) Infección bacteriana clásica
    b) Infección por rickettsiales
    c) Infección fúngica
    d) Infección por helmintos
    e) Infección viral

Respuestas

1. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: el conjunto de microorganismos (bacterias, hongos, arqueas, virus y parásitos) que reside en el ser humano se denomina microbiota (término que debe sustituir al de «flora endógena»). La composición de la microbiota depende de las diferentes localizaciones anatómicas (siendo cuantitativamente la más importante la digestiva y aumentando desde 10^2 UFC/g en esófago a 10^{12} UFC/g en intestino grueso), la edad, los factores fisiológicos (p. ej., ciclo menstrual en la microbiota vaginal), las situaciones patológicas (p. ej., obesidad) o el empleo de

fármacos (p. ej., antimicrobianos). La microbiota puede establecer con el ser humano una relación comensal (p. ej., en la piel) o simbiótica (p. ej., en el intestino, siendo sus funciones la prevención de colonización por otros microorganismos, la digestión de nutrientes, la síntesis de vitamina K o la estimulación del sistema inmune). Las modificaciones de la microbiota se han relacionado con múltiples enfermedades, aunque son necesarios estudios más precisos para evaluar el significado biológico.

2. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: el *quorum sensing* consiste en la producción de sustancias autoinductoras que son liberadas por bacterias u hongos y que modulan el crecimiento bacteriano, así como otras funciones (p. ej., adquisición de nutrientes, motilidad o formación de biocapas). Las principales sustancias autoinductoras son de tres tipos: 1) autoinductores de tipo I (AHL [acil-homoserina-lactonas]), encargados de la comunicación entre bacterias gramnegativas de la misma especie; 2) oligopéptidos, responsables de la comunicación entre bacterias grampositivas de la misma especie, y 3) autoinductores de tipo II (DPD [dihidroxipentanodiona]), responsables de la comunicación entre microorganismos de diferentes especies.

3. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: muchas moléculas de membrana, principalmente relacionadas con la inmunidad, actúan como receptores de microorganismos. Así, por ejemplo, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se une a la molécula CD4, el virus de Epstein-Barr al receptor del complemento CR2 y los rinovirus a la molécula ICAM *(intercellular adhesion molecule type 1).*

4. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: las exotoxinas ejercen acciones específicas y pueden actuar mediante cuatro mecanismos generales: 1) toxinas «A-B», que presentan dos componentes, uno de ellos cuya función es fijarse a la célula diana y el otro capaz de catalizar reacciones celulares; son ejemplos de este tipo las toxinas diftérica, colérica y tetánica; 2) citolisinas, que destruyen la membrana plasmática (p. ej., la estreptolisina O); 3) toxinas que actúan a través de segundos mensajeros (p. ej., la enterotoxina estable al calor de *E. coli,* que activa la producción de GMPc), y 4) toxinas con actividad enzimática sobre el material extracelular (p. ej., hialuronidasa).

5. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: la vía neural tiene lugar a través de los espacios de Virchow-Robin y es empleada por algunos virus (p. ej., rabia, herpes simple).

6. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: en las mucosas (digestiva, respiratoria y genitourinaria), se localizan dos tipos de moléculas denominadas defensinas y catelicidinas que poseen actividad antimicrobiana. Ambas son sintetizadas por las células epiteliales (p. ej., células de Paneth) y por varios tipos de leucocitos. Su síntesis es modulada por diversas citocinas y por productos microbianos.

7. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: los principales receptores solubles de PAMP son la lisozima, la lactoferrina, las pentraxinas (p. ej., proteína C reactiva), las colectinas, las ficolinas y el sistema del complemento.

8. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: TLR3 es estimulado de forma selectiva por ARNdc y su principal efecto es la síntesis de interferones antivirales.

9. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: los linfocitos de la inmunidad innata son un conjunto de células, derivadas de un precursor común de la médula ósea identificable por la expresión del factor de transcripción Id2. Una importante diferencia con los linfocitos del sistema inmunitario adaptativo es que son capaces de realizar funciones efectoras sin necesidad de expansión clonal ni diferenciación. Hay tres subgrupos principales de células linfocíticas innatas, que se distinguen por las citocinas que producen y por la existencia de sus requerimientos transcripcionales. Las funciones más importantes de los linfocitos de inmunidad innata son la formación de órganos linfoides secundarios intestinales, la homeostasis en el tracto digestivo, el tracto respiratorio y la piel. En este sentido, se han observado alteraciones de los LII en la enfermedad de Crohn, el asma y la psoriasis.

10. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: este patrón es muy característico de las infecciones por rickettsiales.

CAPÍTULO 7

Factores endógenos de la enfermedad (I)

Principios generales de genética. Exploración

En la aparición de enfermedades intervienen, además de los agentes externos estudiados en los capítulos anteriores, factores endógenos o propios del individuo. Los factores endógenos derivan, en último término, de la información genética contenida en los ácidos nucleicos. La alteración del material genético puede ser responsable directamente del desarrollo de la enfermedad o precisar de factores exógenos para que aparezca. En este sentido resulta útil recordar dos términos ampliamente utilizados: fenotipo y genotipo. El *fenotipo* incluye las características externas de una estructura biológica (célula, tejido, órgano o individuo), mientras que el término *genotipo* indica la información genética presente.

En este capítulo recordaremos inicialmente las bases estructurales y funcionales del material genético y, posteriormente, los métodos que permiten su exploración en la práctica clínica.

Bases estructurales de la herencia

En el siglo pasado, y debido al avance en las técnicas de microscopia y a los estudios de genética molecular, se ha avanzado notablemente en el conocimiento de la localización de la información genética. Así, dentro de la célula se localiza principalmente en el núcleo durante la interfase y en los cromosomas durante la división celular. También existe información genética, con una contribución menor, pero esencial, en las mitocondrias (v. más adelante). Dentro del núcleo o en los cromosomas, la información genética se encuentra en la cromatina y, específicamente, en las moléculas de ácido desoxirribonucleico (ADN). Finalmente, no todas las secuencias de ADN son portadoras de información hereditaria, localizándose esta en los genes.

Ciclo celular

El ciclo celular es un conjunto ordenado de procesos que culmina con el crecimiento de la célula y su división en dos células hijas (fig. 7-1). Incluye dos períodos: la división celular (por mitosis o meiosis, denominada *fase M*) y el período interfásico, comprendido entre dos divisiones. La interfase está, a su vez, constituida por tres períodos: *fase G1,* de crecimiento, en la que se sintetiza nuevo material citoplásmico, sobre todo ácido ribonucleico (ARN) y proteínas; *fase S,* en la que tiene lugar la duplicación de la mayor parte del ADN, y *fase G2,* en la que finaliza la duplicación de material genético (p. ej., cromosomas sexuales) y se reparan los errores de la fase anterior.

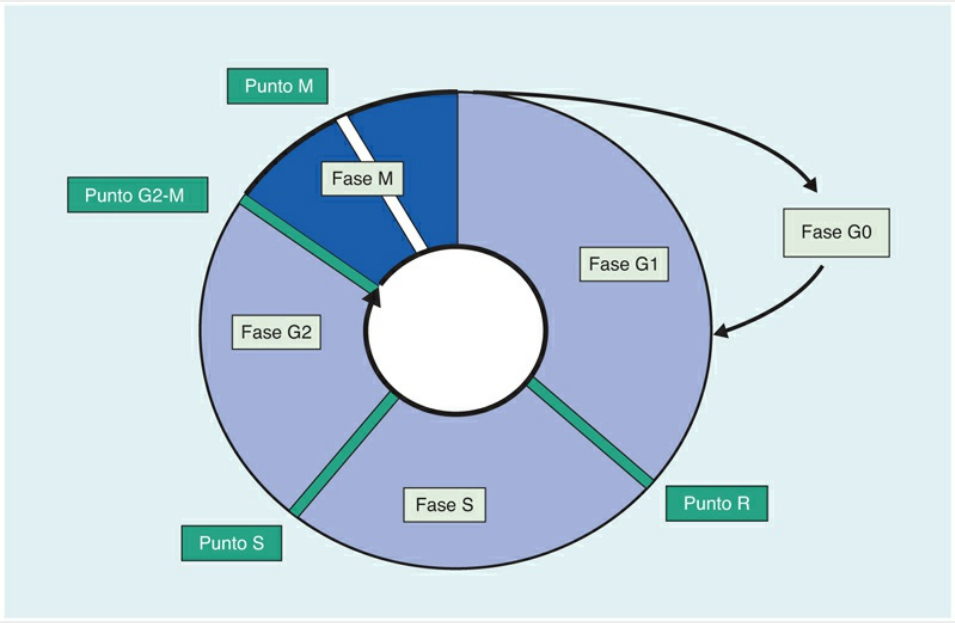


FIGURA 7-1 Ciclo celular.

En condiciones normales, el ciclo celular es un proceso muy regulado, en el que existen tres puntos esenciales de control *(check points)* en los cuales se produce una comprobación de las condiciones adecuadas para su progresión. Los momentos principales de evaluación son el punto R (al final de la fase G1), el punto S (al final de la fase S), el punto G2-M (antes de la entrada en la mitosis) y el punto M (entre metafase y anafase). En el *punto R,* el más importante, las comprobaciones que la célula efectúa se refieren a la masa celular y a las condiciones ambientales (p. ej., nutrientes, sales, temperatura, factores de crecimiento). En el *punto S* se comprueba si todos los cromosomas se han duplicado completamente y si solo lo han hecho una vez. En el *punto G2-M* se evalúa de nuevo si la masa celular es adecuada y si existen alteraciones del ADN sin reparar. Finalmente, en el *punto M* se comprueba si todos los cromosomas están alineados en el huso acromático. El control en estos puntos es complejo y se efectúa por la interacción de varios tipos de proteínas. Entre ellas se encuentran las ciclinas (D y E en el punto R, A y B en el punto G2-M), las cinasas dependientes de ciclinas *(cdk [cyclin dependent kinases]),* las enzimas que modifican las *cdk* (fosforilándolas o desfosforilándolas), los inhibidores de las *cdk* y otras proteínas (p. ej., la proteína del retinoblastoma o la p53). Las modificaciones de todas ellas por alteraciones hereditarias o adquiridas pueden incrementar o bloquear la proliferación celular (v. caps. 9 y 15).

La duración de las etapas descritas es bastante constante en tres fases: fase S (6-8 h), fase G2 (3-4 h) y fase M (1 h). Sin embargo, la fase G1 es la que presenta una mayor variabilidad en su duración dependiendo del tipo celular. Atendiendo a las características de esta fase, las células se pueden clasificar en varios tipos: *a) intermitóticas,* como las células de los folículos pilosos, las células germinales, los epitelios o las células hematopoyéticas, que nacen de una división y rápidamente entran en otra; *b)* las células *posmitóticas reversibles* (p. ej., los parénquimas), que nacen de una mitosis y pasan a una fase quiescente (G0) en la que no se dividen, excepto en condiciones excepcionales, y *c) posmitóticas irreversibles,* como las neuronas o las células del músculo estriado, que pasan a una fase G0 y no vuelven a entrar en mitosis. Desde el punto de vista práctico, el conocimiento de esta clasificación permite entender algunos fenómenos patogénicos. Así, es lógico que no existan neoplasias derivadas de neuronas ni de células del músculo estriado (las neoplasias del sistema nervioso derivan de células de la glía o de neuroblastos; los rabdomiosarcomas derivan de células mesenquimales indiferenciadas). Por otro lado, los efectos de las radiaciones o de la quimioterapia antineoplásica serán más evidentes sobre las células intermitóticas (alopecia, infertilidad, lesiones de mucosas y pancitopenia) (v. cap. 4).

Núcleo celular

El núcleo es una estructura que define a las células eucarióticas y las distingue de los organismos procarióticos (p. ej., las bacterias). Únicamente es posible su observación durante la interfase, desapareciendo como tal durante la división celular. Los componentes fundamentales del núcleo son la membrana nuclear, la lámina nuclear, los nucléolos y la cromatina (fig. 7-2). La *membrana nuclear*, que separa el núcleo del citoplasma, posee varios orificios (poros nucleares) que permiten el intercambio de sustancias. En el interior de la membrana nuclear se encuentra la *lámina nuclear* o nucleolema, formada por tres tipos de proteínas: laminas A, B y C, con una estructura similar a los filamentos intermedios del citoplasma. Esta estructura proporciona estabilidad mecánica al núcleo, en la organización tridimensional del núcleo interfásico y en los procesos de división celular. Las alteraciones genéticas de estas proteínas se denominan *laminopatías* y cursan con diferentes alteraciones como distrofia muscular (tipo Emery), progeria (tipo Hutchinson), neuropatía periférica (p. ej., Charcot-Marie-Tooth de tipo 2a) y lipodistrofias (tipo Dunnigan). Los *nucléolos* conceptualmente corresponden a ARN en período de maduración, por lo que su observación indica actividad metabólica celular. La *cromatina* es el principal constituyente del núcleo y recibe esta denominación por su capacidad para fijar diferentes colorantes orgánicos. Atendiendo a su morfología, se distinguen dos tipos: eucromatina (o cromatina laxa) y heterocromatina (cromatina densa). Las zonas de eucromatina corresponden a zonas activas del genoma, mientras que la heterocromatina es inactiva. Existen dos tipos de heterocromatina: constitutiva (similar en todos los individuos de una especie) y facultativa (variable en los individuos de una especie). En la práctica, la heterocromatina facultativa corresponde a todos los cromosomas X de un individuo, excepto uno (cromatina sexual o corpúsculo de Barr).

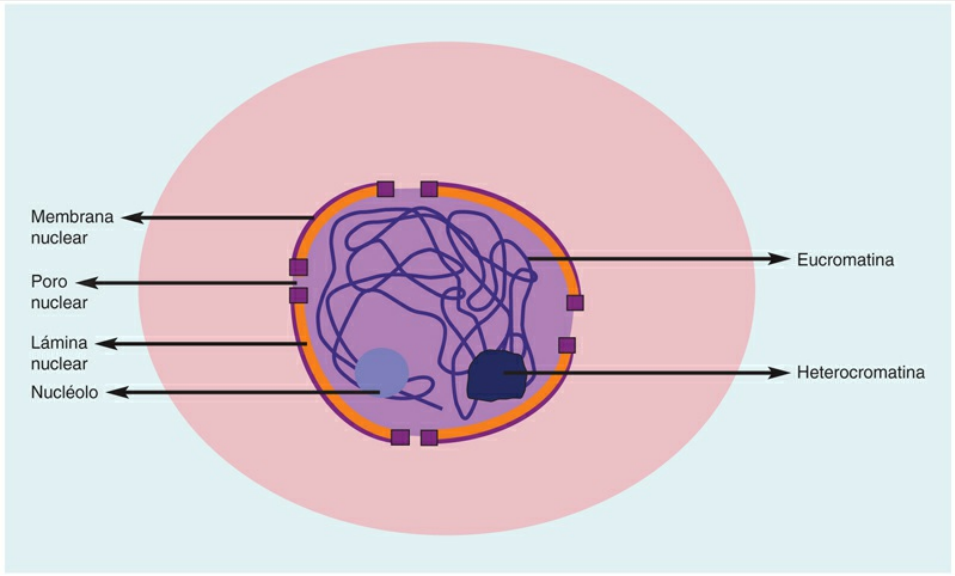


FIGURA 7-2 Estructura esquemática del núcleo celular.

Cromosomas y división celular

Durante la división celular, suceden tres fenómenos importantes: *a)* desaparecen la membrana nuclear y los nucléolos; *b)* se estructura el aparato mitótico (centríolos y huso acromático), y *c)* la cromatina comienza un proceso de enrollamiento que culmina en la formación de unas estructuras visibles mediante microscopia óptica denominadas cromosomas.

Los *cromosomas,* por lo tanto, corresponden a la condensación de la cromatina y poseen varios datos de interés. Así, su *estructura* es variable dependiendo de la fase de la división celular (fig. 7-3). De esta forma, los cromosomas durante la profase o la metafase de la mitosis están formados por dos hebras de ADN (cromátidas), ya que el material genético se ha duplicado durante la fase S. Sin embargo, los cromosomas anafásicos de la mitosis están formados únicamente por una hebra de ADN. Por ello, es incorrecta la denominación de cromosoma sin precisar la fase de estudio o el tipo de división celular. El *número* de cromosomas de cada especie es constante. En el ser humano, al poseer una reproducción sexual, este número es par (dotación cromosómica diploide), denominándose a cada componente del par cromosoma homólogo. La dotación genética del ser humano está formada por 46 cromosomas (23 pares), donde cada uno de los de cada par es heredado de cada progenitor. De los 23 pares, 22 están relacionados con la información somática (autosomas) y un par con la información relativa al sexo (gonosomas). El varón normal posee un cromosoma X y un cromosoma Y, mientras que la mujer normal posee dos cromosomas X. Es tradicional la referencia a la ubicación de un determinado gen en un cromosoma concreto, ya que es el momento en el que la «organización» del material genético es mayor. Sin embargo, debemos recordar que, específicamente en los cromosomas, la actividad funcional de los genes es nula. La *morfología* de los cromosomas permite distinguir varios elementos: centrómero, brazos, telómeros y constricciones secundarias. El centrómero (también denominado constricción primaria o cinetocoro) sirve para la unión de los cromosomas al huso acromático. Los brazos son los fragmentos en los que queda dividido el cromosoma por el centrómero. Atendiendo a su longitud relativa, se distinguen dos brazos: corto o «p» y largo o «q». Los telómeros son los extremos longitudinales de los cromosomas, que mantienen la estabilidad de los mismos. Finalmente, en algunos cromosomas aparecen constricciones secundarias, delimitando una región denominada *satélite.* En estas regiones se encuentra el ADN que codifica la síntesis de ARNr (ribosómico), por lo que también se denominan *organizadores nucleolares* (NOR *[nucleolar organizing region]*). El tamaño relativo de ambos brazos permite una clasificación morfológica de los cromosomas (fig. 7-4). Así, si ambos brazos son de igual tamaño, el cromosoma se denomina *metacéntrico;* si existe una ligera diferencia entre los brazos, el cromosoma es *submetacéntrico;* si el brazo corto

es muy pequeño, pero visible, se denomina *acrocéntrico*, y, finalmente, si el brazo corto no es visible, el cromosoma se denomina *telocéntrico*.

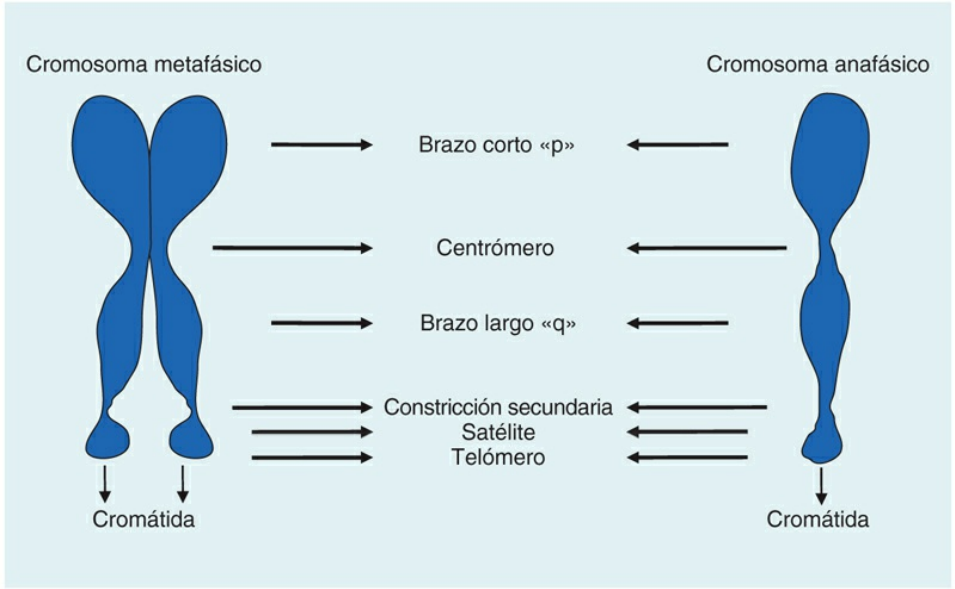


FIGURA 7-3 Características morfológicas de un cromosoma.

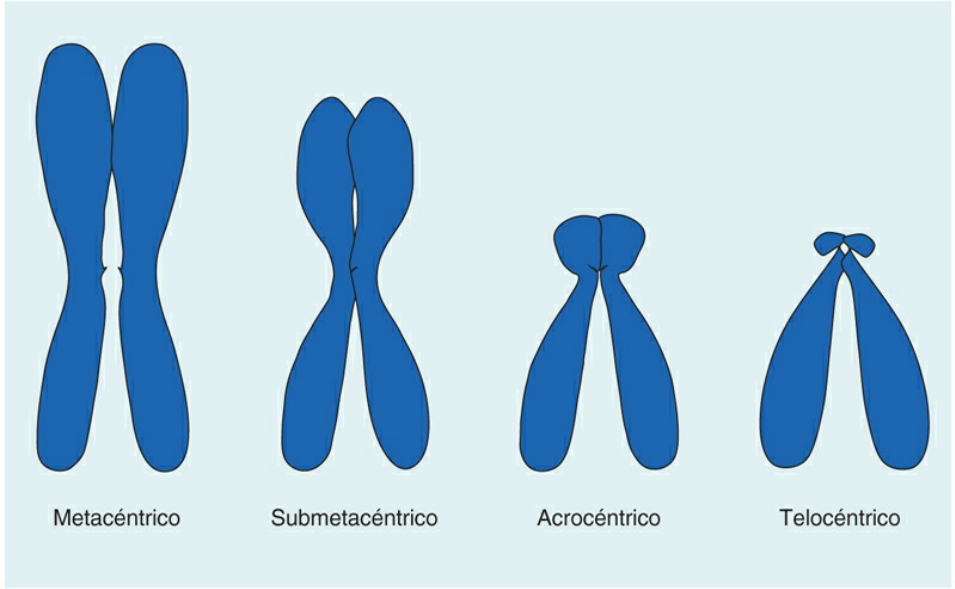


FIGURA 7-4 Tipos de cromosomas (metafásicos).

La división celular adopta dos formas diferentes: mitosis y meiosis, que cumplen objetivos diferentes para la adecuada supervivencia de la especie.

La *mitosis* es el proceso por el cual se dividen las células somáticas. En síntesis, es un proceso biológico por el cual de una célula somática («célula madre») se generan dos células («hijas») con una dotación genética idéntica entre sí e idéntica a la de la célula madre. La mitosis es responsable del

crecimiento de los tejidos hasta alcanzar el desarrollo adulto y de la reparación de las lesiones (siempre que sea posible). Desde un punto de vista funcional, precisa de la duplicación previa del material genético (fase S) y la corrección de los errores cometidos (fase G2). Durante la mitosis inicialmente se separa el material nuclear (cariocinesis) y posteriormente tiene lugar la división del citoplasma (citocinesis). La cariocinesis incluye cuatro fases: profase (en la que se produce la desintegración nuclear y se inicia la formación de cromosomas), metafase (donde la condensación es máxima, y en el ecuador celular se disponen los 46 cromosomas constituidos por dos cromátidas idénticas unidas al huso acromático), anafase (en la que cada una de las cromátidas de los 46 cromosomas se dirige a los polos nucleares) y telofase (en la que se invierten los procesos de la profase).

La *meiosis* es otra forma de división celular propia de las células germinales (espermatogonias y ovogonias). La finalidad de este proceso es doble: *a)* reducir la dotación genética a la mitad, y *b)* aumentar la variabilidad de la especie. El primer objetivo de la meiosis es el mantenimiento de la constancia del material genético, ya que en las especies con reproducción sexual se produce la fusión de los gametos masculinos y femeninos, de tal forma que se duplicaría el material genético en cada generación. Por ello, en la meiosis, partiendo de una célula diploide (un par de cromosomas homólogos) se producen gametos con una dotación haploide (un cromosoma de cada par). La segunda finalidad de la meiosis consiste en incrementar la variabilidad genética de la especie y, por lo tanto, facilitar la adaptación al ambiente externo. Este aspecto se debe a dos fenómenos diferentes: los mecanismos de sobrecruzamiento *(crossing over)* y la distribución al azar de los cromosomas homólogos.

La meiosis consta de dos mitosis consecutivas que presentan algunas diferencias con la mitosis clásica. Previamente a la meiosis, tiene lugar la duplicación del material genético. En la *primera división meiótica* se distinguen las cuatro fases enunciadas previamente: profase, metafase, anafase y telofase. La profase de la primera división meiótica es muy larga, debido a que en ella tiene lugar el sobrecruzamiento de la información genética entre cromosomas homólogos. En esta profase se distinguen cinco períodos denominados leptoteno, cigoteno, paquiteno, diploteno y diacinesis. En el leptoteno se inicia la condensación de la cromatina y se forman cromosomas de apariencia laxa. En el cigoteno tiene lugar el apareamiento entre cromátidas de cromosomas homólogos. Como cada cromosoma está constituido por dos cromátidas, al conjunto de estas estructuras se lo denomina *tétrada,* la cual se ve favorecida por la unión de unas estructuras especiales denominadas complejos sinaptinémicos (fig. 7-5). En el paquiteno tiene lugar el intercambio de material genético entre cromátidas de cromosomas homólogos, involucrando dentro de cada meiosis a diferentes cromosomas y dentro de cada cromosoma a diferentes porciones. En el diploteno se inicia la separación de los bivalentes, que en las zonas de entrecruzamiento permanecen unidos formando quiasmas. En la diacinesis se

produce la separación final de los bivalentes y los quiasmas desaparecen. En la metafase de la primera división meiótica se produce la máxima condensación cromosómica. La anafase de la primera división meiótica es muy especial, ya que se produce la separación de los cromosomas homólogos (a diferencia de la meiosis, en la que lo que se separan son las cromátidas). Cada uno de los pares de cromosomas (formados por dos cromátidas) viaja a un polo celular, donde la distribución se realiza al azar. En la telofase se produce la desespiralización de la cromatina. La segunda división meiótica es similar a una mitosis normal (aunque sin duplicación previa del material genético), aunque las dos cromátidas se separan en la anafase. La consecuencia final será la formación de cuatro células haploides (con la mitad de material genético).

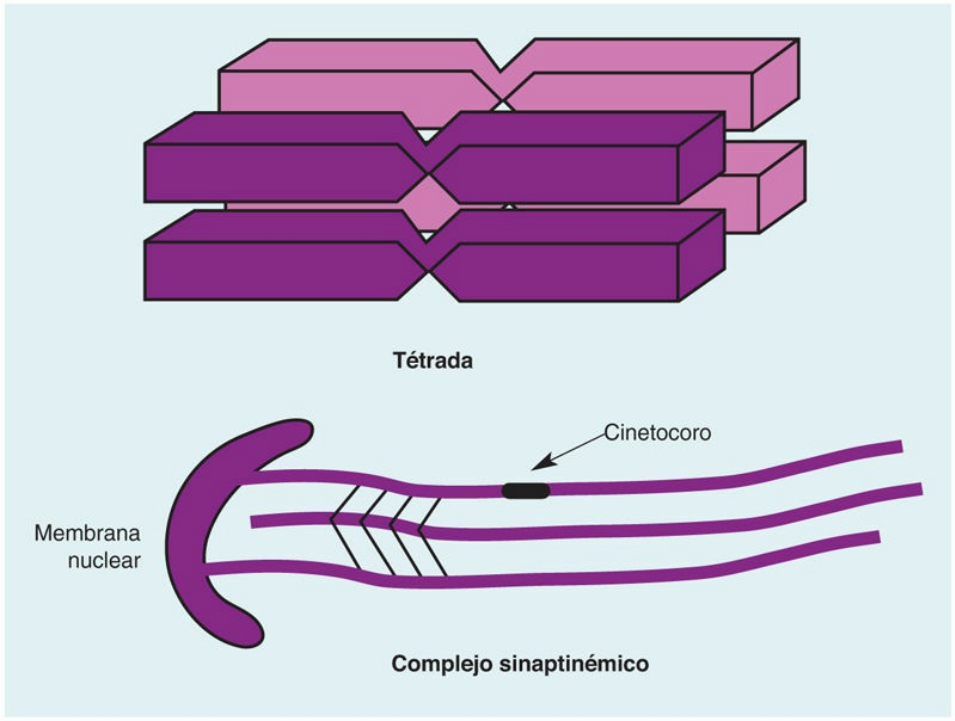


FIGURA 7-5 Elementos característicos de la meiosis.

Los fenómenos de la meiosis permiten entender dos aspectos: la transmisión de la información genética en forma de «bloques», debido a que los genes se encuentran físicamente unidos en los cromosomas. En este sentido, a la información procedente de cada progenitor se la denomina *haplotipo*. Por otro lado, debido a la aparición de sobrecruzamiento y su realización al azar, las uniones entre genes próximos se rompen, de tal forma que, desde un punto de vista poblacional, la frecuencia con la que dos genes concretos de locus próximos se encuentren juntos es similar (equilibrio del «linkaje»).

Cromatina

El hecho de que en la división celular desaparezcan la membrana nuclear y los nucléolos y de que la cromatina forme los cromosomas es una prueba suficiente de que en ella se encuentra el material genético. Cuando se produce el desenrollamiento máximo de la cromatina, se observa que está formada por una fibra de ADN que gira en torno a unas condensaciones denominadas nucleosomas (fig. 7-6). Estos nucleosomas están formados por histonas (proteínas básicas), en los que se distingue un núcleo (constituido por ocho subunidades de histonas H_{2A}, H_{2B}, H_3, H_4) y un espaciador (formado por H_1). Además de las histonas, en los cromosomas existen otras proteínas como la topoisomerasa II, encargada de la unión de la cromatina al armazón proteico y responsable del grado de enrollamiento de esta molécula.

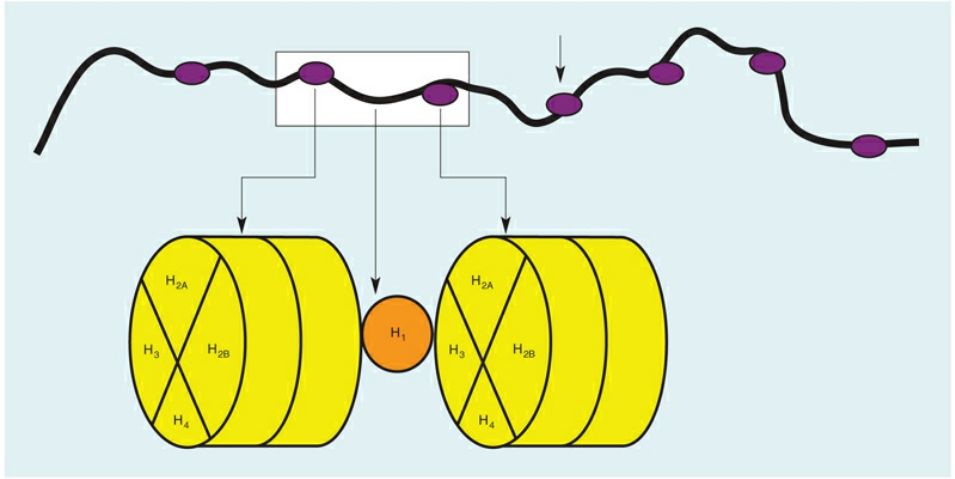


FIGURA 7-6 Estructura de la cromatina.

Ácido desoxirribonucleico (ADN)

El ADN es una doble hélice dextrógira compuesta por polinucleótidos unidos por enlaces fosfato (fig. 7-7). Cada uno de los nucleótidos está formado por un azúcar (desoxirribosa), una molécula de fosfato y una base nitrogenada. Las cuatro bases presentes en el ADN son dos púricas (adenina y guanina) y dos pirimidínicas (citosina y timina). Los enlaces fosfato se establecen entre los carbonos fosfato 3′ y 5′ de los azúcares adyacentes, y las bases nitrogenadas ocupan el interior de la doble hélice. Ambas hebras permanecen unidas por enlaces de hidrógeno (más débiles) que se establecen, por razones estéricas, entre las moléculas de adenina y timina, por un lado, y entre las moléculas de citosina y guanina, por otro. Por convención internacional, siempre se coloca en la porción superior la hebra codificadora (sentido 5′ a 3′) y en la parte inferior a la hebra plantilla o molde (*template*, en nomenclatura anglosajona), que servirá de molde para la

transcripción (fig. 7-8). La ordenación de los nucleótidos no es al azar, sino que constituye un código (el código genético) mediante el cual la información del ADN se transcribe a ARN y posteriormente se traduce a aminoácidos que forman las proteínas. El código genético posee varias características de interés: *a)* la información está formada por tripletes de nucleótidos, cada triplete se denomina codón; *b)* posee holgura, en el sentido de que varios tripletes codifican un mismo aminoácido; *c)* es generalizado, pero no universal (p. ej., en el ADN mitocondrial, el codón UGA es leído de diferente manera); *d)* posee secuencias iniciadoras, habitualmente AUG en eucariotas; *e)* posee secuencias finalizadoras, habitualmente UGA, UAG y UAA, y *f)* es un código sin «comas», es decir, no existen secuencias espaciadoras.

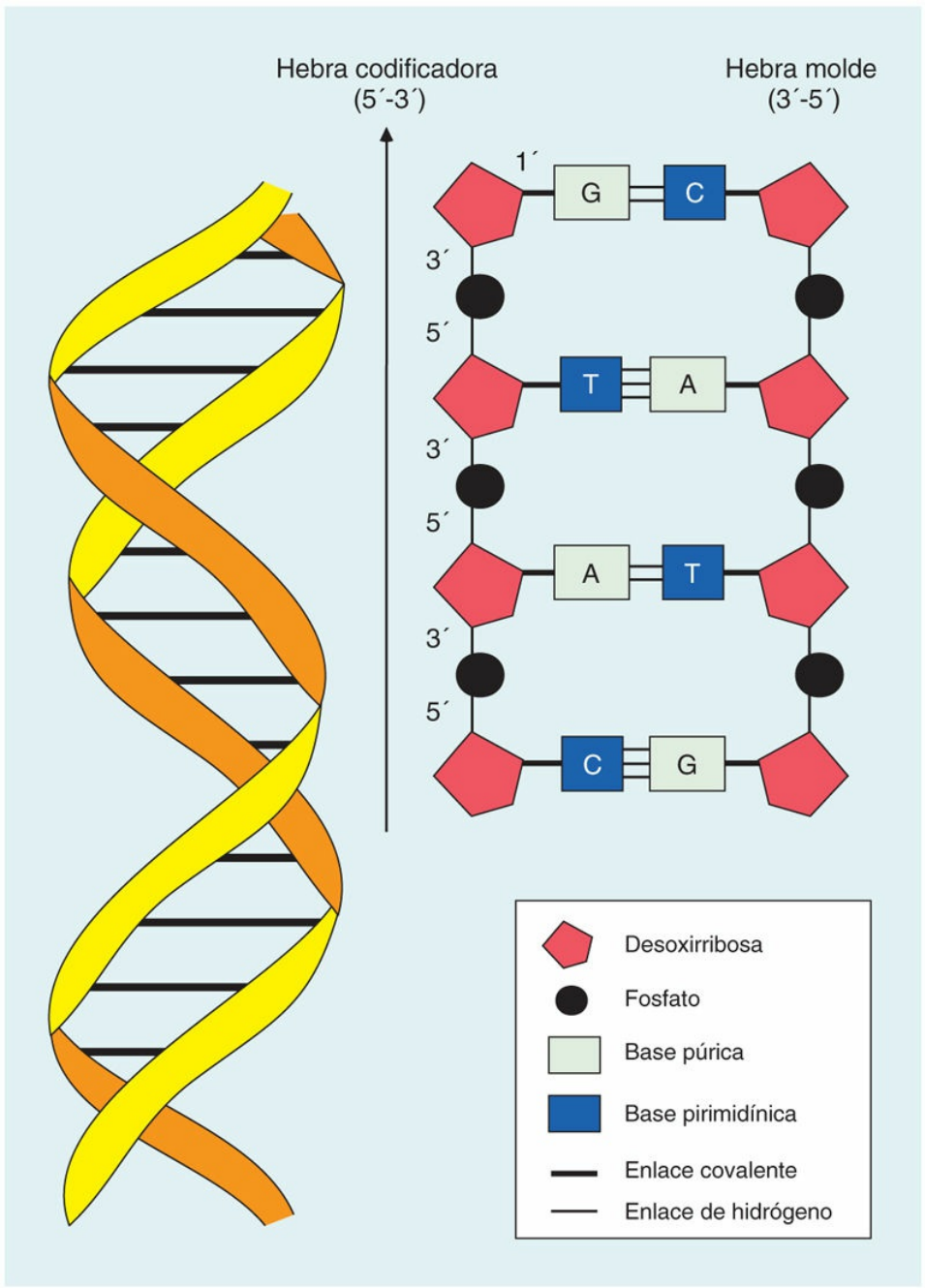


FIGURA 7-7 Estructura y morfología del ADN.

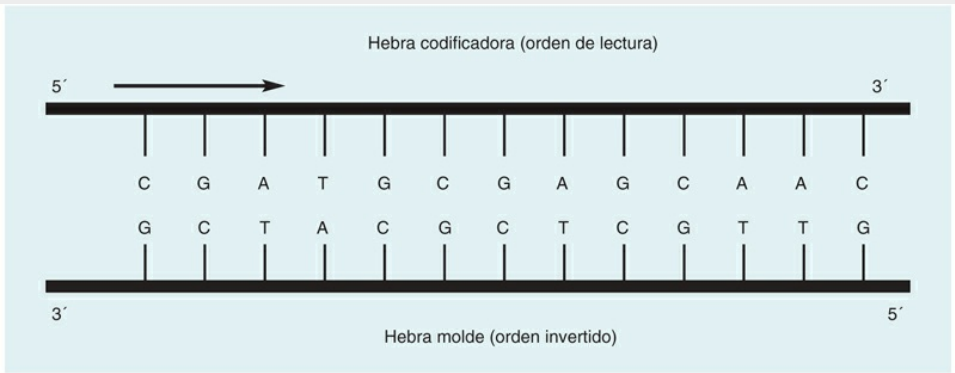


FIGURA 7-8 Convenciones de nomenclatura de un fragmento de ADN.

El conjunto del ADN de un individuo haploide se denomina *genoma* y está formado por varios tipos de secuencias (v. tabla e7-1): *a)* las menos abundantes (en torno al 1%) corresponden a secuencias no repetitivas, que aparecen una sola vez en el genoma, capaces de transcribir ARNm específico para la síntesis de proteínas concretas (genes); *b)* un segundo grupo, que comprende un 45% del genoma, corresponde a transposones (mal llamados genes saltarines). Estos elementos genéticos móviles son secuencias de ADN que pueden moverse de manera autosuficiente a diferentes partes del genoma de una célula. Existen dos grandes tipos que difieren en su mecanismo de transposición: los de tipo I (retrotransposones), los más abundantes, que inicialmente se transcriben y posteriormente la transcriptasa inversa genera una copia de ADN que se inserta en el genoma, y los de tipo II (o transposones DNA), que emplean una enzima concreta denominada transposasa, responsable del mecanismo de «cortar y pegar». Existen diferentes subtipos (v. tabla e7-1) de los transposones de tipo I, siendo los más importantes y dotados de actividad los poli (A) transposones, en concreto los de la familia LINE-1 *(long interspersed element 1)* y los de la familia SINE *(short interspersed element)*, especialmente los portadores de la secuencia *Alu*. Otros de menor importancia son los LTR *(long terminal repeat)* o retrovirus endógenos humanos. Y *c)* finalmente, el resto del genoma corresponde a otras secuencias que se transcriben, pero no se traducen (ARN ribosómico y ARN de transferencia), y otras de función desconocida.

Tabla e7-1

Tipos de secuencias en el genoma humano

	Tipo	Subtipo	Porcentaje del genoma	
Genes				1%
Transposones	Tipo I: Retrotransposones	Familia poli (A): • LINE-1 *(long interspersed element 1)*	21%	43%
		• SINE *(short interspersed element)*	11%	
		Familia LTR *(long terminal repeat)*	8%	
	Tipo II: ADN transposones		3%	
Otras secuencias	Síntesis de ARNr Síntesis de ARNt Síntesis de ARNi Otras funciones			56%

Genes, seudogenes, locus y alelos

No existe una definición unánimemente aceptada de gen, ya que este término se ha utilizado con diferentes significados desde su denominación inicial hasta la actualidad. En el momento actual, la mayor parte de las definiciones indican que es aquel fragmento de ADN capaz de ser transcrito a ARN y, en la mayor parte de los casos, traducido a un polipéptido. En su forma más clásica, la estructura de un gen que codifica un polipéptido concreto está formada por varios elementos (fig. 7-9). La *región promotora* se encuentra localizada en la región 5′ y contiene algunos elementos estructurales («cajas» TATA y CAAT) que permiten la unión de la ARN polimerasa precisa para el inicio de la transcripción. Inmediatamente después se encuentran secuencias iniciadoras de la transcripción (AUG) y dos tipos de elementos: los exones y los intrones, en número variable dependiendo del tipo de proteína. Los exones son secuencias que se transcriben y posteriormente se traducen, mientras que los intrones son secuencias que se transcriben y desaparecen durante la maduración del ARN. En el extremo 3′ del gen existe una señal de poliadenilación y, finalmente, una secuencia de terminación. En posición muy variable (anterior o posterior, e incluso en otro cromosoma), existen secuencias intensificadoras *(enhancers)* que incrementan la expresión de un determinado gen.

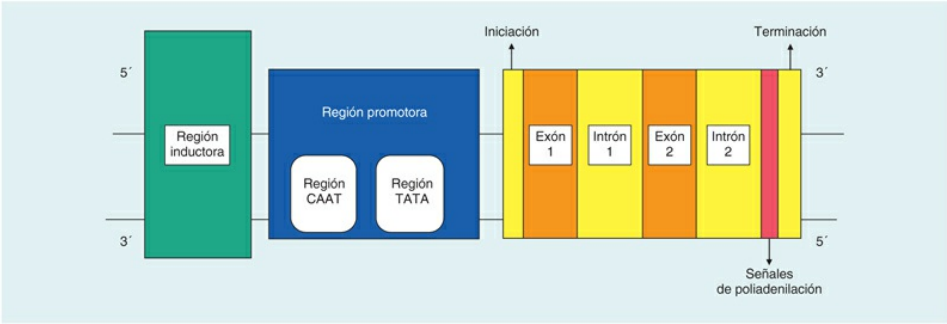


FIGURA 7-9 Estructura de un gen típico.

La presencia de intrones es característica de los genes de eucariotas. Sin embargo, se han detectado en mamíferos (incluyendo seres humanos) secuencias de ADN similares a las de genes concretos, pero en las cuales no existen intrones. Estas secuencias no son funcionales (seudogenes o ψ) y se especula que proceden de retrotranscripciones a partir de ARN mensajero maduro.

El lugar del genoma en el que se encuentra localizado un gen se denomina *locus* (también en plural). Como el ser humano es diploide, cada persona poseerá para cada polipéptido dos locus heredados de cada uno de sus progenitores. Estudiando un locus concreto en toda la población podremos encontrar dos situaciones diferentes: que en todos los individuos esté ocupado por una única forma del gen o que existan dos o más formas del

gen. Evidentemente, el polipéptido o la proteína cumplirán el mismo tipo de función, aunque en el segundo caso existirán diferencias más o menos importantes en la forma de desempeñarla. A modo de ejemplo, el locus de la transferrina únicamente está ocupado por una sola forma del gen, mientras que el locus de cada una de las proteínas del sistema mayor de histocompatibilidad (p. ej., HLA-A) puede estar ocupado por varias formas del gen. A las distintas «variantes» de un mismo gen o, en términos más precisos, a las distintas formas mutacionales de un gen se les denomina *alelos*. Si aplicamos esta nomenclatura, un locus puede estar ocupado por un único tipo de alelo, por dos tipos de alelos o por múltiples tipos de alelos. Debemos recalcar que estos conceptos se aplican a la población, es decir, en cada individuo y en cada locus de cromosomas homólogos únicamente existe un único alelo. Si los dos alelos situados en los locus correspondientes de cromosomas homólogos son idénticos, el individuo es homocigoto para ese gen; si por el contrario los alelos son diferentes, hablaremos de individuo heterocigoto.

Bases funcionales de la herencia

La conservación, la transmisión y la expresión de la información genética constituyen la base de los denominados *dogmas de la genética molecular* (fig. 7-10). De esta forma, el ADN posee la capacidad de autorreplicarse, transcribirse a diversos tipos de ARN y traducirse a proteínas. En algunos virus (retrovirus), se ha descrito la capacidad de sintetizar ADN partiendo de una molécula de ARN (transcripción inversa). En la actualidad, se conoce que el proceso es más complejo (v. fig. e7-1).

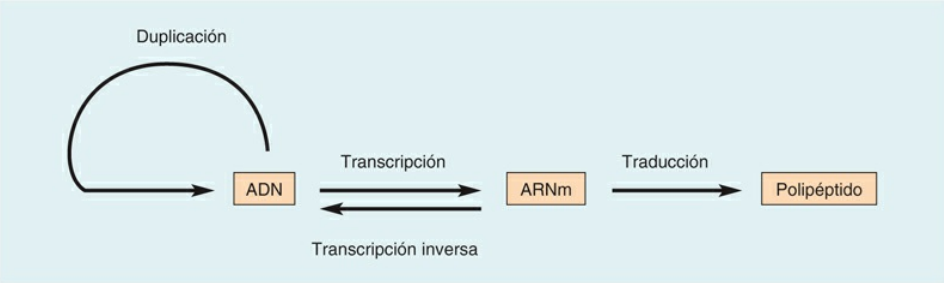


FIGURA 7-10 Dogmas de la genética molecular.

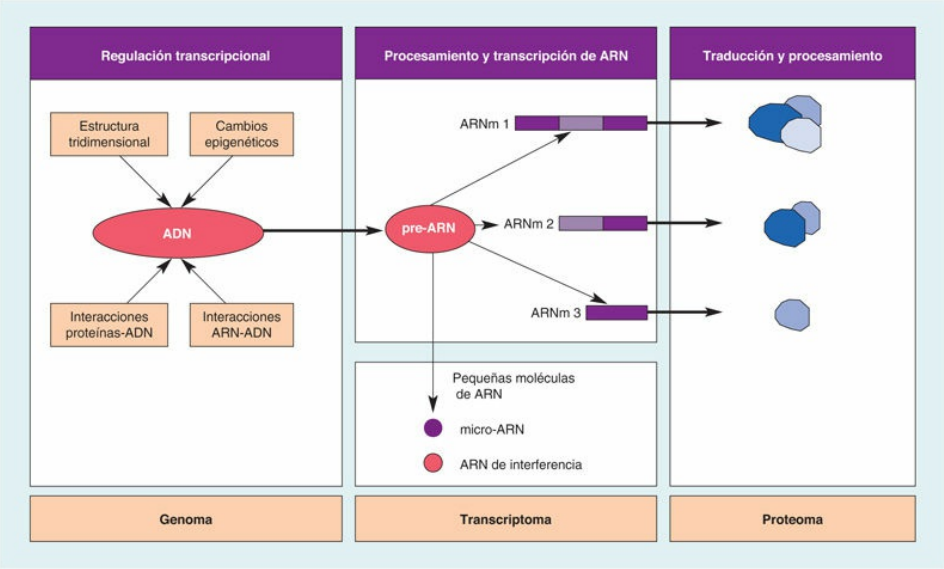


FIGURA E7-1 Nuevos paradigmas de la genética molecular.

Duplicación del ADN

La duplicación del ADN previa a la división de la célula permite el mantenimiento del material genético propio de una especie. La duplicación

del ADN en mamíferos presenta varias características de interés: *a) requiere la desespiralización previa,* lo que se consigue con enzimas de relajación y con la helicasa que separa en dos hebras la doble hélice; *b)* es de *tipo semiconservativo,* es decir, cada nueva cadena está formada por una hebra de ADN antiguo (que sirve como modelo) y una hebra de ADN nuevo; *c) es asincrónica,* en el sentido de que las porciones ricas en pares de bases G-C se duplican antes que las ricas en enlaces A-T; *d) es semidiscontinua,* de tal forma que mientras en una hebra se realiza de forma continua, en la otra se forman fragmentos cortos (piezas de Okazaki) que posteriormente se fusionan; *e) progresa* en ambas hebras, *en dirección 5'-3'*, y *f) requiere de varios sistemas enzimáticos* (primasa, ADN polimerasas, ribonucleasa H y ligasas) y de la presencia de sustratos (desoxirribonucleótidos).

Los *procesos elementales* de la duplicación son los siguientes:

- Desenrollamiento del ADN cromatínico (mediante enzimas de corte-cierre) y apertura de la doble hélice (mediante helicasas).
- Duplicación de la hebra codificadora (dirección 5′-3′). Inicialmente, la primasa sintetiza un ARN cebador para que, a continuación, mediante la α-polimerasa genere una hebra de ADN complementario. Una vez finalizada la duplicación, la ARNsa H hidroliza el fragmento de ARN cebador y se repara (probablemente gracias a la β-polimerasa) el pequeño fragmento. Finalmente, la ligasa sella los extremos.
- Duplicación de la hebra molde (dirección 3′-5′). Se produce de forma similar, pero discontinuamente. Así, gracias a la primasa y la α-polimerasa, se van formando varios fragmentos de ADN complementario (fragmentos de Okazaki). La β-polimerasa rellena los huecos entre fragmentos, se destruyen los ARN cebadores mediante la ARNsa H y se sella la hebra gracias a la ligasa.

Transcripción y modificaciones postranscripcionales

Se denomina *transcripción* al proceso mediante el cual la información genética contenida en el ADN se transmite a una molécula intermedia, el ARN. Existen tres tipos principales de ARN: mensajero (ARNm), ribosómico (ARNr) y de transferencia (ARNt). El *ARNm* es el menos abundante (3% del total del ARN celular) y su función es aportar la información genética en el ADN al citoplasma para la síntesis de proteínas específicas. El ADN que codifica ARNm se encuentra muy disperso en el genoma celular, y los genes que codifican este tipo de ARN poseen la estructura descrita previamente de intrones y exones. Como es evidente, existen al menos tantos tipos de ARNm como polipéptidos diferentes sintetizados. El *ARNr* es el más abundante (75-80% del total del ARN celular) y el responsable de la formación de los ribosomas. El ADN que codifica ARNr se encuentra en unas regiones

características del genoma denominadas *NOR* que, durante la división celular, se localizan en las regiones satélite de los cromosomas 13-15, 21 y 22. El *ARNt* es el responsable de aportar aminoácidos para la traducción proteica. El ADN que lo codifica se encuentra disperso en el genoma, aunque existen agrupaciones («cluster») en regiones concretas. Cada ARNt es específico para cada aminoácido, por lo que, al menos, existen 20 tipos de ARNt distintos.

La *transcripción* presenta varias características de interés: *a)* reproduce la información contenida en el ADN mediante la complementariedad de bases nitrogenadas (aunque complementando la adenina con uracilo en lugar de timina); *b)* es un proceso asimétrico, es decir, solo se transcribe una hebra de ADN que es la hebra «molde» (3′-5′), de tal forma que el ARN sintetizado posee la misma secuencia que la hebra codificadora de ADN; *c)* requiere de enzimas específicas, las más importantes son las ARN polimerasas, de las que se han descrito en eucariontes tres tipos, a saber, tipo I (para ARNr), tipo II (para ARNm) y tipo III (para ARNt), y *d)* está regulada por múltiples tipos de proteínas que, atendiendo a su estructura de unión al ADN, se clasifican en cuatro, a saber, hélice-vuelta-hélice, «dedos de cinc», «cremalleras de leucina» y hélice-asa-hélice.

Todos los tipos de ARN deben sufrir *modificaciones postranscripcionales* para que sean totalmente funcionales. El *ARNm* transcrito inicialmente se denomina *ARNm precursor* o *ARN heterogéneo nuclear*. Para que se forme un ARNm funcional deben producirse los siguientes procesos (fig. 7-11): *a)* la formación de un gorro *(capping)* en el extremo 5′ por metilación de guanina; *b)* la eliminación de los intrones mediante formación de «lazos» con corte *(splicing)* y la unión de los diferentes exones, y *c)* la formación de una cola de poliadenina. El *ARNr* recién transcrito es de gran tamaño (45 s [*s* indica unidades Svedberg de sedimentación]) y, habitualmente, presenta un gran número de copias. Inicialmente se divide en dos fragmentos de 32 y 20 s, respectivamente, que, tras perder una pequeña porción, dan lugar a ARNr «maduro» de 28 y 18 s. La acumulación de ARNr en proceso de maduración constituye el nucléolo. La unión del fragmento de ARNr de 28 s con proteínas y una pequeña porción de ARNr de 5 s de origen extranucleolar constituirá las subunidades mayores de los ribosomas que emigrarán al citoplasma. Por otro lado, la unión del ARNr (18 s) y proteínas dará lugar a las subunidades menores de los ribosomas. Las modificaciones de los *ARNt* tienen menor interés práctico.

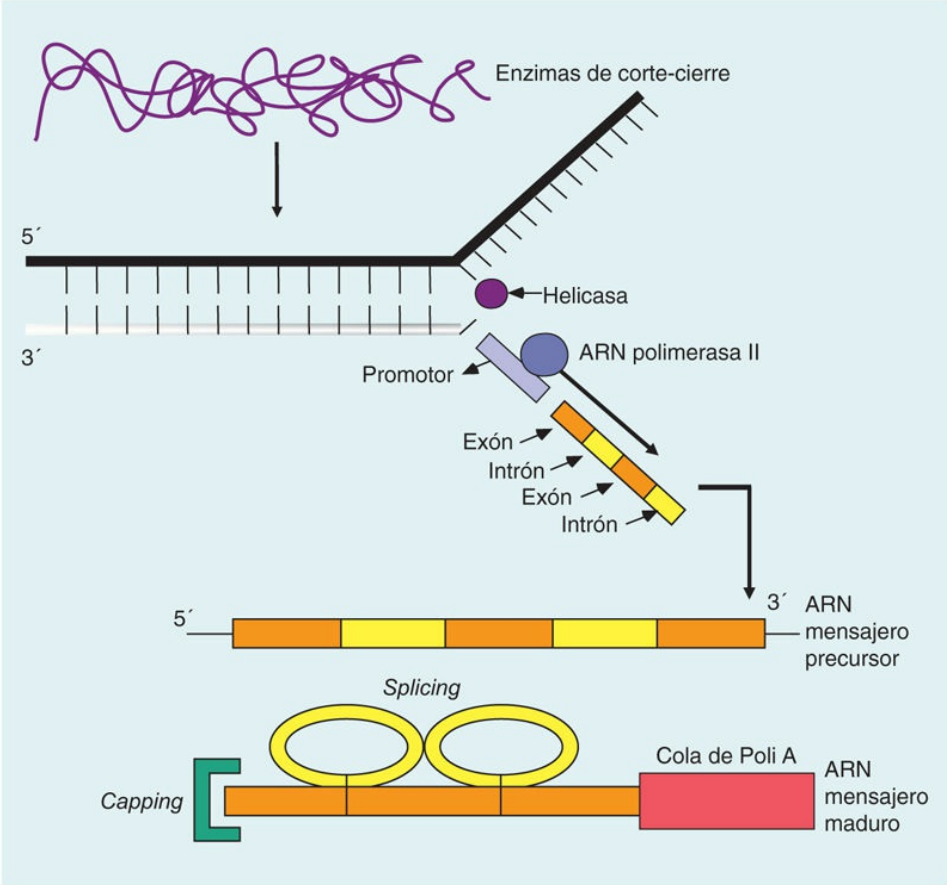


FIGURA 7-11 Transcripción y procesamiento del ARN mensajero.

Traducción y modificaciones postraduccionales

Se denomina *traducción* o *transducción* al proceso de conversión del mensaje genético (en forma de tripletes de nucleótidos) a secuencias ordenadas de aminoácidos que forman un polipéptido. Este proceso, que se realiza en el citoplasma celular, tiene su manifestación morfológica en la formación de polirribosomas (retículo endoplásmico rugoso). Para que se realice de forma adecuada, son precisos los tres tipos de ARN: *a)* ARNm, que aporta la información concreta para la síntesis proteica; *b)* ARNr, que constituye las dos subunidades ribosómicas (grande o «60 s» y pequeña o «40 s») y aporta el lugar preciso para la síntesis proteica (lugares «A» y «P»), y *c)* ARNt, que transporta aminoácidos activados para su unión según el orden prefijado.

Los polipéptidos sintetizados deben sufrir, en muchos casos, modificaciones postraduccionales para llegar a formar proteínas funcionales. Algunas modificaciones de interés son las siguientes: *a)* plegamientos para formar una adecuada estructura terciaria (en ocasiones mediada por proteínas denominadas *chaperones*); *b)* modificaciones de los aminoácidos (p. ej., hidroxilación en las cadenas de colágeno); *c)* proteólisis, o *d)* adición de cadenas de glúcidos.

Epigenética

La epigenética es el estudio de los mecanismos que regulan la expresión génica, produciendo cambios que pueden permanecer durante divisiones celulares sucesivas, incluso a través de generaciones. Estos mecanismos explican las diferencias entre individuos con idéntica carga genética (gemelos univitelinos) y se han relacionado con diferentes enfermedades. Los cambios epigenéticos pueden desencadenarse por múltiples factores exógenos (p. ej., temperatura, nutrición, tóxicos, etc.). Los principales cambios moleculares que pueden afectar a la expresión génica son: hipermetilación del promotor, pérdida de grupos metilo en el cuerpo del gen, modificación de histonas y microARN. La *metilación* es un proceso enzimático mediado por unas enzimas denominadas ADN metiltransferasas que introducen el grupo metilo en la molécula de citosina. El punto de acción más frecuente de actuación son las denominadas islas CpG constituidas por residuos de citosina y guanina localizadas en las regiones promotoras de los genes. Por ello, la hipermetilación llevará al silenciamiento génico. La *modificación de las histonas* puede tener lugar por varios mecanismos, siendo la acetilación el más frecuente. La acetilación de los residuos de lisina de las histonas lleva a la expresión génica, mientras que la desacetilación promueve su silenciamiento. Finalmente, los *ARN de interferencia,* principalmente los microARN (miARN), se unen a secuencias complementarias y degradan el ARNm, impidiendo así que se dé la traducción a proteínas.

Estructura y función del ADN mitocondrial

Es muy probable que las mitocondrias correspondan a organismos procariotas que establecieron una relación simbiótica con las células eucariotas. Una de las razones que sustentan esta afirmación es la detección de ADN en su interior, capaz de replicarse, transcribirse y traducirse. En concreto, el ADN mitocondrial está formado por una doble hélice circular en la que se han identificado genes que codifican 13 proteínas (implicadas en la fosforilación oxidativa), dos ARN ribosómicos y 22 ARN de transferencia. Como modelo de simbiosis, el ADN nuclear proporciona a la mitocondria componentes necesarios para la fosforilación oxidativa y la síntesis de ATP.

El ADN mitocondrial presenta una mayor tendencia a seleccionar mutaciones por varias razones: *a)* presenta una tasa de mutación espontánea 10 veces mayor que el nuclear; *b)* no posee intrones, por lo que las mutaciones afectan a secuencias codificadoras, y *c)* no dispone de histonas ni de sistemas de reparación, por lo que los errores cometidos se acumulan sin repararse.

Las enfermedades producidas por lesión mitocondrial presentan un patrón hereditario característico (v. cap. 8), debido a que el cigoto únicamente recibe mitocondrias de la madre (oocito).

Exploración de los trastornos genéticos

Ante la sospecha de una enfermedad genética, y para llegar a un diagnóstico adecuado, disponemos en la actualidad de tres tipos de técnicas que poseen un grado de complejidad creciente:

1. Historia clínica.
2. Técnicas citológicas.
3. Técnicas de genética molecular.

Historia clínica

Como es habitual en medicina, para el diagnóstico de un trastorno genético es fundamental realizar una historia clínica detallada que incluya una anamnesis completa, tanto del sujeto afectado (o posiblemente afectado) como de todos los familiares, detallando además las causas del fallecimiento y los datos de posibles afecciones en todos los familiares de los que pueda obtenerse la información. Además, se realizará una exploración física exhaustiva del enfermo y de los familiares accesibles al estudio. Finalmente, y dependiendo de los casos, se realizarán exámenes complementarios para completar la información. Con estos datos, estaremos en condiciones para realizar un árbol genealógico o «pedigrí» de la familia estudiada. La nomenclatura empleada en los árboles genealógicos sigue una serie de convenciones que es preciso conocer y que quedan señaladas en la figura 7-12.

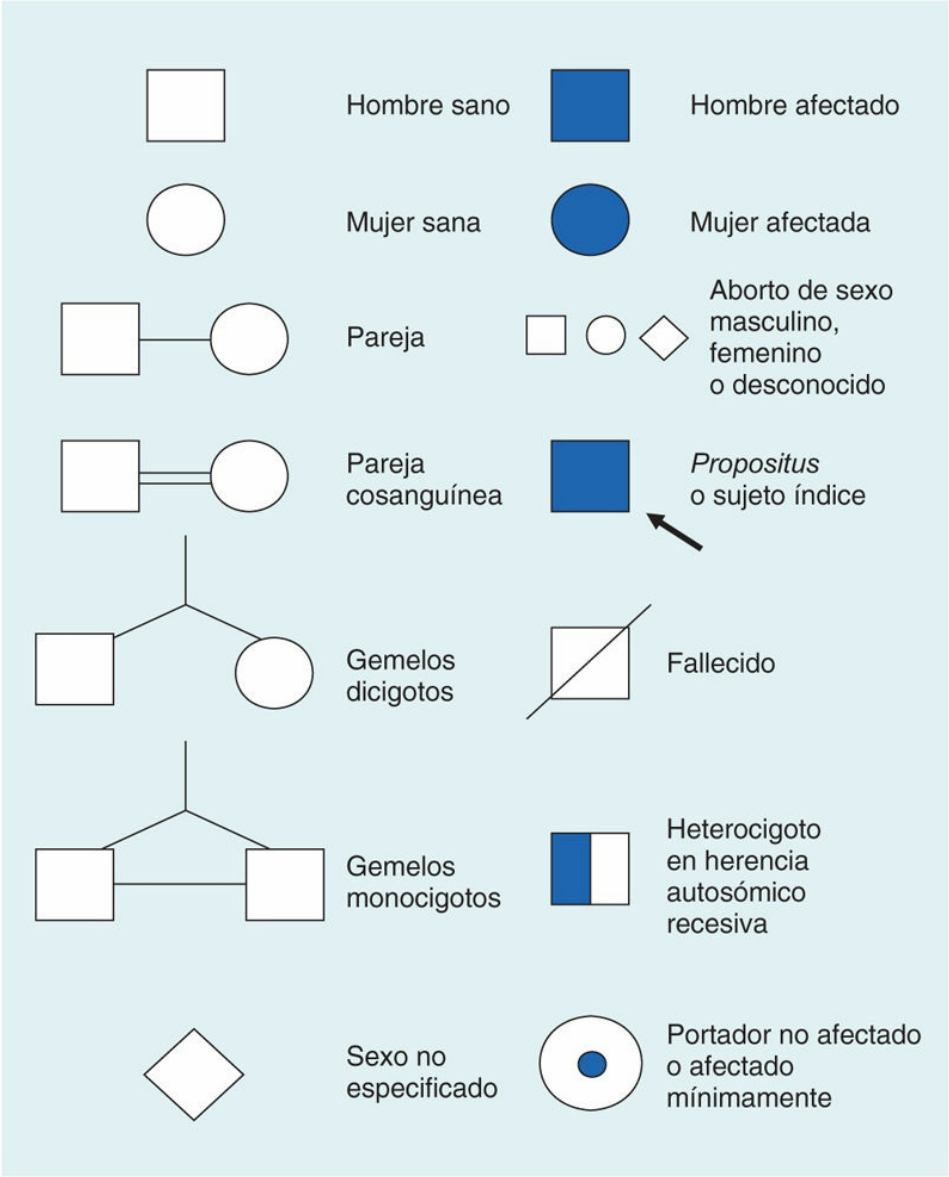


FIGURA 7-12 Nomenclatura en un árbol genealógico.

El estudio de los árboles genealógicos permitió la descripción de enfermedades que seguían varios patrones hereditarios (denominados *mendelianos*), que estudiaremos en el capítulo 8.

Estudios citogenéticos

Se incluyen en este apartado el estudio de la cromatina sexual, el cariotipo y el estudio de los complejos sinaptinémicos.

Estudio de la cromatina sexual

Aunque teóricamente podría estudiarse su aparición en cualquier célula corporal, es más cómodo realizarlo en las células de la mucosa bucal. Tras obtenerlas mediante raspado y teñirlas con un colorante nuclear, se observan las preparaciones en el microscopio óptico.

Esta técnica se emplea fundamentalmente para el despistaje de anomalías

de los cromosomas sexuales. No obstante, como presenta muchos falsos positivos y negativos, los hallazgos anormales deben ser confirmados por estudio del cariotipo.

Cariotipo

Es el conjunto de los cromosomas humanos, ordenados según una clasificación estándar, tras haber sido fotografiados durante la mitosis.

Para su realización se pueden emplear diferentes tejidos (p. ej., fibroblastos, células de médula ósea o linfocitos estimulados). Las células en división son tratadas con colchicina (que inhibe la formación del huso acromático), destruyéndose la membrana celular. El empleo de técnicas especiales de tinción (colorantes, fluorocromos) permite la visualización de bandas o franjas útiles en la identificación de los defectos presentes. Dependiendo del método de tinción, es posible la identificación de diferentes porciones de la cromatina (p. ej., bandas Q para zonas ricas en pares A-T o bandas C para zonas ricas en heterocromatina constitutiva).

El cariotipo normal, que se representa en la figura 7-13, incluye siete grupos de cromosomas clasificados de acuerdo con su tamaño y la posición del centrómero. Existen varias convenciones en la descripción de un cariotipo (normal o patológico). Así, ya conocemos que los brazos de cada cromosoma se denominan «p» y «q»; los signos «+» o «−» indican, respectivamente, ganancia o pérdida de material cromosómico; la letra «r» indica la presencia de un cromosoma «en anillo», y la letra «t» se emplea en la denominación de una translocación.

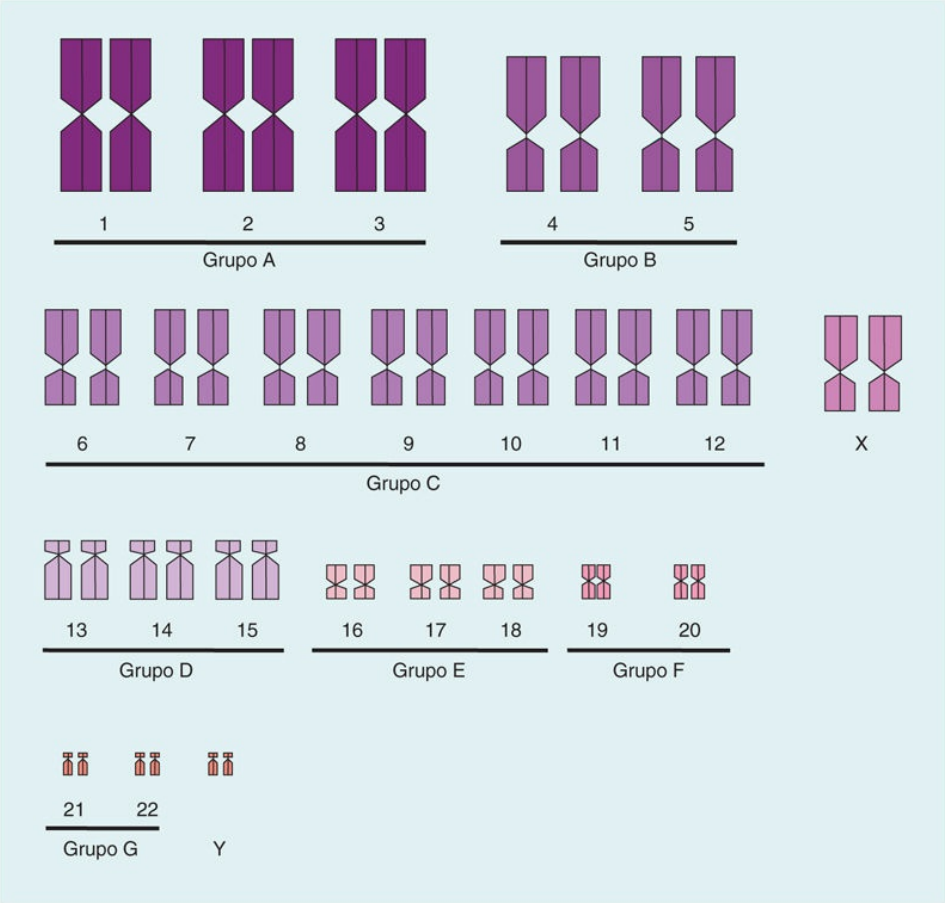


FIGURA 7-13 Cariotipo normal.

El estudio del cariotipo está especialmente indicado en presencia de síndromes plurimalformativos, retraso psicomotor, anomalías del desarrollo sexual, así como método complementario en la clasificación de algunas neoplasias.

Estudio de los complejos sinaptinémicos

Evidentemente, estas estructuras únicamente pueden estudiarse en las células germinales. Su estudio se limita en la evaluación de la infertilidad.

Técnicas de biología molecular

En las últimas décadas, se ha producido un espectacular avance en el estudio del material hereditario gracias a un conjunto de técnicas que reciben la denominación de *biología molecular*. Aunque el estudio detallado de las mismas excede los límites de este capítulo, señalaremos algunas de las más interesantes. Debemos indicar que todas ellas pueden emplearse tanto de forma aislada como de forma combinada en el estudio de la patogenia y la fisiopatología de todos los tipos de enfermedad (v. tabla e7-2).

Tabla e7-2

Técnicas de biología molecular

Tipo de técnica	Métodos	Herramientas
Extracción de ácidos nucleicos		*Lisozima* que destruye la pared celular; *detergentes (Triton o SDS)* que solubilizan membrana plasmática; *fenol* que inactiva proteínas; *etanol* que precipita ADN
Separación de ácidos nucleicos	ADN	Centrifugación en gradientes de cl*oruro de Cesio*
	ARNm	*Columnas con residuos de poli-T* (fijan poli A de ARNm)
Fragmentación de ácidos nucleicos		*Endonucleasas de restricción*[*]
Unión de ácidos nucleicos		*Ligasas* que unen extremos «romos» (p. ej., ligasa del fago T4) o «complementarios» (p. ej., ligasa de *Escherichia coli*)
Amplificación de ácidos nucleicos	PCR	Véase la explicación en el texto
	Clonación[†]	*Plásmidos* (secuencias extracromosómicas), *fagos* (virus que infectan a bacterias), *cósmidos* (unión de secuencias de plásmidos y fagos) y *virus*
Identificación de ácidos nucleicos[‡]	Hibridación *in situ*	Se realiza sobre muestras de tejidos
	Southern blot (ADN) *Northern blot* (ARN)	Aislar inicialmente el ácido nucleico (ADN o ARN), separarlo en diferentes tamaños mediante electroforesis y transferirlo a una membrana de nitrocelulosa. La incubación con la sonda permitirá identificar la secuencia de interés
Secuenciación de ácidos nucleicos		Véase la explicación en el texto
Función de ácidos nucleicos		Véase la explicación en el texto

[*] Estas enzimas son obtenidas de bacterias (p. ej., *Eco R1*) que las emplean para su defensa frente a bacteriófagos. Su característica básica es que reconocen secuencias específicas (habitualmente, «palíndromos» o secuencias constituidas por nucleótidos que se leen igual en dirección 5′-3′ que en dirección 3′-5′) y las «cortan» de una forma determinada y reproductible. Los fragmentos generados pueden ser «romos», cuando las dos hebras poseen el mismo número de nucleótidos, o «complementarios», si las dos hebras presentan un número diferente de nucleótidos.

[†] Consiste en insertar un fragmento de ADN concreto en un vector para que se produzca su multiplicación.

[‡] Para identificar una secuencia específica de ADN es preciso disponer de una «sonda» o fragmento de ADN complementario marcado con un colorante, un isótopo o un fluorocromo.

Técnica de reacción en cadena de la polimerasa (*polimerase chain reaction* [PCR])

Esta técnica se inicia con la obtención del ADN de la muestra por técnicas habituales. En un segundo momento, se realiza una separación de las dos hebras de ADN (habitualmente mediante calor). Este ADN monocatenario se somete *in vitro* a un proceso que intenta reproducir su duplicación fisiológica. Así, se añaden los desoxirribonucleótidos que se incorporarán a la copia, unos oligonucleótidos cebadores o *primers* (complementarios de regiones limítrofes a las secuencias estudiadas) y una polimerasa capaz de actuar a

temperaturas elevadas (p. ej., *Taq* polimerasa obtenida de *Thermus aquaticus*). La repetición del proceso lleva a la formación, en breve plazo de tiempo, de un gran número de copias del ADN que interesa analizar o demostrar. Existen múltiples variedades de la PCR, cada una de las cuales aporta alguna característica de interés. Por otro lado, también puede amplificarse ARN, para lo que es preciso obtener una copia de ADN (ADN complementario o ADNc) mediante el empleo de transcriptasa inversa y, a partir de esta copia, amplificarlo.

Técnicas de secuenciación del ADN

El método clásico más empleado ha sido el descrito por Sanger, que sigue empleándose en la actualidad, aunque es muy laborioso y requiere una sospecha del gen mutado. Sin embargo, nuevos métodos como la secuenciación del exoma o del genoma completo, aunque siguen siendo técnicas caras, poseen utilidad cuando se sospecha un patrón de transmisión mendeliano, pero no se han encontrado alteraciones en los genes conocidos.

Técnicas de estudio funcional de los genes

Una forma de conocer la función de los genes consiste en modificarlos en animales experimentales o expresarlos en procariotas (p. ej., bacterias) o eucariotas (p. ej., líneas celulares, oocitos de *Xenopus*). Así, es posible construir animales *knock-out* en los que se ha anulado la expresión de un determinado gen o sobreexpresarlo en determinadas condiciones (animales transgénicos).

La secuenciación del genoma humano ha permitido disponer en la actualidad de otro elemento de gran interés: el chip genético o ADN *array*. Esta metodología permite conocer qué genes se expresan en un tejido determinado y en una situación determinada. Para ello, se parte de ADN complementario de todos los genes conocidos, unido a un soporte físico (plástico, vidrio o silicona), agrupados de forma ordenada (filas y columnas) atendiendo a su función (p. ej., receptores, hormonas, factores de transcripción, etc.). Para el estudio se obtiene el ARN total del tejido control en condiciones basales y el ARN del tejido control en las condiciones de estudio. En un segundo paso, se obtiene el ADNc de ambos conjuntos de ARN y se marca cada uno de ellos con un compuesto fluorescente (habitualmente, el del objeto de estudio con fluorescencia roja y el control con fluorescencia amarilla). Ambos ADNc marcados se incuban con el *array* y se mide la fluorescencia emitida. El color final (rojo, verde o amarillo) indicará, respectivamente, si un gen está más, igual o menos expresado en la situación de estudio o en la situación control.

En este apartado pueden incluirse otras técnicas muy útiles en el estudio de la fisiología y la fisiopatología que, aunque no estudian los ácidos nucleicos, aportan una gran información (v. fig. e7-1). Así, se describe la *proteómica,* que estudia la expresión diferencial de proteínas en diferentes procesos metabólicos o patológicos; la *metabolómica,* que estudia las pequeñas

moléculas (intermediarios metabólicos, hormonas, moléculas de señalización y metabolitos secundarios), o la *transcriptómica,* que estudia el conjunto de ARN mensajero resultante de la transcripción del genoma bajo determinadas condiciones.

Autoevaluación

Preguntas

1. ¿En cuál de las siguientes fases del ciclo celular tiene lugar la duplicación de los cromosomas sexuales y se reparan errores de fases previas?
    a) Fase M
    b) Fase G1
    c) Fase G2
    d) Fase S
    e) Ninguna de las anteriores
2. Con respecto al punto R del ciclo celular:
    a) Es el punto de control más importante del ciclo celular
    b) Se localiza al final de la fase G1
    c) Está controlado por las ciclinas D y E
    d) Todas las anteriores son correctas
    e) Todas las anteriores son falsas
3. ¿Cuál de los siguientes tipos celulares es posmitótico reversible?
    a) Hematopoyéticas
    b) Parénquimas
    c) Neuronas
    d) Células musculares
    e) Ninguna de las anteriores
4. La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth se debe a una alteración de:
    a) Membrana nuclear
    b) Lámina nuclear
    c) Nucléolo
    d) Heterocromatina
    e) Eucromatina
5. El espaciador internucleosómico está formado por:
    a) H_1
    b) H_{2A}
    c) H_{2B}
    d) H_3
    e) H_4
6. ¿Cuál de los siguientes tipos de ARN es el menos abundante en la célula?
    a) ARNm

b) ARNr
c) ARNt
d) ARNi
e) ARNmi

7. ¿Cuál de los siguientes mecanismos epigenéticos es el más importante?
   a) Hipermetilación de la región promotora
   b) Hipometilación del cuerpo del gen
   c) Modificación de las histonas
   d) Generación de ARN de interferencia (microARN)
   e) Ninguno de los anteriores
8. Las endonucleasas de restricción fragmentan el ADN:
   a) En áreas ricas en timina
   b) En formas CG
   c) En zonas metiladas
   d) En regiones desacetiladas
   e) En zonas palindrómicas
9. Un animal en el que se sobreexpresa un determinado gen se denomina:
   a) Transgénico
   b) Singénico
   c) *Knock-out*
   d) Paragénico
   e) Ninguno de los anteriores
10. Para conocer la expresión de genes en un determinado tejido y en unas condiciones concretas, el método más útil es:
    a) Reacción en cadena de la polimerasa
    b) Secuenciación del genoma completo
    c) ADN *array*
    d) Cualquiera de los anteriores
    e) Ninguno de los anteriores

Respuestas

1. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: el ciclo celular incluye la división celular (por mitosis o meiosis, denominada fase M) y el período interfásico, comprendido entre dos divisiones. La interfase está, a su vez, constituida por tres períodos: fase G1, de crecimiento en la que se sintetiza nuevo material citoplasmático, sobre todo ARN y proteínas; fase S, en la que tiene lugar la duplicación de la mayor parte del ADN, y fase G2, en la que finaliza la duplicación de material genético (p. ej., cromosomas sexuales) y se reparan los errores de la fase anterior.

2. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: en condiciones normales, el ciclo celular es un proceso muy regulado, en el que existen tres puntos esenciales de control *(check points)* en los cuales se produce una comprobación de las condiciones adecuadas para su progresión. Los momentos principales de evaluación son el punto R (al final de la fase G1), el punto G2-M (antes de la entrada en la mitosis) y el punto M (entre metafase y anafase). Las ciclinas D y E controlan el punto R.

3. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: la fase G1 es la que presenta una mayor variabilidad en su duración dependiendo del tipo celular. Atendiendo a las características de esta fase, las células se pueden clasificar en varios tipos: 1) intermitóticas, como las células de los folículos pilosos, las células germinales, los epitelios o las células hematopoyéticas, que nacen de una división y rápidamente entran en otra; 2) las células posmitóticas reversibles (p. ej., los parénquimas), que nacen de una mitosis y pasan a una fase quiescente (G0) en la que no se dividen, excepto en condiciones excepcionales, y 3) posmitóticas irreversibles, como las neuronas o las células del músculo estriado, que pasan a una fase G0 y no vuelven a entrar en mitosis.

4. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: los componentes fundamentales del núcleo son la membrana nuclear, la lámina nuclear, los nucléolos y la cromatina. En el interior de la membrana nuclear se encuentra la lámina nuclear o nucleolema, formada por tres tipos de proteínas: laminas A, B y C. Las alteraciones genéticas de estas proteínas se denominan laminopatías y cursan con diferentes alteraciones como distrofia muscular (tipo Emery), progeria (tipo Hutchinson), neuropatía periférica (p. ej., Charcot-Marie-Tooth de tipo 2a) y lipodistrofias (tipo Dunnigan).

5. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: la cromatina está formada por una fibra de ADN que gira en torno a unas condensaciones denominadas nucleosomas. Estos nucleosomas están formados por histonas (proteínas básicas), distinguiéndose en ellos un núcleo (constituido por ocho subunidades de histonas H_{2A}, H_{2B}, H_3, H_4) y un espaciador (formado por H_1).

6. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: el conjunto del ADN de un individuo haploide se

denomina *genoma* y está formado por varios tipos de secuencias (v. tabla e7-1). Las menos abundantes (en torno al 1%) corresponden a secuencias no repetitivas, que aparecen una sola vez en el genoma, capaces de transcribir ARNm específico para la síntesis de proteínas concretas (genes).

7. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: la epigenética es el estudio de los mecanismos que regulan la expresión génica, produciendo cambios que pueden permanecer durante divisiones celulares sucesivas, incluso a través de generaciones. Estos mecanismos explican las diferencias entre individuos con idéntica carga genética (gemelos univitelinos) y se han relacionado con diferentes enfermedades. Los cambios epigenéticos pueden desencadenarse por múltiples factores exógenos (p. ej., temperatura, nutrición, tóxicos, etc.). Los principales cambios moleculares que pueden afectar a la expresión génica son: hipermetilación del promotor, pérdida de grupos metilo en el cuerpo del gen, modificación de histonas y microARN.

8. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: una forma de fragmentación «ordenada» consiste en el empleo de unas enzimas específicas denominadas endonucleasas de restricción. Estas enzimas se obtienen de bacterias (p. ej., Eco R1) que las emplean para su defensa frente a bacteriófagos. Su característica básica es que reconocen secuencias específicas (habitualmente, «palíndromos» o secuencias constituidas por nucleótidos que se leen igual en dirección 5′-3′ que en dirección 3′-5′) y las «cortan» de una forma determinada y reproductible.

9. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: una forma de conocer la función de los genes consiste en modificarlos en animales experimentales o expresarlos en procariotas (p. ej., bacterias) o eucariotas (p. ej., líneas celulares, oocitos de *Xenopus*). Así, es posible construir animales *knock-out* en los que se ha anulado la expresión de un determinado gen o sobreexpresarlo en determinadas condiciones (animales transgénicos).

10. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: la secuenciación del genoma humano ha permitido disponer en la actualidad de otro elemento de gran interés: el chip genético o ADN *array.* Esta metodología permite conocer qué genes se expresan en un tejido determinado y en una situación determinada. Para ello, se parte de

ADN complementario de todos los genes conocidos, unido a un soporte físico (plástico, vidrio o silicona), agrupados de forma ordenada (filas y columnas) atendiendo a su función (p. ej., receptores, hormonas, factores de transcripción, etc.). Para el estudio se obtiene el ARN total del tejido control en condiciones basales y el ARN del tejido control en las condiciones de estudio. En un segundo paso, se obtiene el ADNc de ambos conjuntos de ARN y se marca cada uno de ellos con un compuesto fluorescente (habitualmente, el del objeto de estudio con fluorescencia roja y el control con fluorescencia amarilla). Ambos ADNc marcados se incuban con el *array* y se mide la fluorescencia emitida. El color final (rojo, verde o amarillo) indicará, respectivamente, si un gen está más, igual o menos expresado en la situación de estudio o en la situación control.

CAPÍTULO 8

Factores endógenos de la enfermedad (II)

Tipos de enfermedades genéticas. Constitución y enfermedad

En el capítulo anterior se han recordado los principios básicos de la herencia y los métodos de exploración de las enfermedades genéticas. Dedicaremos este capítulo al estudio de los principios generales de las enfermedades genéticas y, brevemente, a la constitución y su importancia en el proceso de enfermar.

Enfermedades genéticas

Existen tres conceptos totalmente diferentes que se emplean de forma habitual como sinónimos: enfermedad genética, enfermedad hereditaria y enfermedad congénita.

Se denomina *enfermedad genética* a aquella que afecta al material hereditario, bien como trastorno unigénico (mendeliano), bien como trastorno poligénico o como lesión cromosómica.

Es tradicional estudiar en este capítulo las alteraciones genéticas de las células germinales y las transmisibles a la descendencia. Sin embargo, también puede alterarse el material genético en las células somáticas. Las consecuencias son de dos tipos no excluyentes: los mosaicismos y las alteraciones genéticas en las células neoplásicas.

Así, la «no disyunción» en la división mitótica de una célula somática provoca una aneuploidía de las células hijas, que se transmite a sus descendientes y es origen de mosaicismos, es decir, anormalidades en las que coexisten en un mismo individuo dos o más líneas celulares diferentes en cuanto a dotación de número de cromosomas.

Sin embargo, el trastorno genético de las células somáticas más importante es la transformación neoplásica, que estudiaremos en el capítulo 15. Probablemente, también son trastornos de este tipo los responsables de algunas malformaciones congénitas esporádicas.

Una *enfermedad hereditaria* es aquella que se transmite a la descendencia, lógicamente porque está alterado el material genético. Sin embargo, no todas las enfermedades genéticas son hereditarias; de hecho la mayor parte de las cromosomopatías, como ocasionan esterilidad o infertilidad, no son hereditarias.

Las *enfermedades congénitas* son aquellas que aparecen ya en el momento del nacimiento. Algunas tienen origen genético, pero en otros casos se deben a factores ambientales tanto físicos (p. ej., radiaciones) como químicos (p. ej., empleo de dietilestilbestrol) o biológicos (p. ej., embriofetopatía rubeólica o toxoplasmosis congénita). Las enfermedades congénitas pueden involucrar múltiples sistemas (síndromes plurimalformativos), afectar a un único órgano (p. ej., estenosis pilórica) o únicamente consistir en mínimas anomalías (p. ej., pezones supernumerarios). Finalmente, algunas enfermedades genéticas pueden manifestarse mucho tiempo después del nacimiento (p. ej., corea de Huntington).

En este capítulo nos ocuparemos de los tres tipos principales de enfermedades genéticas: monogénicas, poligénicas y multigénicas (cromosomopatías).

Enfermedades monogénicas

En este tipo de alteraciones exclusivamente está afectado un gen, por lo que se expresará siguiendo los principios de la genética mendeliana.

Mecanismos y causas

Las lesiones monogénicas se deben a *mutaciones*, es decir, cambios en la secuencia de nucleótidos del ADN que aparecen con una frecuencia < 1% en la población.

Las mutaciones pueden ser *espontáneas*, cuando se desconoce la causa que las produjo, o *inducidas*, si se identifica el agente etiológico. La frecuencia de mutación espontánea es de aproximadamente 1 de cada 10^6 para cada locus y división celular. Las mutaciones inducidas se deben a agentes físicos (p. ej., radiaciones), químicos (p. ej., agentes alquilantes) o biológicos (virus oncogénicos).

Atendiendo a los cambios de la secuencia de nucleótidos, existen varios tipos de mutaciones (fig. 8-1). Las *mutaciones puntuales* consisten en la sustitución de un nucleótido por otro; si ambas son del mismo tipo (p. ej., entre purinas o pirimidinas), se denominan *transiciones*, mientras que si se produce entre diferentes tipos (p. ej., cambio de una purina por una pirimidina, o viceversa) se conocen como *transversiones*. Las *deleciones* implican la pérdida de uno o más nucleótidos, mientras que las *inserciones* corresponden a la situación contraria. Las *transposiciones* suponen un cambio de lugar de uno o varios nucleótidos y las *inversiones* la disposición inversa de una determinada secuencia.

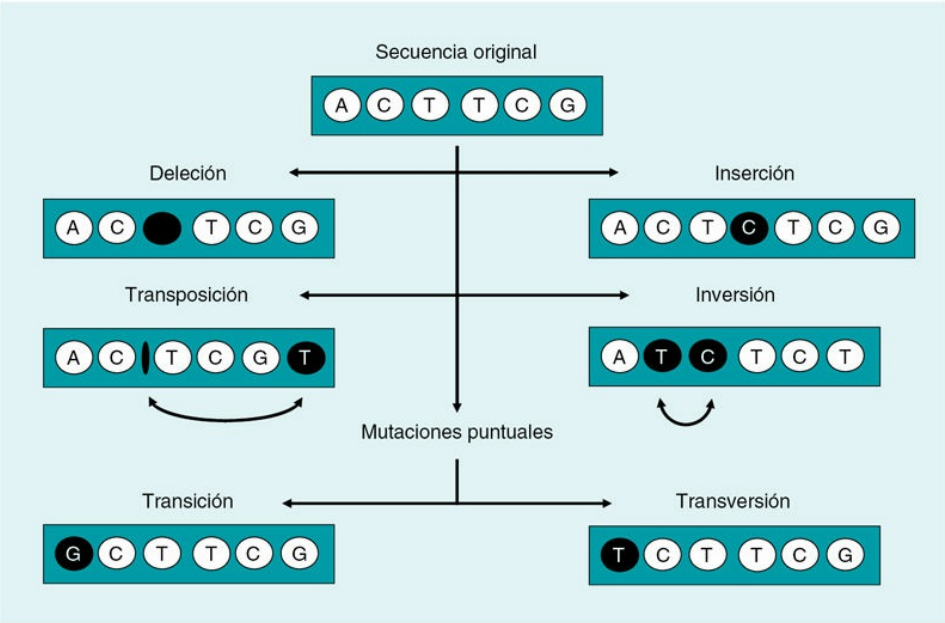


FIGURA 8-1 Tipos de mutaciones.

Los efectos de las mutaciones van a depender de varios factores: *a)* la región del gen alterada; *b)* la alteración de moléculas reguladoras, y *c)* el tipo de célula en la que se produce.

En lo que respecta a la *zona del gen afectado,* existen ejemplos de mutaciones en cada una de sus regiones (fig. 8-2). Así, una mutación en la *región inductora* disminuye la expresión del gen (p. ej., algún caso de hemofilia B). Las mutaciones en la *región promotora* también disminuyen la expresión del gen, ocasionando, por lo tanto, una disminución de la cantidad de proteína sintetizada (p. ej., en algunas formas de β-talasemia). Las alteraciones de los *exones* son las mejor conocidas, ya que modifican directamente la secuencia del polipéptido (p. ej., hemoglobinopatías, errores del metabolismo). Las consecuencias funcionales de las mutaciones dependen de la nueva secuencia nucleotídica resultante. Así, algunos cambios de nucleótidos son irrelevantes, ya que dan lugar a la síntesis del mismo aminoácido (mutaciones silentes). En otros casos, el cambio de nucleótido lleva a la síntesis de otro aminoácido, por lo que la estructura de la proteína se verá modificada en mayor o menor extensión. Finalmente, es posible que la mutación genere un codón de *stop,* por lo que al llegar a ese punto finalizará la síntesis proteica. Las alteraciones de los *intrones* son menos conocidas y su modificación dará lugar a anomalías en el procesamiento del ARNm.

La alteración de los intrones tiene lugar en una enfermedad hereditaria denominada *ataxia de Friedreich.* En esta entidad se produce una expansión de tripletes de GAA en un intrón, por lo que se altera el *splicing* posterior y la proteína sintetizada es anormal.

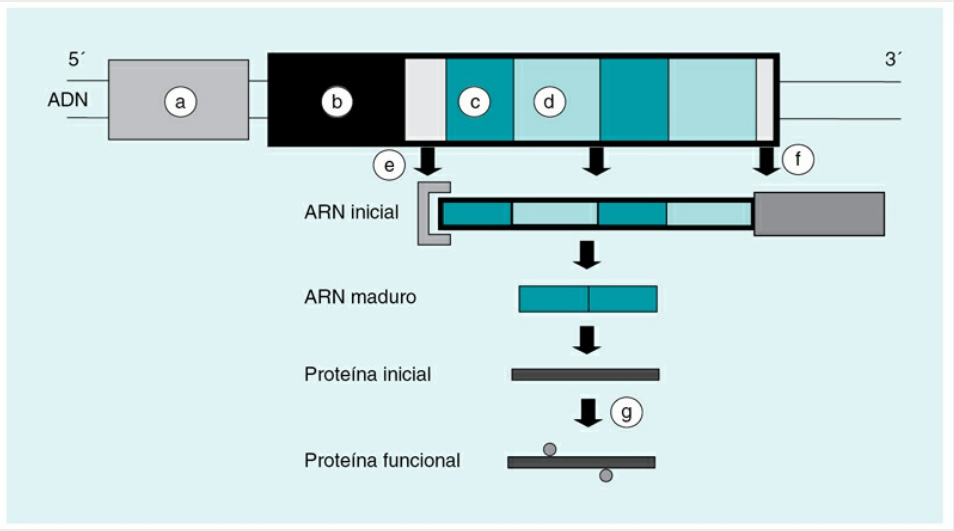


FIGURA 8-2 Lugares de mutación. *a,* región inductora; *b,* región promotora; *c,* exones; *d,* intrones; *e, capping; f,* poliadenilación; *g,* modificaciones postraduccionales.

Finalmente, también puede alterarse la formación del *capping* o de la *región de poliadenilación,* como se ha comprobado en algunas formas de β-talasemia.

En ocasiones, las consecuencias patológicas de las mutaciones no se deben a alteración directa de un determinado gen, sino a las *modificaciones de elementos reguladores.* Un ejemplo clásico es la *alteración de los sistemas reparadores* de las mutaciones que impide la corrección de los defectos y lleva a la acumulación de errores en el genoma.

Esta situación aparece en la xerodermia pigmentaria (en la que la piel es muy sensible a lesiones por rayos ultravioletas) y en el síndrome ataxia-telangiectasia (v. cap. 13).

En otras enfermedades monogénicas existe un fallo en la *modificación postraduccional*.

Así, por ejemplo, en la deficiencia de α_1-antitripsina está alterado el transporte desde el retículo endoplásmico al medio extracelular. Por ello, disminuye la concentración plasmática de la proteína y se acumula en el hígado. También en el síndrome de Ehlers-Danlos (que cursa con hiperlaxitud articular) la hidroxilación del colágeno es anormal, siendo menos firme que el de las personas normales.

Finalmente, las mutaciones tendrán diferentes consecuencias dependiendo del *tipo de célula afectada.* Así, las mutaciones de las células somáticas darán mosaicismos o neoplasias, mientras que las de las células germinales se transmitirán a la descendencia.

Es interesante señalar que la frecuencia de mutaciones de las células germinales es mayor en los varones al aumentar la edad, hecho que, en general, no sucede en las mujeres. La razón es simple, ya que en la espermatogénesis, el número de divisiones celulares es mayor que en la ovogénesis y, como habíamos indicado, en cada división existe una tasa constante de mutación espontánea.

Tipos de herencia

Las consecuencias específicas de las mutaciones serán contempladas en el siguiente apartado.

Para comprender adecuadamente los patrones clásicos, es preciso recordar la nomenclatura empleada en su descripción (v. cap. 7). Así, si los dos alelos presentes en los locus correspondientes de los cromosomas homólogos son idénticos, el individuo se considera homocigoto para ese gen. Por el contrario, si los alelos son diferentes, el individuo es heterocigoto para ese

gen. La presencia de un gen (alelo) patológico puede expresarse fenotípicamente en heterocigosis (es decir, es suficiente que uno de los dos alelos sea patológico); en este caso, hablaremos de herencia dominante. En otras ocasiones, es preciso que los dos alelos sean patológicos para que se exprese fenotípicamente el defecto; en estos casos, la herencia será recesiva. El concepto de enfermedad recesiva es útil, aunque incorrecto, es decir, existen enfermedades que siguen este patrón, pero *no hay genes recesivos.* Esta afirmación deriva del hecho de que, si se estudia en profundidad a los heterocigotos, en muchos casos presentan alteraciones detectables, aunque insuficientes, para dar lugar a una enfermedad clínicamente manifiesta. Por ello, aunque existen enfermedades recesivas, no existen genes recesivos.

Por otro lado, la peculiar distribución de los cromosomas sexuales hace que, si un gen patológico se encuentra en un cromosoma X (en cromosomas Y no se ha descrito ningún tipo de gen patológico de importancia), el patrón hereditario de la enfermedad sea diferente que si se encuentra en un autosoma.

Patrones mendelianos clásicos

Herencia autosómica dominante

Es aquel tipo de herencia en el que el gen patológico se encuentra en los autosomas y se expresa tanto en homocigosis como en heterocigosis.

El estudio del árbol genealógico muestra habitualmente las siguientes características (fig. 8-3): *a)* afecta tanto a varones como a mujeres; *b)* si la enfermedad no afecta a la fecundidad, se observa un patrón de transmisión vertical (abuelos-padres-hijos); *c)* existe transmisión paternofilial, tanto de hombre a hombre como de mujer a mujer, y *d)* si ninguno de los padres está afectado, ningún hijo lo estará. Por término medio, la mitad de la descendencia de un individuo con el gen anormal estará afectada.

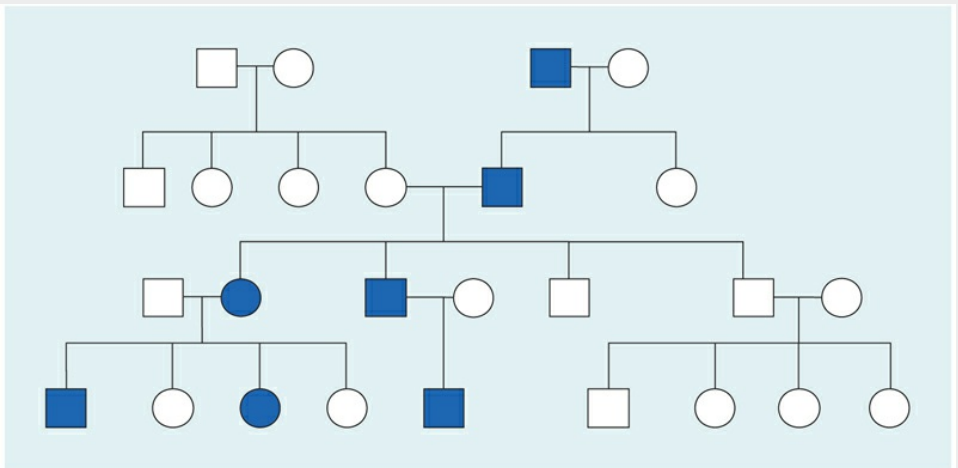


FIGURA 8-3 Patrón característico de la herencia autosómica dominante.

Existen algunas características especiales de la herencia autosómica dominante. Así, los individuos afectados tienen un progenitor que lo está, excepto en tres casos: *a)* que la mutación haya tenido lugar en las gónadas de uno de los progenitores; *b)* que haya existido un contacto extramarital, o *c)* que la expresividad del trastorno en el progenitor sea baja (v. más adelante).

Hay algunas enfermedades, por ejemplo, la acondroplasia, en las que la pertinencia biológica de los individuos afectados es baja (dificultades para la concepción en las mujeres afectadas, dificultad para encontrar pareja en ambos sexos). Por ello, es raro que se transmita a la descendencia y, por lo tanto, la mayor parte de los casos de acondroplasia corresponden a nuevas mutaciones.

Por otro lado, si la enfermedad es muy frecuente (p. ej., hipercolesterolemia familiar; v. cap. 64), se incrementa la probabilidad de que exista un homocigoto para el gen patológico. En esos casos, la enfermedad es todavía más grave que en heterocigosis.

Prácticamente todas las enfermedades autosómicas dominantes afectan a genes que codifican proteínas de gran trascendencia biológica como: *a)* receptores de membrana (p. ej., hipercolesterolemia familiar; v. cap. 64); *b)* enzimas clave de procesos bioquímicos (p. ej., porfirias; v. cap. 66), o *c)* polipéptidos esenciales para el funcionamiento de proteínas multiméricas (p. ej., osteogénesis imperfecta; v. cap. 81). Por ello, la disminución del producto del gen a la mitad comporta alteraciones funcionales que se expresan fenotípicamente.

Herencia autosómica recesiva

Es aquel tipo de herencia en el que el gen patológico se encuentra en los autosomas y que se expresa clínicamente solo en homocigosis.

El estudio del árbol genealógico demuestra habitualmente las siguientes características (fig. 8-4): *a)* los hombres y las mujeres se encuentran afectados en una proporción similar; *b)* si existe una descendencia suficiente, se observa un patrón horizontal (hermanos afectados con padres aparentemente sanos), y *c)* existe consanguinidad en los padres (en mayor o menor grado).

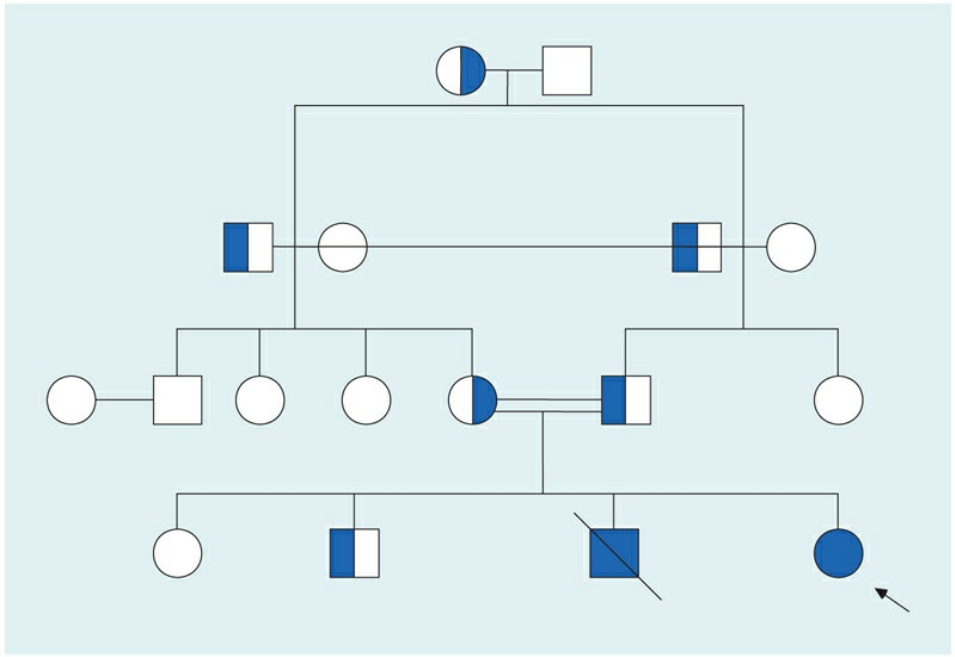


FIGURA 8-4 Patrón característico de la herencia autosómica recesiva.

La mayor parte de los casos son enfermedades raras debido a la escasa pertinencia biológica de los homocigotos, que termina por hacer desaparecer los genes afectados. En estos casos, la consanguinidad es la regla. Sin embargo, en otros casos se trata de enfermedades muy comunes (anemia de células falciformes, fibrosis quística). En esta situación, la única explicación posible es que la baja pertinencia de los homocigotos es compensada por la alta pertinencia de los heterocigotos, ya que aporta ventajas biológicas. En algunos casos se ha comprobado en qué radica esta ventaja (p. ej., el rasgo falciforme dificulta la invasión por *Plasmodium* o la alteración del regulador transmembrana en la fibrosis quística disminuye las consecuencias del cólera), aunque en otros casos se desconoce el aspecto beneficioso del gen patológico.

La mayor parte de estas enfermedades tienen su base en la afectación de genes que afectan a enzimas metabólicas no esenciales (sobre todo en rutas catabólicas). De esta forma, los heterocigotos «pueden funcionar» con la mitad del producto, ya que el defecto podría ser compensado mediante efectos reguladores (p. ej., aumentando el sustrato). Sin embargo, los homocigotos, que no poseen la enzima deficitaria, presentarían la enfermedad.

Herencia recesiva ligada al cromosoma X

Es aquel tipo de herencia en el que el gen patológico se encuentra en el cromosoma X y que se expresa clínicamente solo en homocigosis.

El estudio del árbol genealógico demuestra habitualmente las siguientes características (fig. 8-5): *a)* el número de varones afectados es muy superior al

de mujeres; *b)* el tipo de transmisión es oblicuo, en el sentido de que los pacientes afectados son hijos de portadoras y prácticamente nunca los individuos afectados tienen padres enfermos, y *c)* los hijos de varones enfermos siempre están sanos.

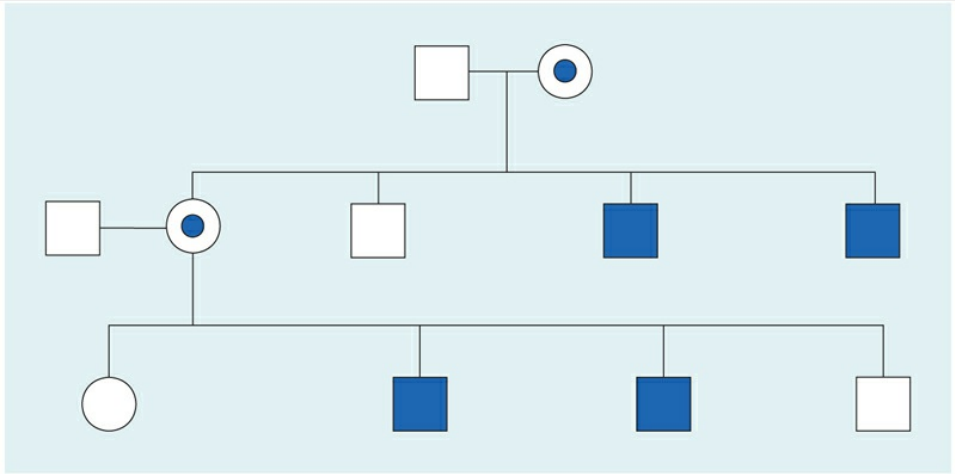


FIGURA 8-5 Patrón característico de la herencia recesiva ligada al cromosoma X.

Los procesos patológicos heredados de forma recesiva ligada al cromosoma X tienen en su base mecanismos similares a los mencionados para la herencia autosómica recesiva, pero presentan algunas peculiaridades derivadas de la hipótesis de Lyon.

La hipótesis de Lyon, actualmente comprobada, incluye los siguientes aspectos: *a)* en las células somáticas de las mujeres solo uno de los dos cromosomas X es activo, mientras que el otro está condensado e inactivo constituyendo la cromatina sexual; *b)* la inactivación tiene lugar en fases embrionarias precoces, y *c)* el cromosoma X inactivo puede ser indistintamente el materno o el paterno (inactivación al azar), pero una vez inactivado este fenómeno persiste en todos los descendientes (inactivación fija).

En lo que respecta a la herencia recesiva ligada al cromosoma X, la hipótesis de Lyon condiciona que una mujer heterocigota pueda presentar manifestaciones clínicas si la heterocromatización afecta a la mayor parte de los cromosomas X sanos.

Herencia dominante ligada al cromosoma X

Es aquel tipo de herencia en el que el gen patológico se encuentra en el cromosoma X y que se expresa clínicamente ya en heterocigosis.

El estudio del árbol genealógico demuestra habitualmente las siguientes características (fig. 8-6): *a)* existe una relación de mujeres/varones afectados aproximadamente de 2:1; *b)* las mujeres afectadas transmiten la enfermedad

a la mitad de la descendencia, mientras que los hombres enfermos transmiten la enfermedad a la mitad de las hijas y a ninguno de los hijos, y *c)* los varones afectados presentan una enfermedad mucho más grave que las mujeres.

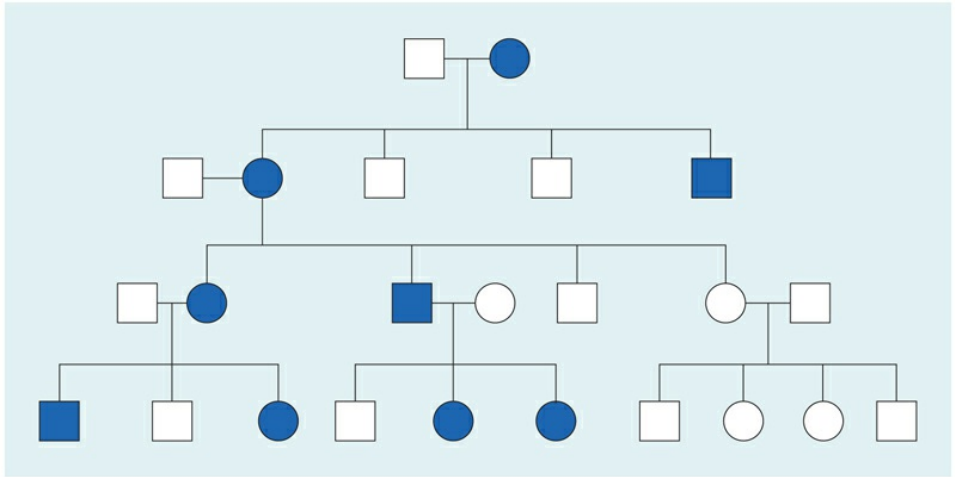


FIGURA 8-6 Patrón característico de la herencia dominante ligada al cromosoma X.

La escasez de enfermedades heredadas según este patrón (p. ej., seudohipoparatiroidismo) impide realizar cualquier generalización.

Patrones «atípicos» de los trastornos monogénicos

En ocasiones, existe una evidencia razonable de que un determinado trastorno es heredado, pero el estudio familiar no sigue ninguno de los patrones «clásicos» descritos previamente.

Aunque existen múltiples posibilidades que pueden generar esta situación (p. ej., la *influencia del ambiente,* ya que los familiares no solo comparten material genético, sino que además viven juntos y comparten hábitos dietéticos o la *herencia poligénica*), hay que considerar siempre dos posibilidades: una herencia mitocondrial y la existencia de una herencia clásica influida por factores «modificadores».

Herencia mitocondrial

Las mitocondrias y, por lo tanto, sus ADN son transmitidos a la descendencia desde el oocito. Si existe una anomalía del ADN mitocondrial, únicamente las mujeres podrán transmitir la lesión, pero esta se manifestará de forma similar en varones y mujeres. A este tipo de herencia se le denomina *herencia de tipo mitocondrial.*

Teniendo en cuenta la importancia de las mitocondrias en la generación de

ATP, las enfermedades mitocondriales afectarán principalmente al sistema nervioso y al músculo estriado (p. ej., la atrofia óptica de Leber o las encefalomiopatías mitocondriales).

Por otro lado, durante la mitosis cada célula hija recibe un número similar de mitocondrias, distribuidas al azar. Por ello, la distribución de las mitocondrias con mutaciones es variable dependiendo de órganos y tejidos (heteroplasmia) y, por ello, la gravedad de las lesiones es diferente en los miembros afectados de cada familia.

Factores modificadores de los «patrones clásicos»

Penetrancia. Es la capacidad para expresarse que posee un gen en un individuo determinado. Es un fenómeno que, en cada individuo, sigue la regla «todo-nada», pero que puede expresarse en forma de porcentaje en una población.

Así, si «a» es el número de individuos que expresan el efecto del gen mutado claramente, «b» es el número de individuos que expresan el efecto del gen mutado débilmente y «c» es el número de individuos que no expresan el efecto del gen mutado, la penetrancia de una enfermedad genética es:

$$p = \frac{a + b}{a + b + c}$$

La penetrancia, en general, es completa en las enfermedades de herencia autosómica recesiva e incompleta en las de herencia autosómica dominante.

Expresividad. Es la fuerza con la que se expresa un determinado gen. Varios individuos con un mismo gen patológico pueden manifestar un amplio grupo de anomalías, desde la expresión completa del síndrome hasta mínimas anomalías. Se asume que la diferente expresividad de un gen patológico depende de la influencia de otros genes, así como de factores ambientales.

Empleando la misma nomenclatura que en el apartado anterior, la expresividad de una enfermedad genética es:

$$e = \frac{a}{a + b}$$

Lógicamente, la expresividad es una variable que se aplica principalmente a las enfermedades dominantes.

Pleiotropía. Se denomina de esta forma al fenómeno por el que un único

gen ejerce múltiples efectos fenotípicos. Así, la fenilcetonuria clásica (v. cap. 65) deriva de un único defecto enzimático que se manifiesta fenotípicamente por alteraciones del sistema nervioso central, alteraciones cutáneas, etc.

Heterogeneidad génica. Correspondería a la situación inversa a la anterior, de tal forma que varias alteraciones genéticas diferentes conducen a un mismo fenotipo. En algunos casos, las diferentes mutaciones afectan a un mismo gen (p. ej., β-talasemias; v. cap. 52), por lo que la proteína deficitaria o anómala es la misma. En otros casos, los genes afectados son diferentes, pero las proteínas codificadas por ellos contribuyen en la misma función (p. ej., la hemofilia puede deberse a una mutación del factor VIII o IX de la coagulación; v. cap. 56).

Influencia de la edad (anticipación génica). Existe un grupo de enfermedades, autosómicas dominantes, en las que la edad a la que debutan las manifestaciones clínicas en los individuos afectados es muy variable. Por ello, si el individuo es estudiado antes del inicio de la acción génica, sería considerado «sano».

En estas entidades (p. ej., el síndrome del cromosoma X frágil, la enfermedad de Huntington o la distrofia miotónica de Steinert), se observa la presencia de tripletes de nucleótidos repetidos en los exones de los genes afectados. Estos tripletes se expanden de generación en generación, probablemente por alteraciones en la división celular, lo que se relaciona con una mayor gravedad de la enfermedad y con la aparición más precoz del fenotipo patológico.

Influencia del sexo. Además de las enfermedades ligadas al cromosoma X, en algunos trastornos heredados de forma autosómica las manifestaciones dependen del sexo.

El ejemplo más característico es la hemocromatosis idiopática, en la que la relación varón/mujer es de 9:1, ya que la pérdida de hierro por la sangre menstrual protege del desarrollo de lesiones a las mujeres premenopáusicas.

Impronta genética. Se denomina de esta forma a la influencia que desempeña el origen paterno o materno en el defecto genético.

En la base de la impronta genética se encuentra la metilación del ADN ya descrita en el capítulo 7.

El ejemplo más característico aparece en la alteración en una zona concreta del cromosoma 15. Si el cromosoma lesionado es el procedente del padre, aparece un cuadro clínico denominado *síndrome de Prader-Willi,* mientras que, si se afecta el materno, las manifestaciones son diferentes constituyendo el *síndrome de Angelman.*

Consecuencias y manifestaciones

La fisiopatología de los trastornos monogénicos es una forma particular de la fenogénesis, es decir, la transmisión de la información (en este caso, alterada) desde el ADN a las proteínas. En algunos casos, la secuencia concreta desde la alteración del gen hasta las manifestaciones clínicas es bien conocida (p. ej., drepanocitosis; v. cap. 52). En otros casos, únicamente se conoce uno de los dos extremos de la cadena: la lesión del gen o las manifestaciones clínicas. Finalmente, en algunos casos solo se conocen algunos eslabones.

Teniendo en cuenta el elevado número de genes (entre 50.000 y 100.000), es imposible indicar la fisiopatología y las manifestaciones específicas de cada enfermedad, lo que, por otro lado, escapa al objetivo de este texto. Sin embargo, pueden realizarse algunas generalizaciones atendiendo al tipo de proteína cuya síntesis está disminuida o alterada. A continuación, se indican los cuatro tipos de consecuencias generales de las enfermedades monogénicas.

Alteración de proteínas funcionales enzimáticas

Este grupo de alteraciones recibe el nombre clásico, aunque en ocasiones incorrecto, de «errores congénitos del metabolismo» acuñado por Garrod en 1906. Las deficiencias enzimáticas pueden dar manifestaciones por varios mecanismos diferentes (fig. 8-7).

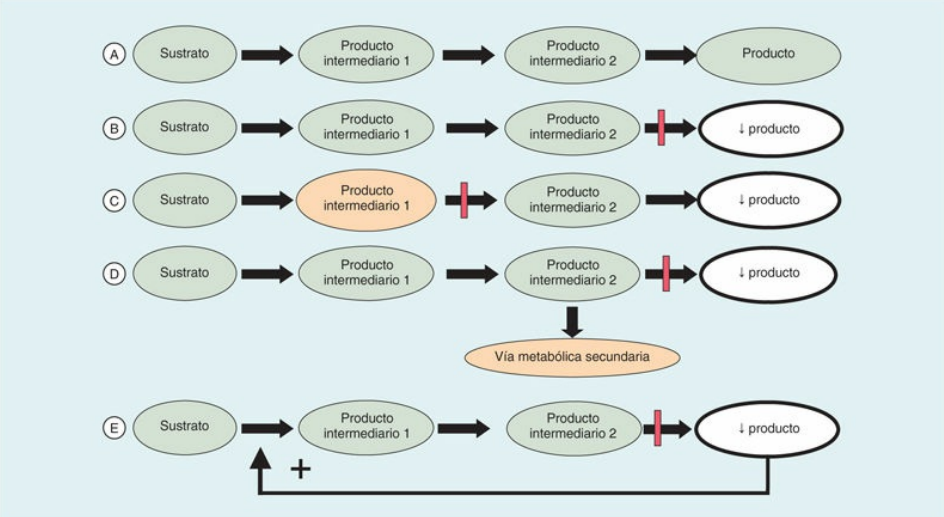


FIGURA 8-7 Tipos de errores «congénitos» del metabolismo. *A,* vía normal; *B,* disminución de producto; *C,* aumento de metabolitos intermediarios; *D,* activación de vías metabólicas secundarias; *E,* desrepresión de efecto inhibidor. (Para explicación, véase el texto.)

Carencia del producto final

En este caso, las consecuencias de la deficiencia enzimática dependen de la

ausencia del producto final.

Un ejemplo característico es el albinismo, en el que la enzima deficitaria (tirosinasa) da lugar a una disminución de melanina.

Acumulación de metabolitos previos al bloqueo enzimático

En algunos casos, el defecto enzimático presente condiciona la acumulación de productos intermedios que ejercen directamente una acción tóxica.

Un ejemplo de esta situación aparece en las porfirias (v. cap. 66)

Generación de productos tóxicos por una vía metabólica secundaria

Una situación particular del mecanismo anterior consiste en la acumulación de productos tóxicos por la activación de una vía metabólica secundaria.

Un ejemplo característico de este mecanismo es la fenilcetonuria, en la que la deficiencia de fenilalanina-hidroxilasa conduce inicialmente a la acumulación de fenilalanina que, por una vía colateral, da origen a los ácidos fenilpirúvico, fenilacético y feniláctico (v. cap. 65).

Fallo de la inhibición ejercida sobre otro sistema enzimático

En otras situaciones, la deficiencia enzimática ocasiona un estímulo de otro sistema enzimático.

Así, por ejemplo, en el síndrome de Lesch-Nyhan la deficiencia de la enzima hipoxantina-guanina-fosforribosiltransferasa incrementa el aporte de sustratos para la xantina oxidasa y, por lo tanto, la síntesis de ácido úrico (v. cap. 66).

Alteración de proteínas funcionales no enzimáticas

Otro grupo de alteraciones monogénicas depende de la disminución de la cantidad o de la alteración funcional de proteínas no enzimáticas. Aunque existen muchos ejemplos, los dos grupos principales son las modificaciones de proteínas sanguíneas y la variación de moléculas de membrana.

Alteración de proteínas sanguíneas

Son ejemplos de este mecanismo las alteraciones cuantitativas o cualitativas que tienen lugar por mutaciones de los genes encargados de la síntesis de hemoglobina (v. cap. 52) o los síndromes de inmunodeficiencia que aparecen en las alteraciones genéticas del sistema del complemento o de la síntesis de

inmunoglobulinas (v. cap. 13).

Alteración de proteínas de membrana

Se han descrito múltiples procesos en los que las mutaciones afectan a sistemas de transporte, receptores de membrana o moléculas de adhesión.

Deficiencia de proteínas estructurales

La alteración de la cantidad o la calidad de varios tipos de proteínas estructurales (p. ej., colágeno) ocasiona también alteraciones importantes, como la osteogénesis imperfecta, en la que la densidad del tejido óseo es pobre y los huesos son frágiles.

Acumulación de proteínas estructurales anormales

En algunas enfermedades hereditarias del músculo, se ha demostrado la acumulación de proteínas anormales de los microfilamentos (p. ej., desmina o actina) (v. cap. 80).

Enfermedades poligénicas

Se denominan *enfermedades poligénicas* aquellas en las que diferentes tipos de genes intervienen en su desarrollo, siendo más difícil identificar un patrón característico de herencia. En su patogenia, además de los factores hereditarios intervienen factores exógenos, y la contribución de cada uno de los factores es muy variable. En este grupo se incluyen enfermedades muy frecuentes (p. ej., hipertensión arterial [v. cap. 31], diabetes mellitus [v. cap. 63] u obesidad [v. cap. 70]).

Cromosomopatías

Son las anormalidades de los cromosomas observables en el cariotipo. Teniendo en cuenta que en cada cromosoma existe una asociación física de diferentes genes, en estos trastornos se alteran de forma conjunta aquellos que están situados en regiones próximas (enfermedades multigénicas).

Clasificación

Las cromosomopatías se clasifican atendiendo a dos criterios: el tipo de cromosoma afectado (autosomopatías o gonosomopatías) y la alteración presente (numérica o estructural). Las alteraciones estructurales son las auténticas «mutaciones» de los cromosomas, ya que los trastornos numéricos lo son del genoma, al modificar la masa de material genético del individuo.

Los tipos principales de *cromosomopatías estructurales* son: deleción (pérdida de material), adición (ganancia de material), inversión (cambio de sentido de un fragmento) y translocación (intercambio de material entre cromosomas). Las alteraciones estructurales pueden involucrar a un único cromosoma (fig. 8-8) o a dos cromosomas diferentes (fig. 8-9).

Las *deleciones* consisten en la pérdida de un fragmento de cromosoma, por lo que la célula que presente este trastorno habrá perdido una cantidad variable de genes y, por lo tanto, son causa de enfermedad. Se denominan con el símbolo (−) detrás del brazo del cromosoma afectado. Un ejemplo característico es el síndrome del «grito de gato» que se representa por 5q (−); es decir, una deleción del brazo largo del cromosoma 5. Pueden ser de tres tipos: *deficiencias,* si tienen lugar en la región terminal; *deleciones* propiamente dichas, si afectan a zonas intermedias, y *dobles deleciones terminales,* que dan lugar a la formación de cromosomas en anillo.

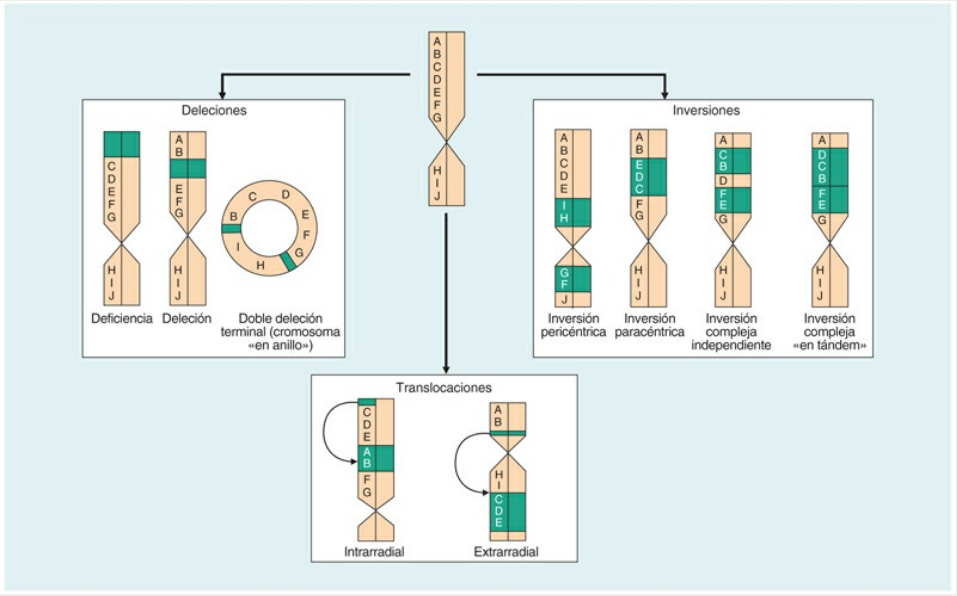


FIGURA 8-8 Cromosomopatías estructurales que afectan a un único cromosoma.

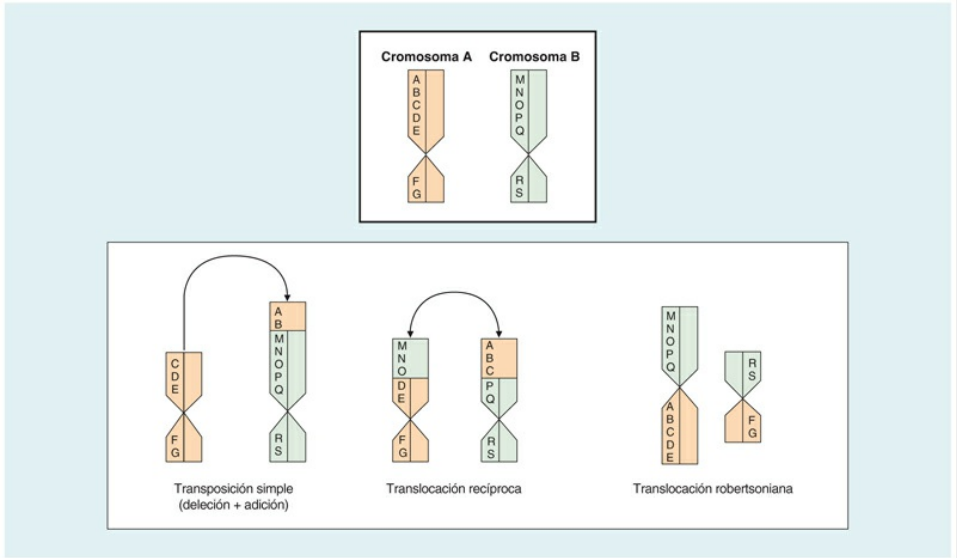


FIGURA 8-9 Cromosomopatías estructurales que afectan a dos cromosomas.

Las *adiciones* consisten en la ganancia neta de un fragmento cromosómico. En general, no ocasionan problemas en la célula portadora, pero sí que alteran la descendencia, ya que impiden el normal apareamiento en la meiosis. Se denominan con el símbolo (+) detrás del brazo del cromosoma afectado.

Las *inversiones* consisten en un cambio de sentido de un fragmento dentro de un cromosoma. Implican, por lo tanto, la rotura de dos puntos cromosómicos y una rotación de 180° del fragmento. En general, no afectan a la célula que sufre el proceso, pero sí a su descendencia, ya que alteran la normal asociación durante la división celular. Se clasifican en varios tipos: *simples* (en las que solo se invierte un segmento) y *complejas* (en las que se

invierte más de un segmento). Las inversiones simples se subdividen en dos tipos: paracéntricas (si no incluyen al centrómero) y pericéntricas (si lo incluyen). Las inversiones complejas se clasifican en independientes (cuando entre cada fragmento invertido existe una zona que no ha sufrido cambio) y «en tándem» (cuando los segmentos invertidos están adyacentes).

Las *translocaciones* consisten en la presencia de deleciones en una región cromosómica y adiciones en otras zonas. Se representan por t(cr:cr) y son las cromosomopatías estructurales más frecuentes. Las consecuencias de las translocaciones pueden ser nulas, desencadenar la aparición de una neoplasia (por activación de protooncogenes; v. cap. 15) o afectar a la descendencia (p. ej., algunos casos de síndrome de Down). Las translocaciones pueden ser: *a) intracromosómicas,* que reciben el nombre de intrarradiales si se producen en el mismo brazo y extrarradiales si cambian de brazo, y *b) intercromosómicas.* Estas últimas pueden ser de varios tipos: *a)* transposición simple, que consiste en una deleción del cromosoma A y una adición al cromosoma B; *b)* transposición recíproca, que consiste en dos deleciones con adición del material del otro cromosoma (un ejemplo clásico de translocación recíproca es el cromosoma Philadelphia en la leucemia mieloide crónica), y *c)* translocación robertsoniana, que se debe a la translocación de un brazo completo entre dos cromosomas acrocéntricos, lo que lleva a la formación de dos cromosomas metacéntricos; en humanos se ha descrito la translocación robertsoniana entre los cromosomas 14 y 21.

Las *cromosomopatías numéricas* son aquellas en las que el número de cromosomas es diferente al definido para la especie humana. Se clasifican en dos grupos. El primero corresponde a las *poliploidías,* en las que el número de cromosomas es un múltiplo exacto de la dotación haploide diferente a dos, es decir, cuando existen más de dos juegos completos de cromosomas homólogos. Si existen 3n cromosomas, la célula es triploide; si existen 4n cromosomas, la célula es tetraploide, y si n > 4, la célula es hiperploide. En el ser humano, la poliploidía suele ser letal y cursar como abortos espontáneos. El segundo grupo, las *aneuploidías,* son ganancias o pérdidas de cromosomas aislados y constituyen las cromosomopatías más frecuentes. Pueden ser monosomías (si existe pérdida de un cromosoma), trisomías (si existe ganancia de un cromosoma) o tetrasomías (si existe ganancia de dos cromosomas). Las aneuploidías más frecuentes son las trisomías.

Mecanismos y causas

Desde el punto de vista etiológico, las cromosomopatías aparecen por la interacción de factores exógenos y de factores dependientes del paciente:

- **Factores del paciente.** Los más importantes son la edad parental avanzada (en este caso sobre todo de la madre, debido a la prolongada meiosis) y la presencia en el seno de los cromosomas de

zonas frágiles. Estas regiones de fragilidad cromosómica poseen varios datos en común: *a)* aparecen como una zona no teñida, de amplitud variable en ambas cromátidas; *b)* ocupan la misma región en todas las células de un individuo, y *c)* se heredan con patrones mendelianos. La fragilidad se pone de manifiesto en condiciones de cultivo adecuadas. En el genoma humano se han detectado 15 regiones frágiles (p. ej., 16q22, 11q23).

- **Factores exógenos.** Incluyen las radiaciones (rayos cósmicos, rayos X, rayos γ y radiaciones ultravioletas), las sustancias químicas (sobre todo, los antineoplásicos y algunas sustancias ambientales) y determinadas infecciones (sobre todo, virales).

Tiene interés señalar de forma más detallada los mecanismos de producción de aneuploidías, ya que son las cromosomopatías más frecuentes.

Los tres principales mecanismos son:

1. **Asinapsis y desinapsis.** Son fallos en el apareamiento de los cromosomas homólogos durante la profase de la primera división meiótica. En la asinapsis el apareamiento no existe, mientras que en la desinapsis los cromosomas homólogos se aparean, pero de forma incompleta. Se formarán gametos con cromosomas en exceso o en defecto.
2. **Anafase *lag*.** Consiste en un retraso de un cromosoma en la anafase, por lo que no alcanza ninguno de los polos celulares y aparecen monosomías.
3. **No disyunción meiótica.** Es el mecanismo más frecuente de producción de aneuploidías. La no disyunción puede aparecer en cualquiera de las dos divisiones meióticas, lo que da lugar a monosomías, trisomías y sujetos normales (fig. 8-10).

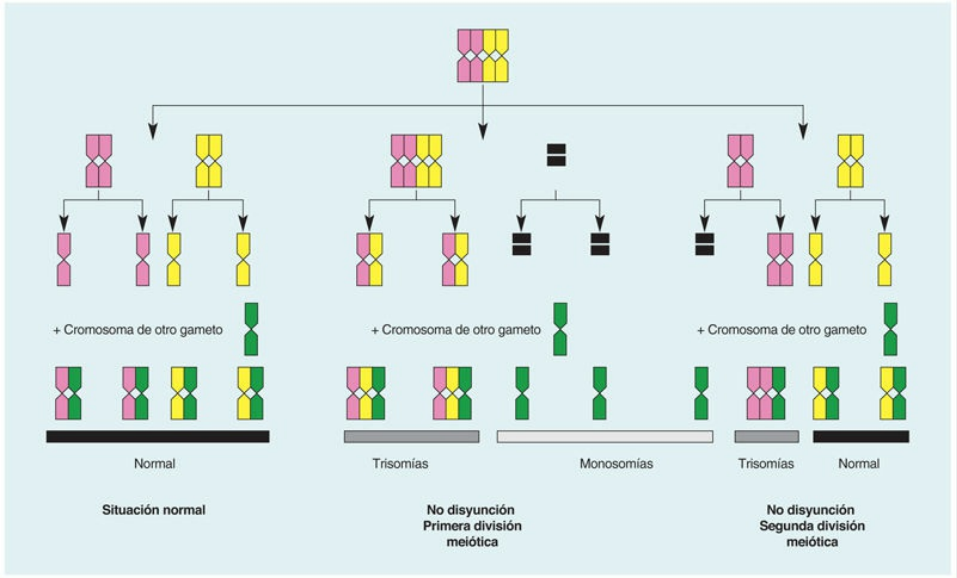


FIGURA 8-10 Mecanismos más frecuentes de producción de aneuploidías.

Consecuencias y manifestaciones

En general, la fisiopatología de las alteraciones cromosómicas es más compleja que la de los trastornos monogénicos, ya que se afecta un número mayor de genes. Sin embargo, de forma general las consecuencias de las anormalidades de los cromosomas son de varios tipos:

- **Abortos.** A juzgar por la frecuencia con la que son comprobadas en embriones y fetos que no han llegado a término, las anormalidades cromosómicas deben de ser una causa frecuente de abortos.
- **Alteraciones mentales y del crecimiento.** Son frecuentes tanto en las autosomopatías como en las gonosomopatías.
- **Esterilidad.** Característica de las gonosomopatías, habitualmente se acompaña de hipogonadismo.
- **Malformaciones de diversos órganos y sistemas.** Permiten la definición fenotípica del síndrome y pueden afectar tanto a los rasgos externos como a órganos internos.
- **Transformación neoplásica.** En algunos casos, sobre todo translocaciones, se altera el control de la expresión génica, lo que puede llevar a alteraciones del crecimiento y diferenciación celular.

Señalaremos tres ejemplos de cromosomopatías relativamente frecuentes:

1. *Síndrome de Turner.* Es la monosomía de los cromosomas sexuales, pues las pacientes solo tienen un cromosoma X. Entre los datos fenotípicos destaca la talla baja (< 144 cm), la hipoplasia cervical, con «cuello alado», cúbito valgo y cardiopatía congénita (coartación aórtica). Además, se producen alteraciones de la diferenciación sexual y de la

función hormonal que serán contempladas en los capítulos 60 y 61.

2. *Síndrome de Klinefelter.* En la forma más frecuente, los pacientes poseen un cariotipo gonosómico XXY y un fenotipo masculino. Este síndrome se caracteriza por talla alta, retraso mental ligero, ginecomastia, venas varicosas en las extremidades inferiores y deficiencia del activador del plasminógeno. También en este síndrome se producen alteraciones de la diferenciación sexual y de la función hormonal que estudiaremos en los capítulos 60 y 61.
3. *Síndrome de Down.* La mayor parte de los casos corresponden a trisomías del cromosoma 21 y el resto a translocación robertsoniana entre el cromosoma 14 y el 21. Se caracterizan por retraso mental variable, talla baja, braquicefalia con occipucio plano, ojos con pliegues epicánticos, manos cortas y anchas con un único pliegue palmar, cardiopatía congénita (en un tercio de los casos) y capacidad reproductora ausente o dificultada.

Constitución

La constitución es la forma de ser y reaccionar individual de cada persona, e incluye cuatro aspectos: el hábito corporal o morfología externa, las características funcionales, el psiquismo y las peculiaridades reactivas.

Los dos factores que intervienen en el desarrollo de los rasgos constitucionales son la herencia, que se manifiesta mediante el fenotipo, y el medio ambiente (paratipo). La participación de la *herencia* es un dato muy importante en la constitución. En los últimos años, los métodos de biología molecular han permitido la detección de polimorfismos genéticos que están en la base de la diferente forma de reaccionar de los individuos a diferentes agentes.

Se denominan *polimorfismos genéticos* las variaciones en la secuencia de un lugar determinado del ADN que afectan al menos a un 1% de la población (a diferencia de las mutaciones). Existen varios tipos de polimorfismos genéticos: SNP, STR y VNTR. Los *SNP (single nucleotid polymorphisms),* pronunciados «snips», también llamados *polimorfismos de un solo nucleótido,* consisten en la variación de una base nitrogenada. También se los denomina *polimorfismos de nucleótido simple* e incluyen, además, pequeñas inserciones o deleciones *(indels).* Los SNP son los polimorfismos más frecuentes, aparecen cada 200-300 pb, y la mayor parte constituyen sustituciones de una C por una T. Los STR *(short tandem repeats),* también denominados *microsatélites,* son repeticiones de uno a cinco nucleótidos distribuidos por todo el genoma. Finalmente, los VNTR *(variable number of tandem repeats)* o *minisatélites* son repeticiones de secuencias de 9 a 100 pares de bases.

En los últimos años se han popularizado una serie de estudios denominados GWAS *(genome-wide association study)* o WGAS *(whole genome association study)* que consisten en el estudio de asociación del genoma completo con el objetivo de identificar su asociación a un rasgo observable. Los GWAS suelen centrarse en asociaciones entre los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP).

Sin embargo, los *factores adquiridos,* como la alimentación, la actividad física, la educación o las enfermedades pasadas, también influyen en la forma de ser y reaccionar del ser vivo.

Tipos constitucionales

Por definición, la constitución es específica para cada individuo y, por tanto, existen tantas constituciones como individuos. Sin embargo, se han realizado múltiples intentos de definir «tipos constitucionales», es decir, formas de constitución comunes a muchos individuos. Únicamente consideraremos la

clasificación más aceptada (Kretschmer), ya que es sencilla, capta los tipos morfológicos que tienen realidad indiscutible e incluye satisfactoriamente su caracterización psicológica. Los tres tipos constitucionales descritos por este autor son (fig. 8-11):

1. El *tipo leptosómico o asténico* presenta un hábito corporal en el que domina relativamente la talla sobre el peso; también predomina la longitud sobre las medidas transversales y anteroposteriores. En cuanto al psiquismo, son esquizotímicos, es decir, sensibles, introvertidos, idealistas, ordenados y rígidos.
2. En el *tipo pícnico,* por el contrario, domina el peso sobre la talla y los diámetros transversal y anteroposterior sobre las medidas de longitud. Desde el punto de vista psicológico, son ciclotímicos, es decir, exageradamente alegres o tristes, activos, comunicativos, realistas, humoristas, intuitivos y flexibles.
3. En el *tipo atlético,* lo más destacable desde el punto de vista físico es el notable desarrollo osteomuscular. En cuanto a rasgos psicológicos suelen ser viscosos, lo que significa que perseveran en los temas; además, son poco imaginativos, flemáticos y de afectividad escasa, pero regular.

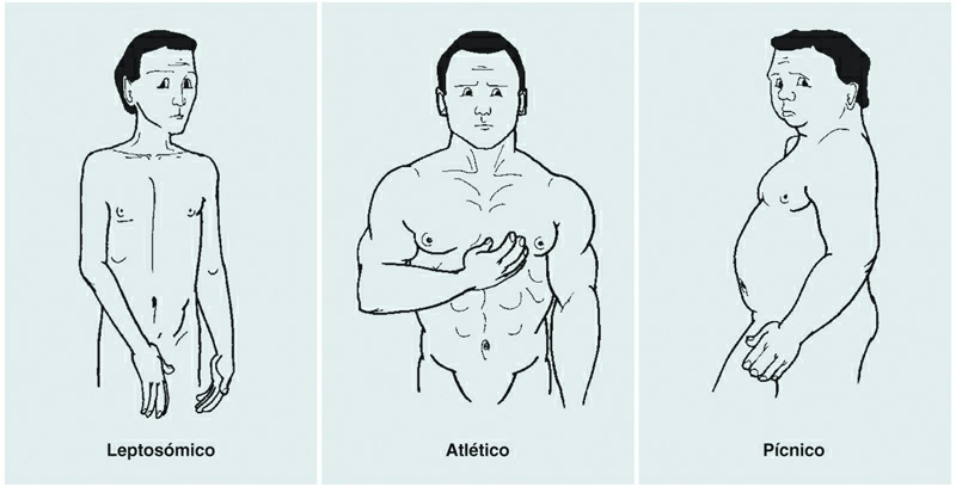


FIGURA 8-11 Principales tipos constitucionales.

Existen otros tipos constitucionales displásicos (eunucoide, acondroplásico), cuyo estudio escapa a los límites de este manual.

Relación entre tipo constitucional y enfermedades

La experiencia demuestra que en los individuos de cada tipo constitucional son especialmente frecuentes ciertas enfermedades. Así, en los asténicos lo

son la hipotensión arterial con reacciones ortostáticas anormales, las desviaciones de la columna vertebral (cifosis, escoliosis) y, desde luego, la esquizofrenia, que es la exageración hasta lo patológico del carácter esquizotímico; los pícnicos padecen selectivamente la asociación obesidad-diabetes-gota y la psicosis maníaco-depresiva, expresión máxima del carácter ciclotímico.

Autoevaluación

Preguntas

1. La embriofetopatía rubeólica es una enfermedad:
    a) Congénita
    b) Hereditaria
    c) Genética
    d) Todas las anteriores
    e) Ninguna de las anteriores
2. Con respecto a las mutaciones:
    a) Aparecen en más del 1% de la población
    b) La tasa de mutación espontánea es de 1/1.000 para cada locus y ciclo celular
    c) Todas las mutaciones son inducidas
    d) Todas las anteriores son correctas
    e) Ninguna de las anteriores es correcta
3. La ataxia de Friedreich es un ejemplo característico de mutación por la alteración de:
    a) Región promotora
    b) Región inductora
    c) Exones
    d) Intrones
    e) Formación del *capping*
4. En la deficiencia de α_1-antitripsina, el mecanismo patogénico es una alteración de:
    a) Región promotora
    b) Región inductora
    c) Exones
    d) Intrones
    e) Modificación postraduccional
5. En una enfermedad autosómica dominante, si un individuo está afecto, uno de sus progenitores debe estar afecto, excepto:
    a) Si la mutación ha tenido lugar en las gónadas de los progenitores
    b) Si ha existido un contacto extramarital
    c) Si la expresividad en el progenitor es baja
    d) En cualquiera de las anteriores

e) Esta situación no es posible

6. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones acerca de la hipótesis de Lyon es correcta?
   a) En las células somáticas de las mujeres solo uno de los dos cromosomas X es activo, mientras que el otro está condensado e inactivo, constituyendo la cromatina sexual
   b) La inactivación tiene lugar en fases embrionarias precoces
   c) El cromosoma X inactivo puede ser indistintamente el materno o el paterno (inactivación al azar), pero, una vez inactivado, este fenómeno persiste en todos los descendientes (inactivación fija)
   d) Todas las anteriores
   e) Ninguna de las anteriores
7. Con respecto a la herencia mitocondrial:
   a) Exclusivamente es transmitida por las mujeres
   b) Afecta exclusivamente a varones
   c) Las enfermedades nunca afectan al sistema nervioso o músculo estriado
   d) Las manifestaciones son idénticas en todos los sujetos afectados
   e) Todas las anteriores son correctas
8. El fenómeno por el que una alteración de un gen da lugar a múltiples efectos fenotípicos se denomina:
   a) Expresividad
   b) Penetrancia
   c) Pleiotropía
   d) Impronta genética
   e) Anticipación génica
9. La generación de productos tóxicos por una vía metabólica secundaria constituye la base patogénica de:
   a) Albinismo
   b) Porfirias
   c) Fenilcetonuria
   d) Enfermedad de Lesch-Nyhan
   e) Ninguna de las anteriores
10. El mecanismo principal de formación de cromosomas en anillo es:
   a) Doble adición
   b) Doble deleción
   c) Translocación
   d) Alteraciones de la primera división meiótica
   e) Alteraciones de la segunda división meiótica

Preguntas

1. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: las enfermedades congénitas son aquellas que aparecen ya en el momento del nacimiento. Algunas tienen origen genético, pero en otros casos se deben a factores ambientales.

2. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: las lesiones monogénicas se deben a *mutaciones*, es decir, cambios en la secuencia de nucleótidos del ADN que aparecen con una frecuencia < 1% en la población.

Las mutaciones pueden ser *espontáneas*, cuando se desconoce la causa que las produjo, o *inducidas*, si se identifica el agente etiológico. La frecuencia de mutación espontánea es de aproximadamente 1 de cada 10^6 para cada locus y división celular. Las mutaciones inducidas se deben a agentes físicos (p. ej., radiaciones), químicos (p. ej., agentes alquilantes) o biológicos (virus oncogénicos).

3. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: la alteración de los intrones tiene lugar en una enfermedad hereditaria denominada ataxia de Friedreich. En esta entidad, se produce una expansión de tripletes de GAA en un intrón, por lo que se altera el *splicing* posterior y la proteína sintetizada es anormal.

4. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: en la deficiencia de α_1-antitripsina, está alterado el transporte desde el retículo endoplásmico al medio extracelular. Por ello, disminuye la concentración plasmática de la proteína y se acumula en el hígado. También en el síndrome de Ehlers-Danlos (que cursa con hiperlaxitud articular), la hidroxilación del colágeno es anormal, siendo menos firme que el de las personas normales.

5. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: en la herencia autosómica dominante, los individuos afectados tienen un progenitor que lo está, excepto en tres casos: 1) que la mutación haya tenido lugar en las gónadas de uno de los progenitores; 2) que haya existido un contacto extramarital, o 3) que la expresividad del trastorno en el progenitor sea baja.

6. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: todas las afirmaciones son correctas. Por ello, una

mujer heterocigota pueda presentar manifestaciones clínicas si la heterocromatización afecta a la mayor parte de los cromosomas X sanos.

7. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: las mitocondrias y, por lo tanto, su ADN son transmitidos a la descendencia desde el oocito. Si existe una anomalía del ADN mitocondrial, únicamente las mujeres podrán transmitir la lesión, pero esta se manifestará de forma similar en varones y mujeres. Teniendo en cuenta la importancia de las mitocondrias en la generación de ATP, las enfermedades mitocondriales afectarán principalmente al sistema nervioso y al músculo estriado (p. ej., la atrofia óptica de Leber o las encefalomiopatías mitocondriales). Por otro lado, durante la mitosis cada célula hija recibe un número similar de mitocondrias, distribuidas al azar. Por ello, la distribución de las mitocondrias con mutaciones es variable dependiendo de órganos y tejidos (heteroplasmia) y, por ello, la gravedad de las lesiones es diferente en los miembros afectados de cada familia.

8. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: se denomina pleiotropía al fenómeno por el que un único gen ejerce múltiples efectos fenotípicos. Así, la fenilcetonuria clásica deriva de un único defecto enzimático que se manifiesta fenotípicamente por alteraciones del sistema nervioso central, alteraciones cutáneas, etc.

9. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: un ejemplo característico de este mecanismo es la fenilcetonuria, en la que la deficiencia de fenilalanina hidroxilasa conduce inicialmente a la acumulación de fenilalanina que, por una vía colateral, da origen a los ácidos fenilpirúvico, fenilacético y feniláctico.

10. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: las deleciones consisten en la pérdida de un fragmento de cromosoma, por lo que la célula que presente este trastorno habrá perdido una cantidad variable de genes y, por lo tanto, son causa de enfermedad. Pueden ser de tres tipos: deficiencias, si tienen lugar en la región terminal; deleciones propiamente dichas, si afectan a zonas intermedias, y dobles deleciones terminales, que dan lugar a la formación de cromosomas en anillo.

CAPÍTULO 9

Lesión y muerte celular

En los capítulos anteriores hemos revisado los factores etiológicos de las enfermedades, tanto exógenos (físicos, químicos y biológicos) como endógenos (genética y constitución). A partir de este capítulo, estudiaremos los mecanismos generales por los que estos agentes causales ocasionan lesiones de los diferentes órganos y tejidos dando lugar a enfermedades.

En este capítulo consideraremos los diferentes tipos de respuesta de las células a la agresión. Básicamente, existen tres modelos de interacción entre agresión y respuesta celular: las lesiones reversibles, la adaptación celular y las lesiones irreversibles. Las lesiones reversibles aparecen cuando la agresión es moderada o de corta duración, y aparecen cambios morfológicos que se denominan *degeneración celular.* Si la agresión es constante, pero subletal, las células ponen en marcha *mecanismos de adaptación* que modifican su forma y función. Finalmente, si la agresión es prolongada o grave, se producen cambios irreversibles que llevan a la *muerte celular.*

Degeneración celular

La degeneración es un proceso regresivo en el que existe un deterioro de las células junto con cambios bioquímicos y morfológicos más o menos característicos. Esta situación puede evolucionar hacia la normalidad si la causa de la degeneración cede o hacia la muerte celular si la agresión persiste. Desde un punto de vista morfológico, se distinguen dos grandes tipos atendiendo al producto acumulado dentro de la célula: la degeneración hidrópica y las acumulaciones intracelulares anormales.

Degeneración hidrópica

Prácticamente todos los tipos de lesión llevan, al menos inicialmente, a la acumulación de agua intracelular. Como consecuencia, la célula adopta un aspecto edematoso, que corresponde al aumento de agua y sodio en el citoplasma o en las cisternas del retículo endoplásmico. Este fenómeno se debe a la alteración de la bomba Na^+-K^+-ATPasa producida por la disminución de ATP. La consecuencia directa es la retención de sodio y agua en la célula.

Antes del empleo del microscopio electrónico, se utilizó en la descripción macroscópica de este fenómeno el término degeneración turbia debido al aspecto «cocido» que presentaban los tejidos. Aunque en el contexto de la degeneración hidrópica pueden aparecer estos cambios (causados por el edema mitocondrial que aumenta la granulosidad citoplásmica y da lugar a un efecto Tyndall), otros procesos diferentes pueden llevar a la misma apariencia macroscópica.

Acumulación intracelular de sustancias

En ciertas circunstancias puede producirse la acumulación excesiva o anormal de determinadas sustancias en los tejidos. De forma esquemática, el producto acumulado puede ser un constituyente *normal* (grasa, glucógeno o proteínas), *anormal* (p. ej., productos del metabolismo intermediario en defectos enzimáticos), *excesivo* (sustancias habitualmente presentes en baja concentración intracelular), o pueden ser *sustancias exógenas* (partículas de polvo, metales, etc.). El estudio de los aspectos morfológicos de los diferentes tipos de acumulaciones intracelulares escapa a los objetivos de este capítulo.

A modo de ejemplo, indicaremos algunas características de un tipo de acumulación celular anormal: la degeneración grasa. En primer lugar, debe distinguirse conceptualmente la acumulación de grasa en las células parenquimatosas (degeneración grasa) del exceso de grasa en células

especializadas (adipocitos) o de la fagocitosis de lípidos por las células del sistema mononuclear fagocítico. En general, la degeneración grasa es la consecuencia de tres mecanismos biológicos que pueden actuar de forma aislada o combinada: el aumento del aporte al tejido, la insuficiente metabolización o la deficiente eliminación de lípidos. Varias situaciones constituyen ejemplos de estos mecanismos, que llevan a la degeneración grasa (principalmente hepática). Así, muchos tóxicos, al alterar los sistemas energéticos celulares, conducen a una utilización deficiente de los ácidos grasos. Por otro lado, en la diabetes mellitus, el defecto absoluto o relativo de insulina (hormona lipolítica) promueve la acumulación intracelular de grasa. Finalmente, existe un defecto en la eliminación tisular de grasa en deficiencias proteicas graves (debido a la disminución de las proteínas transportadoras) y en el alcoholismo (debido a la alteración de proteínas microtubulares hepáticas).

Adaptación celular

La respuesta celular a un estímulo persistente da lugar a diferentes tipos de cambios morfológicos y funcionales, que reciben el nombre de *adaptación celular*. Aunque el término adaptación se interpreta habitualmente como algo positivo, no siempre estos cambios suponen ventajas biológicas.

Los principales cambios adaptativos de las células son los siguientes: atrofia, hipertrofia, hiperplasia y metaplasia (v. fig. e9-1).

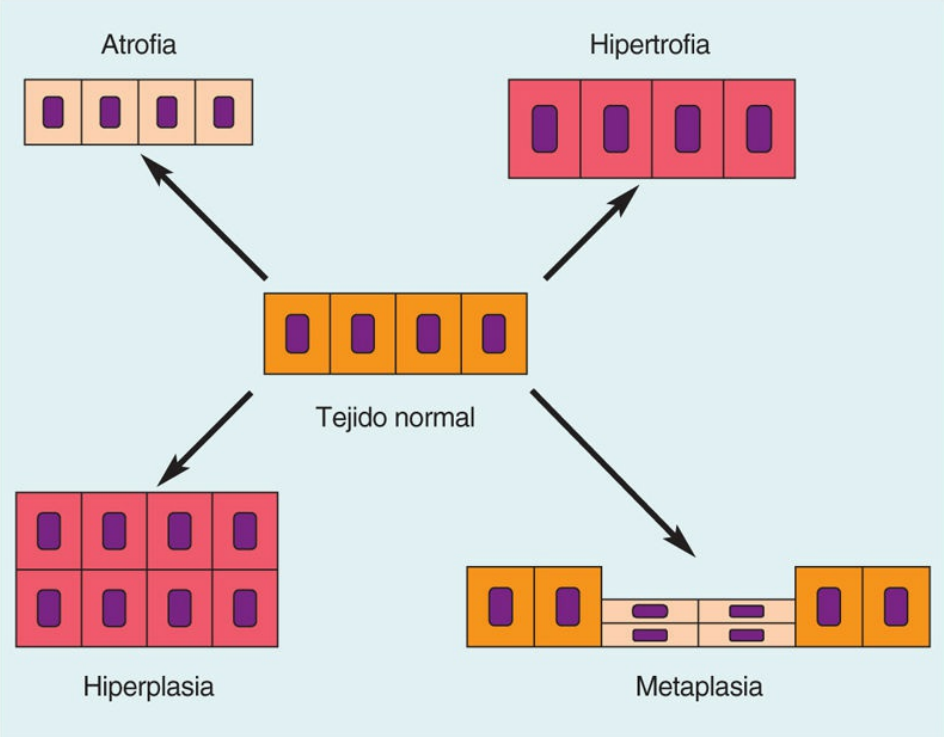


FIGURA E9-1 Tipos de adaptación celular.

Atrofia

Consiste en la disminución del tamaño y de las funciones celulares, que se interpreta como un esfuerzo de la célula para disminuir el consumo de nutrientes. La atrofia es un mecanismo de adaptación muy habitual en respuesta a los siguientes factores: *a) desuso* (p. ej., la atrofia muscular por denervación en el síndrome de primera motoneurona; v. cap. 73); *b) isquemia* (p. ej., en estenosis arteriales; v. cap. 34); *c) malnutrición* (v. cap. 70); *d) disminución de hormonas estimulantes* (v. parte 7); *e) lesión persistente* (p. ej., en tejidos sometidos a inflamación crónica), y *f) envejecimiento* (v. cap. 16).

Hipertrofia

Se denomina *hipertrofia* al aumento del tamaño celular que se acompaña de un incremento de su función. Es un mecanismo habitual en las células posmitóticas irreversibles (básicamente, el músculo estriado). Un ejemplo claro de hipertrofia como mecanismo fisiopatológico es la modificación del miocardio en respuesta a las sobrecargas de presión (v. cap. 33).

Hiperplasia

Se incluye bajo esta denominación el aumento del número de células en respuesta a diversos estímulos. Existen tres tipos de situaciones en las que aparece hiperplasia: *a)* una lesión persistente, como en las anemias hemolíticas, en las que se produce una proliferación de los precursores eritroides (v. cap. 52); *b)* el efecto excesivo de hormonas sobre el órgano diana (v. parte 7), y *c)* la irritación crónica de las células epiteliales (p. ej., «callos» cutáneos).

Metaplasia

Consiste en la sustitución de un tipo de célula diferenciada por otro (p. ej., epitelio columnar por epitelio plano poliestratificado). Es una respuesta característica de los epitelios (piel y mucosas).

Muerte celular

Existen cuatro formas principales de muerte celular en los vertebrados: necrosis, apoptosis, autofagia y necroptosis, cuyas diferencias se indican en la figura 9-1 y la tabla 9-1.

Tabla 9-1

Tipos de muerte celular

	Necrosis	Apoptosis	Autofagia
Sinónimos	Muerte accidental, «asesinato celular»	Muerte programada, «suicidio celular»	
Agentes causales	Exógenos	Endógenos Exógenos	Limitación de nutrientes
Cambios celulares			
• Membrana plasmática	Pérdida del control osmótico Rotura	Zeiosis Mantenimiento del control osmótico Modificación de fosfolípidos	
• Citoplasma	Expansión por entrada de agua	Contracción por salida de agua y electrólitos	Estructura de doble membrana (autofagosoma)
• Orgánulos	Lesión profunda inicial	Escasa lesión inicial Liberación de componentes al citoplasma	
• Núcleo	Lesiones secundarias	Heterocromatización Fragmentación	
Resolución	Respuesta inflamatoria	Reconocimiento por los fagocitos	Variable
Significado biológico	Patológico	Sistema de control Respuesta patológica	Sistema de control Respuesta patológica

En la actualidad, todas las definiciones de los diversos tipos de muerte celular son morfológicas, existiendo formas «puras» y formas mixtas. En lo que respecta a los factores etiológicos, no existe una relación estricta con las distintas formas de muerte celular, de tal forma que, por ejemplo, determinadas citocinas a bajas concentraciones inducen apoptosis y a dosis elevadas dan lugar a necrosis.

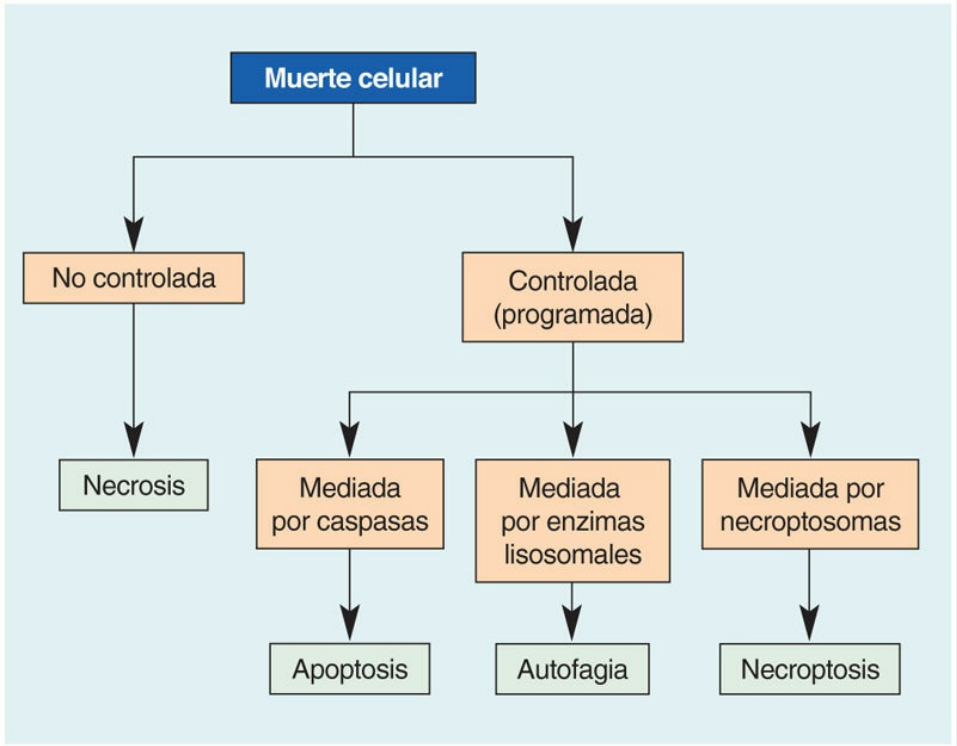


FIGURA 9-1 Tipos de muerte celular.

Además de estas formas principales de muerte celular, se han descrito otros tipos como la *piroptosis* (muerte celular relacionada con la caspasa 1, en relación con la síntesis de IL-1; v. cap. 10), la *paraptosis* (vacuolización de orgánulos no dependiente de caspasas) y la *catástrofe mitótica* (en relación con un fallo de los sistemas de chequeo del ciclo celular).

Necrosis

El concepto de *necrosis* hace referencia a los cambios morfológicos que sufren las células cuando mueren debido a una lesión grave y súbita por cualquiera de los agentes lesivos ya descritos (p. ej., isquemia, hipertermia sostenida, trauma físico o químico). Por esta razón, el término necrosis se hace sinónimo de muerte accidental. El término *gangrena* se aplica cuando una masa considerable de tejido sufre necrosis.

Aspectos morfológicos

Un dato característico de la necrosis es la afectación de células que están en contigüidad. Desde un punto de vista morfológico, la forma más característica de necrosis es la denominada *oncosis* (fig. 9-2), en la que aparece edema celular, con cariólisis (disolución del núcleo), cariorrexis (fragmentación de la cromatina al azar) y picnosis (condensación de la cromatina), edema de los orgánulos y rotura de la membrana citoplásmica.

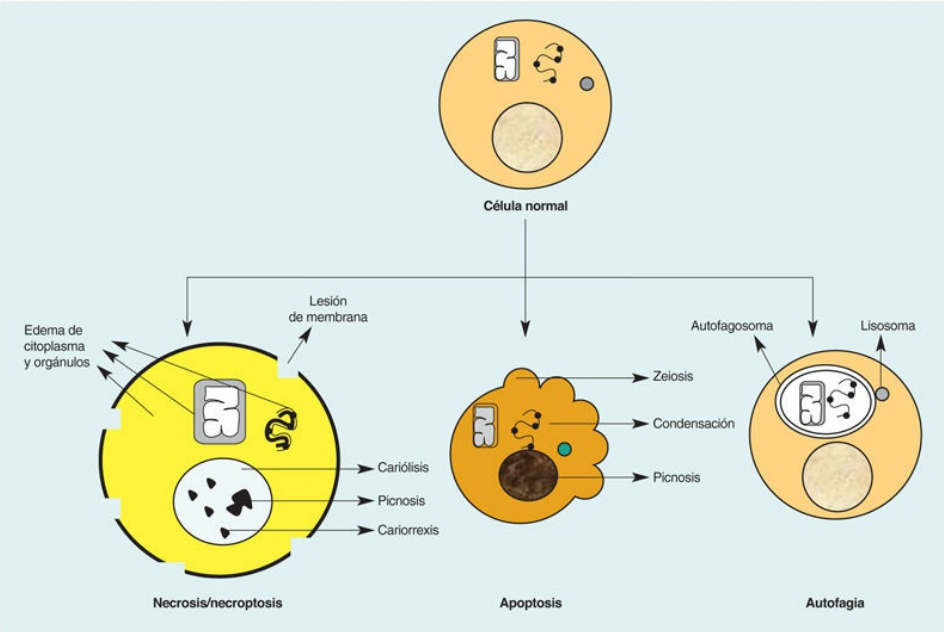


FIGURA 9-2 Morfología de los tipos de muerte celular.

Mecanismos y causas

Los dos mecanismos generales que condicionan la aparición de necrosis son la limitación de energía celular y la lesión directa de la membrana plasmática. Los efectos dependen del daño de dos estructuras clave: las mitocondrias y la membrana plasmática. La lesión mitocondrial priva a la célula de energía para el mantenimiento de la homeostasis normal, mientras que la lesión de la membrana plasmática altera su capacidad osmorreguladora y, como consecuencia, la célula sufre un edema y finalmente estalla. El contenido celular se vierte al tejido poniendo en marcha una respuesta inflamatoria que en términos biológicos es deseable, ya que tiene por objeto la eliminación de los detritos, iniciándose un proceso de reparación.

Exploración

Además de la visualización microscópica, existen datos indirectos que pueden indicar la presencia de necrosis tisular. Estos datos se deben a la liberación del contenido celular al tejido intersticial y desde este al plasma. Los más importantes son:

- **Elevación de la concentración plasmática de enzimas.** Las más características son lactato deshidrogenasa (LDH) y transaminasa glutámica oxaloacética (GOT), presentes en muchos tejidos (v. cap. 40).
- **Aumento de la concentración plasmática de iones.** Teniendo en cuenta que el espacio intracelular es rico en potasio y fosfatos, la destrucción importante de las células lleva a su elevación plasmática.
- **Aumento en la producción de ácido úrico.** La liberación de ácidos

nucleicos y su degradación posterior tienen como consecuencia el aumento en la concentración de este catabolito (v. cap. 66).

Papel de la necrosis en la enfermedad

La necrosis es un mecanismo muy habitual de lesión de los tejidos y órganos en respuesta a agentes físicos, químicos y biológicos. Las consecuencias dependerán del tipo de célula lesionada (p. ej., posmitótica reversible o irreversible; v. cap. 7) y de la alteración del tejido conjuntivo adyacente.

Apoptosis

La muerte celular por apoptosis es un proceso más sutil desde el punto de vista morfológico. A menudo se equipara el concepto de apoptosis al de muerte programada, aunque no es estrictamente cierto. Así, aunque en vertebrados la muerte celular puede ser un fenómeno aceptable e incluso previsible a nivel de poblaciones celulares, no es un fenómeno que pueda ser previsto exactamente en células individuales. Por lo tanto, la apoptosis, de forma aparentemente paradójica, es un proceso a la vez programado y estocástico.

Un ejemplo claro de este concepto es la evolución de las células B dentro del folículo linfoide. Se considera que el 95% de las células generadas sufrirán un proceso de apoptosis (aspecto «programado»), pero es imposible *a priori* determinar cuáles serán las células que sigan este destino (carácter estocástico). Por otro lado, dos tipos de datos abogan en contra del concepto de muerte programada. El primero de estos datos es que la apoptosis frecuentemente es inducida por la ausencia de un factor exógeno (hormona o factor de crecimiento) producida por otra estirpe celular, por lo que, en el caso de existir un «programa», este se encontraría fuera de la célula. Por otro lado, aunque diversos estímulos fisiológicos sean capaces de activar la apoptosis (p. ej., acción de los glucocorticoides sobre los timocitos), las mismas células pueden ser activadas para iniciar un proceso apoptótico idéntico por agentes patológicos (p. ej., radiaciones ionizantes).

Por todo ello, puede entenderse la apoptosis desde el punto de vista biológico como un «suicidio celular» voluntario o inducido, en aras a preservar la integridad funcional del conjunto del organismo. Un dato esencial en la apoptosis es la ausencia de respuesta inflamatoria a la muerte celular.

Aspectos morfológicos de la apoptosis

Los cambios morfológicos observados durante la apoptosis son claramente diferentes a los descritos en la necrosis. Así, a diferencia de la necrosis, es frecuente que los cambios apoptóticos afecten a células aisladas o a pequeños

agregados celulares. Las alteraciones morfológicas comunes de la apoptosis afectan a todas las estructuras subcelulares (v. fig. 9-2):

- La *membrana plasmática* sufre un proceso denominado *zeiosis* y aparece al microscopio con un aspecto «burbujeante». A diferencia del proceso de necrosis, en el que se pierde la capacidad de la membrana para mantener un gradiente osmótico, las células que sufren apoptosis mantienen, incluso tras su fragmentación, la capacidad de control osmótico. Entre los factores responsables de este fenómeno, se señalan la integridad del citoesqueleto y la activación de determinadas enzimas (p. ej., transglutaminasas). Otro fenómeno importante es la externalización de las moléculas de fosfatidilserina (habitualmente presentes en la cara interna de la membrana). Este hecho facilita el reconocimiento de las células apoptóticas por los fagocitos (v. más adelante).
- Disminuye notablemente el *volumen citoplásmico* y en la microscopia electrónica aparece anormalmente electrondenso. Este fenómeno se atribuye a la pérdida isoosmótica de agua e iones. En general, no se observan alteraciones morfológicas de los orgánulos citoplásmicos.
- El *núcleo celular* sufre importantes cambios morfológicos durante el proceso de apoptosis. Inicialmente disminuye de tamaño, incrementándose la densidad de la cromatina, que aparece de forma parcheada. Posteriormente, la cromatina adopta aspecto de semiluna y se localiza en contacto con la membrana nuclear. Finalmente, el núcleo se fragmenta en una o varias esferas densas. Estos cambios morfológicos se acompañan de la fragmentación del ADN en subunidades regulares, como resultado de la rotura de las hebras de ADN en la región de los lazos internucleosómicos. Este ADN fragmentado presenta extremos 3′ libres que pueden ser identificados.

Mecanismos y causas de apoptosis

Conceptualmente, existen dos modelos de apoptosis: el *modelo inductivo*, por el cual las células ponen en marcha un programa de destrucción al recibir un estímulo, y el *modelo de liberación*, en el cual los sistemas represores de la apoptosis presentes en una célula son anulados al no recibir un estímulo (soluble o por contacto).

En este apartado revisaremos inicialmente los principales mecanismos de apoptosis y posteriormente el sistema de regulación de la eliminación de las células que han sufrido este proceso.

Mecanismos de apoptosis

La apoptosis es un proceso que tiene lugar de forma bifásica: *a)* tres tipos de *rutas iniciadoras* denominadas vía mitocondrial, vía de los «receptores letales»

y vía directa, y *b)* una *vía final común* a todas las anteriores (fig. 9-3).

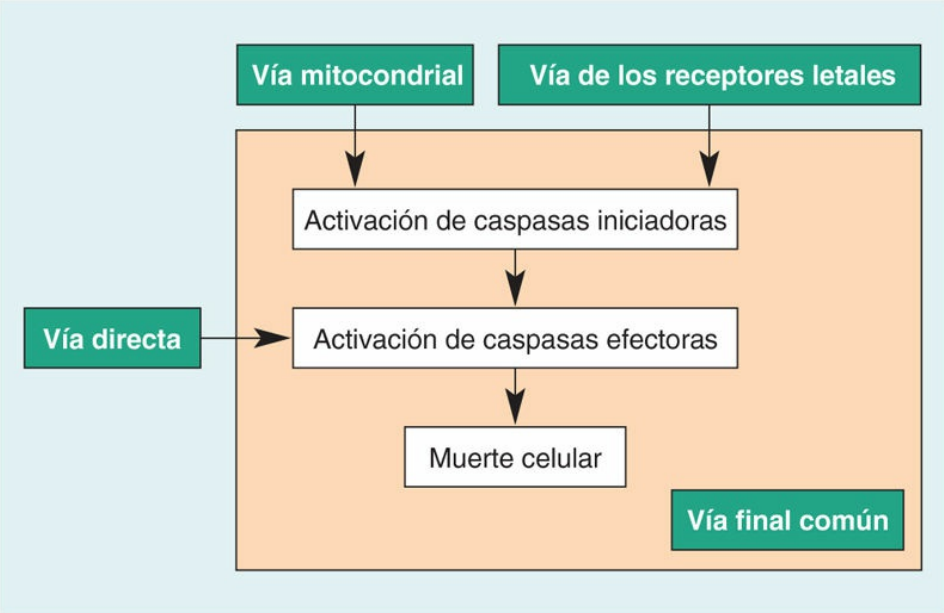


FIGURA 9-3 Esquema general de la apoptosis.

Vía final común

La vía final común de la apoptosis está mediada por un conjunto de enzimas denominadas *caspasas (**C**ytosolic **A**spartate **S**pecific **P**roteases)* (fig. 9-4). Se han descrito 13 enzimas, de las cuales solo la mitad participan en el proceso apoptótico, y la función del resto consiste en la regulación de la síntesis de citocinas. Dentro de las caspasas implicadas en la apoptosis, se distinguen dos tipos: las *caspasas iniciadoras* (8, 9 y 10) y las *caspasas ejecutoras* (3).

Las caspasas iniciadoras poseen dos subunidades funcionales y una región reguladora larga, en la que se encuentran los dominios sobre los que actúan los estímulos inductores de apoptosis. La caspasa 9 posee unas secuencias reguladoras denominadas *death-effector domains* (DED), mientras que las de las caspasas 8 y 10 se conocen como *caspase-recruiting domains* (CARD).

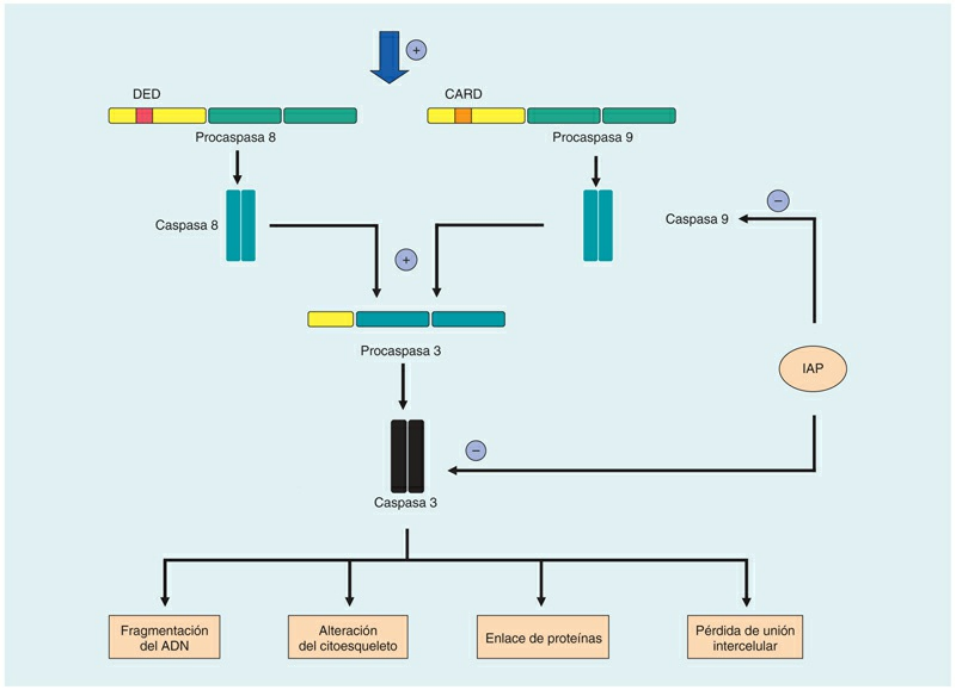


FIGURA 9-4 Vía final común de la apoptosis. *CARD, caspase-recruiting domains; caspasa, cytosolic aspartate specific proteases; DED, death-effector domains; IAP, inhibitors of apoptosis proteins.*

Las caspasas ejecutoras presentan una estructura similar, formada por dos subunidades funcionales y una región reguladora corta. Las caspasas ejecutoras se encuentran en condiciones normales como proenzimas inactivas. Su activación puede producirse de forma directa o a través de las caspasas iniciadoras.

Finalmente, existen unas moléculas denominadas *inhibitors of apoptosis proteins* (IAP), como la sobrevivina, que inhiben a los diferentes tipos de caspasas (inductoras y ejecutoras) y promueven su proteólisis.

Una vez activadas, las caspasas ejecutoras dan lugar a los cambios morfológicos y funcionales propios de la apoptosis, al modificar diferentes moléculas. Así, entre otros fenómenos: *a)* se libera un factor que lleva a la fragmentación característica del ADN (*DNA fragmentation factor* [DFF]); *b)* se activan proteasas (gelsolina) que destruyen la actina y alteran el citoesqueleto; *c)* se produce la unión cruzada de proteínas mediante la transglutaminasa, y *d)* se destruye la β-catenina (alterando la unión intercelular).

Vía mitocondrial de la apoptosis

Las células requieren para su adecuado funcionamiento la producción de energía, principalmente a través de la producción de ATP en las mitocondrias. Por ello, es razonable que la lesión funcional de las mitocondrias sea un elemento clave en la inducción de apoptosis. En la práctica, la lesión mitocondrial se manifiesta por la liberación del citocromo «c» que accede al citoplasma y, en unión a varias moléculas (dATP, una

proteína adaptadora denominada APAF-1 y procaspasa 9), forma el «apoptosoma», constituyéndose caspasa 9 que pone en marcha la vía final común (fig. 9-5).

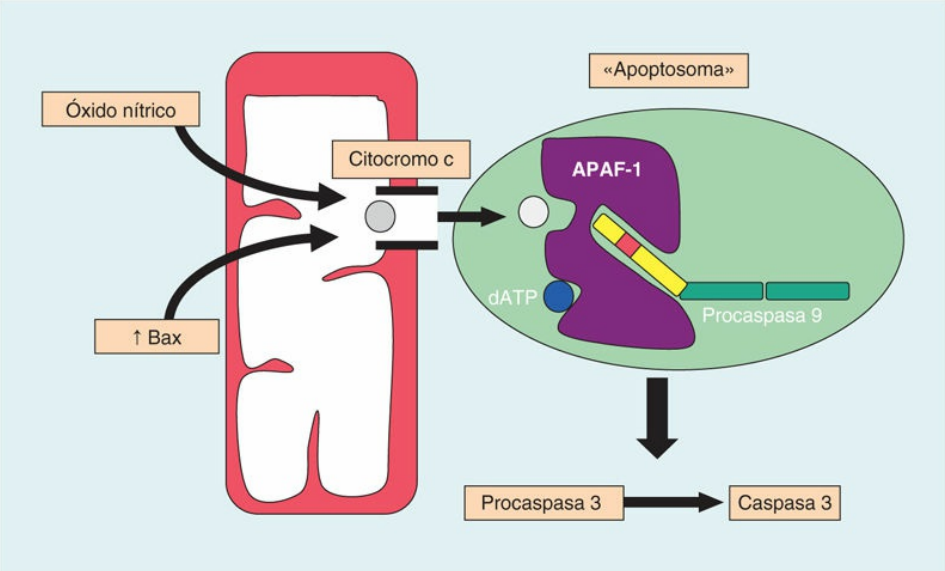


FIGURA 9-5 Vía mitocondrial de la apoptosis.

La liberación de citocromo c al citoplasma puede ser debida a una acción directa (p. ej., óxido nítrico) o a modificaciones de una familia de proteínas (familia Bcl-2).

Las proteínas de esta familia son de tres tipos, que se diferencian por sus características estructurales y funcionales: *a) grupo 1,* ancladas en la membrana mitocondrial y con función antiapoptótica (p. ej., Bcl-2 y Bcl-x_L); *b) grupo II,* también ancladas en la membrana mitocondrial y con función proapoptótica (p. ej., Bax y Bak), y *c) grupo III,* no necesariamente unidas a membranas y con actividad proapoptótica (p. ej., Bad, Bid).

La actividad proapoptótica de algunas proteínas (p. ej., Bax) se debe principalmente al incremento de la permeabilidad de la membrana mitocondrial, mientras que la principal acción de varias proteínas antiapoptóticas se debe al secuestro de las proteínas apoptóticas (p. ej., Bcl-2 se une a Bax; Bcl-x_L se une a APAF).

La activación de la apoptosis por la vía mitocondrial es puesta en marcha por múltiples agentes causales como la hipoxia, la radiación o los fármacos alquilantes (que activan la proteína p53), la supresión de factores tróficos (p. ej., *nerve growth factor* [NGF] en tejido nervioso) o la translocación cromosómica (p. ej., t 14:18 en los linfomas B de bajo grado de malignidad) (v. fig. e9-2).

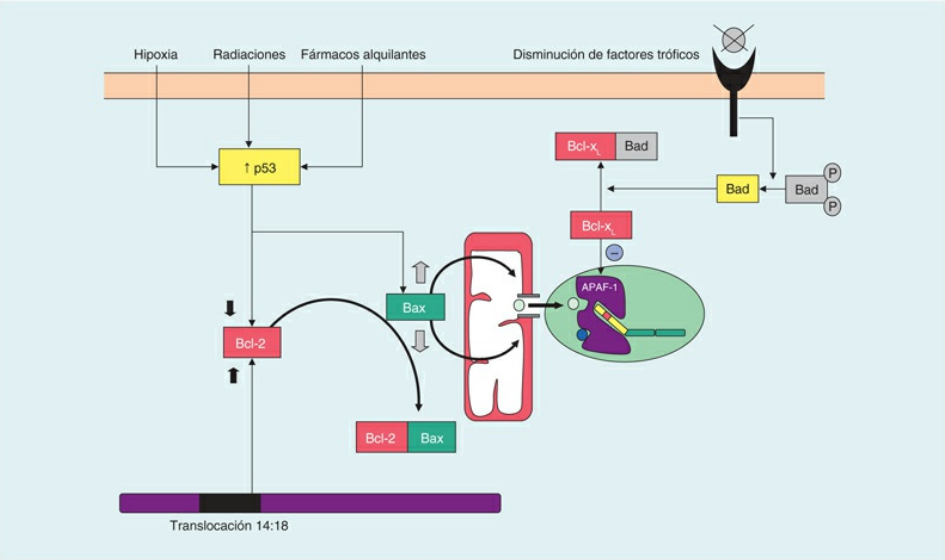


FIGURA E9-2 Ejemplos de apoptosis inducida por vía mitocondrial.

Activación de la proteína p53. Aparece esta situación en condiciones de hipoxia, radiación o fármacos alquilantes. El aumento de p53 («el guardián del genoma»), entre otras acciones, incrementa la expresión de Bax y disminuye la expresión de Bcl-2, por lo que Bax se transloca a la membrana mitocondrial y promueve la liberación de citocromo «c».

Supresión de factores tróficos. La ausencia de NGF inicia una cascada de eventos mediados por cinasas intracelulares que llevan a la desfosforilación de Bad. Esta molécula desfosforilada se une a Bcl-x_L inhibiendo su función y permite, por lo tanto, que el apoptosoma desempeñe sus acciones.

Alteración de la regulación de Bcl-2. En los linfomas B centrofoliculares, la translocación cromosómica característica lleva a una alteración genética en la que se incrementa la síntesis de Bcl-2. El aumento de esta proteína inhibe la actividad de Bax y, por lo tanto, se inhibe la apoptosis. Por ello, este tipo de linfomas, más que un proceso linfoproliferativo, constituyen una situación de linfoacumulación.

Vía de los receptores «letales»

La segunda vía de inducción de apoptosis es la interacción de elementos extracelulares (solubles, como el factor de necrosis tumoral α [TNF-α], o unidos a la membrana, como la molécula Fas) con receptores celulares (fig. 9-6). Estos receptores poseen unas regiones que, tras la unión con sus ligandos, generan señales intracelulares relacionadas con la muerte celular (*death domains* o dominios letales). En el caso de la molécula Fas (CD95), tras la unión a su ligando (CD95L) se facilita la unión a una proteína adaptadora (FADD *[fas associated death domain]*), formando un complejo que promueve la activación de la procaspasa 8. En el caso del receptor del TNF-α, el proceso es similar, ya que tras la unión de la molécula soluble se produce la unión a una proteína adaptadora (TRADD *[TNF-receptor associated death domain]*) que

promueve la activación de la procaspasa 8.

El TNF-α, dependiendo de varios factores, puede desencadenar apoptosis (como hemos señalado en el apartado anterior) o síntesis de proteínas proinflamatorias (v. cap. 11) si la proteína TRADD se une a otros factores o necroptosis.

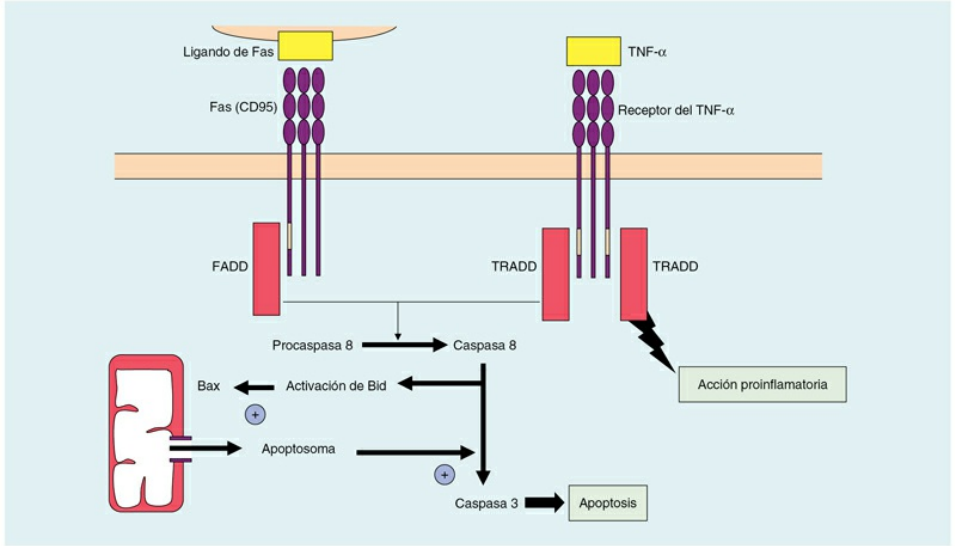


FIGURA 9-6 Vía de receptores letales en la apoptosis.

La caspasa 8 activa la vía final común de dos formas: estimulando directamente la procaspasa 3 y a través de la vía mitocondrial. Así, la caspasa 8 es capaz de activar la proteína Bid, que se une a Bax y promueve su inserción en la membrana mitocondrial.

Vía directa (granzimas)

El ejemplo más característico es el producido por las granzimas presentes, junto a las citoperforinas, en los gránulos de los linfocitos T citotóxicos y en las células *natural killer* (fig. 9-7). Las granzimas penetran en las células diana, tanto a través de los poros inducidos por las citoperforinas como mediante receptores específicos. En el interior de la célula diana, las granzimas estimulan la conversión de procaspasa 3 en caspasa 3 activando, tanto directamente como a través de la caspasa 10, la vía final común.

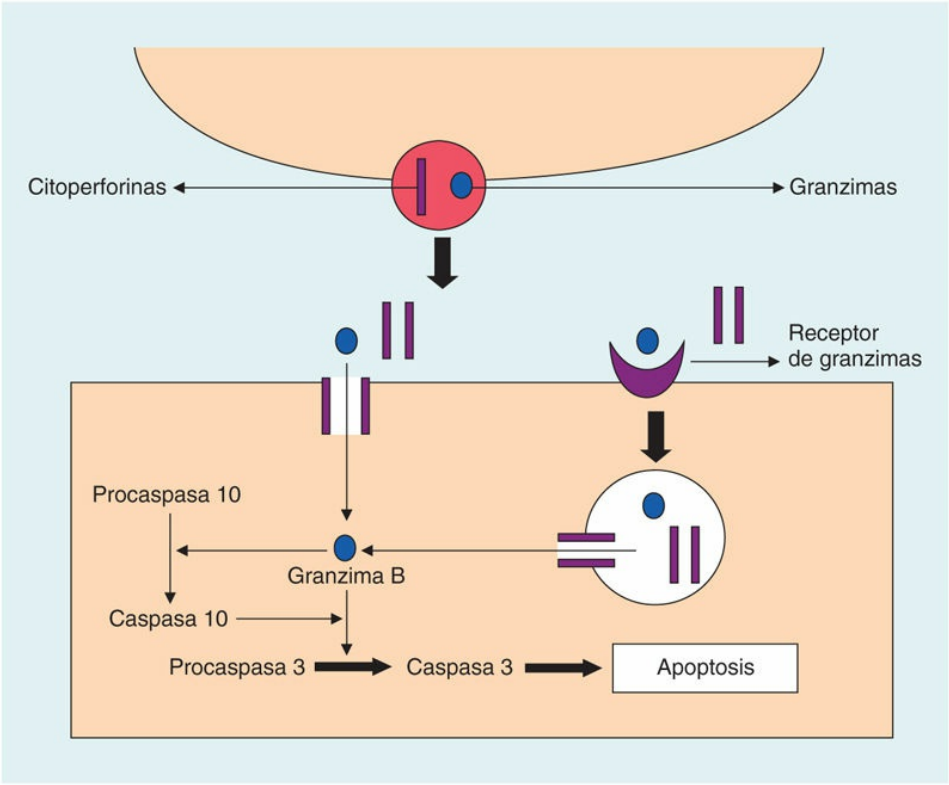


FIGURA 9-7 Vía directa de la apoptosis.

Destino de las células apoptóticas

El destino de las células que sufren un proceso de apoptosis es diferente al de las células necróticas. Este proceso ha sido bien estudiado en el caso de los leucocitos polimorfonucleares y probablemente pueda ser aplicado a otros tipos celulares (v. fig. e9-3). En general, el proceso consiste en la expresión por parte de las células apoptóticas de ligandos que son reconocidos por las células del sistema mononuclear fagocítico, procediendo estas a su ingestión y degradación ulterior. El elemento clave en la célula apoptótica es la exposición en membrana de residuos aniónicos, habitualmente confinados a la superficie interna de la membrana (sobre todo, fosfatidilserina). La unión entre estos residuos aniónicos y los macrófagos parece estar mediada por la proteína trombospondina, para la cual existen al menos dos tipos de receptores macrofágicos: las citoadhesinas (integrinas β_3) (v. cap. 53) y la molécula CD63.

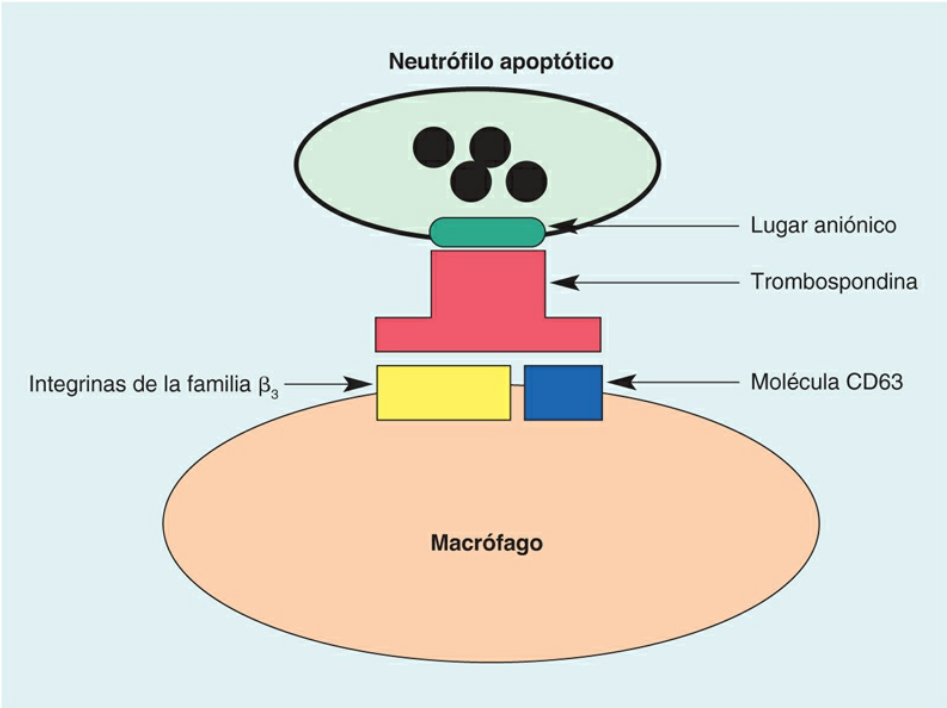


FIGURA E9-3 Reconocimiento de las células apoptóticas.

Exploración

Además de los estudios morfológicos y de la demostración de los mediadores señalados en los tejidos (p. ej., expresión de Bcl-2, p53, caspasas, etc.), puede explorarse la presencia de apoptosis por varios métodos.

Técnicas que estudian las modificaciones de membrana

Las más interesantes son las que emplean tinciones del ADN y la detección (p. ej., por citometría de flujo) de los cambios de estructura de la membrana plasmática.

Así, el empleo simultáneo de dos *sustancias que tiñen el ADN* (yoduro de propidio y Hoechst 33342) permite distinguir entre células vivas, necróticas y apoptóticas. Las células vivas eliminan ambos colorantes, las necróticas captan ambos colorantes y las apoptóticas solo eliminan el yoduro de propidio.

Por otro lado, la modificación de la estructura de la membrana plasmática hace que se exponga fosfatidilserina. Este hecho puede demostrarse empleando *anexina V*, que se unirá a las células apoptóticas y no a las células normales.

Técnicas que estudian las modificaciones del ADN

Las dos más empleadas son la electroforesis de ADN y las técnicas que identifican los extremos de ADN.

La *electroforesis de ADN* de las células apoptóticas demuestra un patrón característico («en escalera» o *ladder*) debido a que la fragmentación tiene

lugar a intervalos característicos (zonas internucleosómicas), por lo que los fragmentos tienen un tamaño múltiple.

La presencia de extremos 3′ libres en el ADN fragmentado puede demostrarse por la técnica TUNEL *(**T**erminal deoxinucleotidil transferase mediated d**U**TP biotin **N**ick **E**nd **L**abelling),* que se basa en su capacidad de unirse a nucleótidos que posteriormente se identifican mediante un marcador químico.

Papel de la apoptosis en la salud y en la enfermedad

La apoptosis es un mecanismo esencial para entender múltiples *fenómenos biológicos* fundamentales como la embriogénesis, el recambio celular en tejidos formados por células intermitóticas (mucosa digestiva, cutánea o células hematopoyéticas), la atrofia mamaria tras la lactancia o la atrofia prostática.

Por otro lado, la apoptosis desempeña un papel fundamental en la respuesta inmunológica e inflamatoria. Así, interviene en dos procesos fundamentales de la generación de células inmunocompetentes: la deleción clonal tímica y la selección de linfocitos B hipermutantes en órganos linfoides secundarios durante la respuesta secundaria (v. cap. 54). Por otro lado, interviene en la respuesta citotóxica, de tal forma que las células *natural killer* y los linfocitos T inducen una respuesta apoptótica en las células diana (tanto por vía directa como a través de la unión Fas-Fas ligando) (v. cap. 10). Además, interviene en la resolución de la inflamación, evitando que la liberación de sustancias proteásicas por los polimorfonucleares neutrófilos amplifique el proceso lesivo. Finalmente, la apoptosis está implicada en la inmunomodulación fisiológica por los glucocorticoides endógenos.

La apoptosis está implicada en *procesos patológicos* de dos formas: por defecto o por exceso.

Se ha observado una *disminución de la apoptosis* en enfermedades virales, autoinmunes y neoplasias.

Así, muchos *virus* sintetizan proteínas que, al inhibir la apoptosis, evitan la destrucción por los linfocitos T citotóxicos. Un ejemplo característico es el herpes virus de tipo 8, que fabrica una proteína (FLIP) que bloquea la unión de Fas con la proteína FADD, evitando de esta forma la apoptosis.

En algunas *enfermedades autoinmunes,* existe un fallo en la apoptosis de los linfocitos autorreactivos (v. cap. 14), por lo que estos ocasionan agresión a los tejidos. Esta situación se ha observado en algunas enfermedades autoinmunes organoespecíficas, como la diabetes autoinmune o la tiroiditis de Hashimoto.

También se ha demostrado una deficiente apoptosis en algunas *neoplasias* en las que se encuentra una pérdida de la proteína p53 (p. ej., cáncer de colon) o la sobreexpresión de Bcl-2 en linfomas B.

Una situación muy rara (el síndrome de Canale-Smith) en la que existe una mutación del gen *fas* ejemplifica las consecuencias de la alteración de la apoptosis, ya que sus manifestaciones clínicas son un aumento de fenómenos

autoinmunes y la aparición de neoplasias (síndrome linfoproliferativo).

Se ha demostrado que una *apoptosis excesiva* desempeña un papel importante en algunas enfermedades degenerativas, en infecciones virales y en la isquemia.

Así, se ha observado un incremento en la actividad de las caspasas en *enfermedades degenerativas* del sistema nervioso central (p. ej., enfermedad de Huntington y esclerosis lateral amiotrófica).

También en algunas *enfermedades infecciosas,* como la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la depleción de linfocitos CD4 se debe, en parte, a la estimulación de los mecanismos de apoptosis.

Finalmente, la inducción de apoptosis (además de la necrosis) es un importante mecanismo de producción de lesión durante la *isquemia.*

Autofagia

La autofagia es un proceso altamente conservado en la evolución, que ocurre virtualmente en todas las células eucariotas, en el cual citoplasma y orgánulos son secuestrados en vesículas liberando su contenido dentro de lisosomas, para su degradación y reciclaje de macromoléculas.

Aspectos morfológicos de la autofagia

Se han descrito tres formas principales de autofagia: *a)* macroautofagia, en la cual una estructura de doble membrana (autofagosoma) rodea las estructuras a destruir y se fusiona con los lisosomas (v. fig. 9-2); *b)* microautofagia, en la que invaginaciones de la membrana lisosomal engloban las estructuras citoplásmicas, y *c)* autofagia mediada por chaperones, en la que las proteínas del shock térmico dirigen a los sustratos a los lisosomas.

Mecanismos y causas

Los mecanismos que regulan la autofagia son menos conocidos y están mediados por genes denominados *afg.* Uno de los principales desencadenantes de este fenómeno es la limitación de nutrientes o factores de crecimiento. En estas circunstancias se promueve la formación de complejos multimoleculares (principalmente beclina 1, fosfatidilinositol 3 cinasa y ATG14L) que estimulan la formación de autofagosomas y se inhibe el efecto de proteínas antiautofágicas como el *target of rapamicine* (TOR).

Exploración

Existen múltiples técnicas para evaluar la autofagia en distintos procesos (microscopia electrónica, citometría de flujo, expresión de proteínas ATG, etc.). Dos técnicas que resultan útiles son la detección de AMBRA-1 *(beclin-1 regulated autophagy protein)* y de la proteína p62 (secuestrasoma), que

intervienen respectivamente al inicio y al final del proceso.

Papel de la autofagia en la salud y en la enfermedad

En muchas circunstancias la autofagia es un mecanismo adaptativo que permite recuperar proteínas de estructuras dañadas. Sin embargo, en otras situaciones ejerce un papel patológico.

Por ejemplo, en la *enfermedad de Huntington* parece que existe una autofagia deficiente, ya que el uso de estimulantes de este proceso degrada la proteína tóxica huntingtina o el empleo de análogos de la rapamicina disminuye la concentración de poliglutaminas.

Por otro lado, en algunos tumores digestivos se observa la activación de oncogenes que promueven la autofagia.

Necroptosis

La necroptosis es un tipo de muerte celular que combina datos de la apoptosis (forma controlada) y de la necrosis (destrucción celular y liberación de material proinflamatorio).

Aspectos morfológicos de la necroptosis

Son similares a los de la necrosis, con edema celular, rotura de la membrana plasmática y liberación del contenido intracelular.

Mecanismos y causas

Los principales mecanismos que ponen en marcha la necroptosis son la activación de receptores «mortales» como el receptor de tipo 1 del TNF-α, la unión a determinados TLR y a receptores intracelulares (DAI *[DNA-dependent activator of interferon regulatory factors]*) que actúan como sensores de ARN viral. La vía final común de la necroptosis implica la formación de un «necroptosoma» formado por tres moléculas: RIPK1 *(receptor-interacting protein-kinase 1)*, RIPK3 *(receptor-interacting protein-kinase 3)* y MLKL *(mixed-lineage kinase domain-like)*.

Exploración

Las técnicas más empleadas para la detección de necroptosis son las que evalúan la presencia de complejos RIP1/RIP3 y RIP3/MLKL mediante inmunoprecipitación.

Papel de la necroptosis en la enfermedad

La necroptosis desempeña un papel importante en algunas enfermedades isquémicas (infarto agudo de miocardio, accidentes cerebrovasculares, síndrome de isquemia-reperfusión).

Autoevaluación

Preguntas

1. ¿Cuál de los siguientes mecanismos está involucrado en la degeneración grasa?
    a) Malnutrición proteica
    b) Alcoholismo
    c) Diabetes mellitus
    d) Toxicidad celular
    e) Todos los anteriores
2. ¿Cuál de los siguientes mecanismos está implicado en la hipertrofia?
    a) Proliferación de células precursoras
    b) Exceso de hormonas
    c) Irritación crónica
    d) Cualquiera de los anteriores
    e) Ninguno de los anteriores
3. La gangrena es una forma extensa de:
    a) Necrosis
    b) Apoptosis
    c) Autofagia
    d) Necroptosis
    e) Ninguna de las anteriores
4. En las necrosis extensas es característica la elevación plasmática de todas las sustancias siguientes, excepto:
    a) LDH
    b) GOT
    c) Potasio
    d) Calcio
    e) Ácido úrico
5. La zeiosis es un dato morfológico característico de:
    a) Necrosis
    b) Necroptosis
    c) Apoptosis
    d) Autofagia
    e) Piroptosis
6. ¿Cuál de las siguientes caspasas es la principal implicada en la vía final de la apoptosis?
    a) 1
    b) 3
    c) 8
    d) 9
    e) 10
7. NO forma parte del apoptosoma:
    a) Citocromo c

b) Proteína adaptadora APAF
c) dATP
d) Caspasa 8
e) Caspasa 9

8. Se emplea en la detección de células apoptóticas:
a) Captación de colorantes específicos
b) Formación de *ladders* en la electroforesis de ADN
c) Unión a la anexina V
d) Técnica TUNEL para detectar extremos 3′
e) Todas las anteriores

9. La presencia de dobles membranas en el citoplasma que engloban orgánulos es el dato característico de:
a) Necrosis
b) Necroapoptosis
c) Apoptosis
d) Autofagia
e) Piroptosis

10. Las moléculas RIPK1 y MLKL forman parte del:
a) Necroptosoma
b) Apoptosoma
c) Inflamasoma
d) Todos los anteriores
e) Ninguno de los anteriores

Respuestas

1. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: varias situaciones llevan a la degeneración grasa (principalmente hepática). Así, muchos tóxicos, al alterar los sistemas energéticos celulares, conducen a una utilización deficiente de los ácidos grasos. Por otro lado, en la diabetes mellitus, el defecto absoluto o relativo de insulina (hormona lipolítica) promueve la acumulación intracelular de grasa. Finalmente, existe un defecto en la eliminación tisular de grasa en deficiencias proteicas graves (debido a la disminución de las proteínas transportadoras) y en el alcoholismo (debido a la alteración de proteínas microtubulares hepáticas).

2. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: existen tres tipos de situaciones en las que aparece hiperplasia: 1) una lesión persistente, como en las anemias hemolíticas, en las que se produce una proliferación de los precursores eritroides (v. cap. 52); 2) el efecto excesivo de hormonas sobre el órgano diana (v. parte 7), y 3) la

irritación crónica de las células epiteliales (p. ej., «callos» cutáneos).

3. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: el concepto de *necrosis* hace referencia a los cambios morfológicos que sufren las células cuando mueren debido a una lesión grave y súbita por cualquiera de los agentes lesivos ya descritos (p. ej., isquemia, hipertermia sostenida, trauma físico o químico). Por esta razón, el término necrosis se hace sinónimo de muerte accidental. El término *gangrena* se aplica cuando una masa considerable de tejido sufre necrosis.

4. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: existen datos indirectos que pueden indicar la presencia de necrosis tisular. Estos datos se deben a la liberación del contenido celular en el tejido intersticial y desde este al plasma. Los más importantes son: 1) elevación de la concentración plasmática de enzimas; las más características son la lactato deshidrogenasa (LDH) y la transaminasa glutámica oxaloacética (GOT), presentes en muchos tejidos; 2) aumento de la concentración plasmática de iones; teniendo en cuenta que el espacio intracelular es rico en potasio y fosfatos, la destrucción importante de las células lleva a su elevación plasmática, y 3) aumento en la producción de ácido úrico. La liberación de ácidos nucleicos y su degradación posterior tienen como consecuencia el aumento en la concentración de este catabolito.

5. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: las alteraciones morfológicas comunes de la apoptosis afectan a todas las estructuras subcelulares. La membrana plasmática sufre un proceso denominado zeiosis y aparece al microscopio con un aspecto «burbujeante».

6. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: dentro de las caspasas implicadas en la apoptosis, se distinguen dos tipos: las caspasas iniciadoras (2, 8, 9 y 10) y las caspasas ejecutoras (3, 6 y 7). Las acciones mejor caracterizadas corresponden a las caspasas 8, 9, 10 y 3.

7. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: el citocromo «c» en unión a dATP, una proteína adaptadora denominada APAF-1 y procaspasa 9 forman el «apoptosoma»,

que genera caspasa 9 y pone en marcha la vía final común.

8. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: todas las anteriores son técnicas útiles en la detección de células apoptóticas.

9. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: la macroautofagia se caracteriza por una estructura de doble membrana (autofagosoma) que rodea las estructuras a destruir y que se fusiona ulteriormente con los lisosomas.

10. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: los principales mecanismos que ponen en marcha la necroptosis son la activación de receptores «mortales» como el receptor de tipo 1 del TNF-α, la unión a determinados TLR y a receptores intracelulares (DAI *[DNA-dependent activator of interferon regulatory factors]*) que actúan como sensores de ARN viral. La vía final común de la necroptosis implica la formación de un «necroptosoma» formado por tres moléculas: RIPK1 *(receptor-interacting protein-kinase 1),* RIPK3 *(receptor-interacting protein-kinase 3)* y MLKL *(mixed-lineage kinase domain-like).*

CAPÍTULO 10

Formas de reacción inespecífica (I)

Inflamación y reparación. Inmunidad innata frente a los virus

Además de la lesión y muerte celular, el organismo responde a la agresión por los diferentes agentes causales mediante varias formas inespecíficas de reacción. El término inespecífico no debe hacer pensar que se trata de formas «desordenadas», sino que hace relación a la independencia del agente concreto.

De forma algo arbitraria, ya que es relativamente común la asociación de los procesos que estudiaremos, estas formas de reacción inespecífica son de dos tipos: local y general. La *inflamación* —y la reparación de los daños causados— es una forma de reacción predominantemente local, mientras que la *fiebre* y la *reacción general de la agresión* son formas de reacción con manifestaciones predominantemente sistémicas.

En este capítulo vamos a estudiar los aspectos generales de la inflamación y la reparación de las lesiones. Además, revisaremos al final del capítulo los principales mecanismos de la inmunidad innata frente a los virus.

Inflamación

En general, la *inflamación* puede definirse como una reacción del tejido conjuntivo-vascular, desencadenada por cualquiera de los agentes etiológicos conocidos, estereotipada desde el punto de vista morfológico, mediada principalmente por agentes químicos, que cursa clínicamente con manifestaciones locales y un número variable de manifestaciones sistémicas, en la que existen sistemas amplificadores y redundantes, sometida a un importante control tanto a nivel local como a nivel general y modificada por factores individuales.

La respuesta inflamatoria es una reacción característica del tejido conjuntivo-vascular, no de los epitelios ni de los parénquimas. Como se indicará más adelante, la reacción inflamatoria precisa de forma inexcusable de la presencia de vasos y leucocitos, por lo que los tejidos avasculares (p. ej., la córnea o el cartílago), para reaccionar con este mecanismo patogénico, deben ser neovascularizados previamente.

La nomenclatura habitual de la inflamación de un tejido se forma con la raíz de este y el sufijo *-itis* (p. ej., meningitis, peritonitis).

Causas

La inflamación puede producirse en respuesta a todos los agentes etiológicos conocidos. Los agentes desencadenantes clásicos de respuestas inflamatorias son:

- *Agentes físicos* (p. ej., traumatismos, frío o calor, radiaciones).
- *Agentes químicos,* tanto exógenos (p. ej., ácidos o álcalis) como endógenos (p. ej., sangre extravasada o bilis).
- *Agentes vivos,* que son la causa más característica de inflamación, tanto directamente como a través de la liberación de toxinas.
- *Reacciones inmunológicas,* cuya vía final común es la activación de los mediadores inflamatorios (v. caps. 12-14).

Sin embargo, otras formas de lesión, como la isquemia o algunas neoplasias, también pueden evocar respuestas inflamatorias (p. ej., reacción inflamatoria tras un infarto visceral o el componente linfocitario en algunas neoplasias).

Mecanismo general: inflamasomas

En los últimos años se han descrito una serie de complejos multiméricos denominados *inflamasomas,* ya que son responsables del inicio de la respuesta inflamatoria. Estos complejos multiméricos están constituidos por receptores

de PAMP o DAMP (v. cap. 6) cuya activación da lugar a la síntesis de caspasa 1 (fig. 10-1). La caspasa 1 transforma prointerleucina 1 y prointerleucina 18 en las formas activas de estas moléculas. Ambas interleucinas (IL-1β e IL-18) tienen acciones pleiotrópicas (v. cap. 11) que desencadenan una respuesta inflamatoria completa. La activación de los diferentes inflamasomas tiene lugar por estímulos específicos.

Tres de los cuatro inflamasomas principales tienen como «núcleo» proteínas de la familia NLR (*NOD-like receptors;* v. cap. 5) y el otro una molécula denominada AIM-2 *(absent in melanoma).* Además, algunos poseen una molécula adaptadora ASC *(apoptosis speck protein with CARD).* En la tabla e10-1 se indican la estructura principal y los principales activadores de cada uno de los tipos de inflamasoma. Como puede observarse, el inflamasoma que se forma por un mayor número de estímulos es el que contiene NLRP-3.

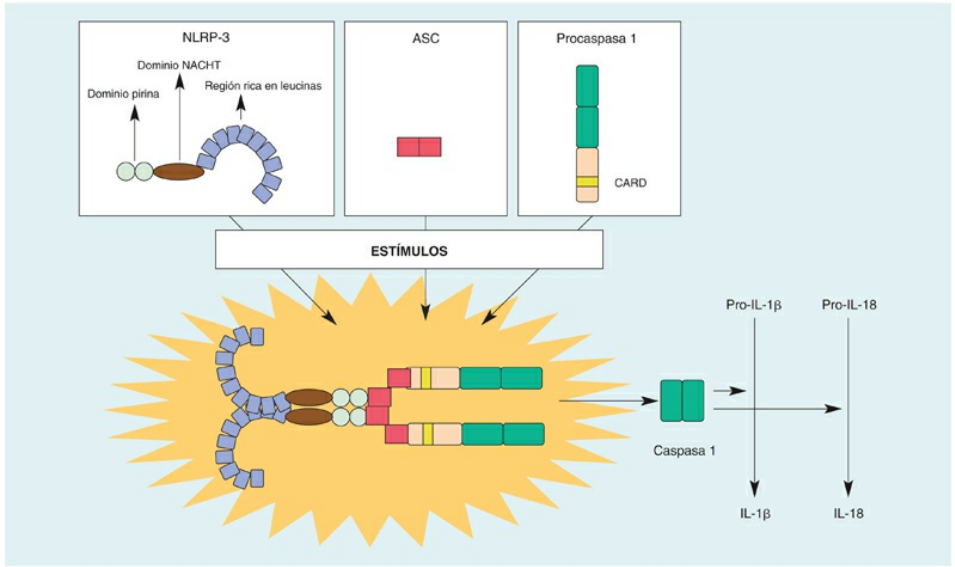


FIGURA 10-1 Formación de un inflamasoma.

La activación excesiva e inadecuada de los inflamasomas es la base de un conjunto de procesos denominados «síndromes autoinflamatorios» de base genética como la fiebre mediterránea familiar (alteración de la pirina/marenostrina), el síndrome hiper-IgD (por deficiencia de mevalonato cinasa), el síndrome TRAPS (por defectos del receptor del TNF-α) y los síndromes de criopirina (p. ej., síndrome de Muckle-Wells).

Tabla e10-1

Tipos principales de inflamasomas*

Ligando de PAMP o DAMP	Adaptador	Activadores
NLRP-3	ASC	**Hongos** (p. ej., *Candida* sp.)

		Bacterias (p. ej., *Listeria monocytogenes*, *S. aureus*) **Virus** (adenovirus, influenzavirus) **Componentes de las células lesionadas** (p. ej., ATP extracelular, ácido hialurónico) **Cristales orgánicos** (ácido úrico) **Cristales inorgánicos** (sílice, asbesto) **Rayos UVB** **Sustancias químicas** (p. ej., dinitrofluorobenceno)
NLRP-1	NO	*Bacillus anthracis* Muramil dipéptido
IPAF (NLRP-4)	ASC NAIP	*Salmonella typhimurium* *Shigella flexneri* *Legionella pneumophila* *Pseudomonas aeruginosa*
AIM-2	ASC	ADNdc (viral)

* Véase el texto para las siglas.

Fases de la inflamación

La inflamación aguda es una reacción estereotipada desde el punto de vista morfológico que cursa en tres fases: fase vascular, fase leucocitaria precoz y fase leucocitaria tardía (fig. 10-2). La evolución ulterior puede ser de tres tipos: la resolución total del proceso, la cronificación (con acumulación de linfocitos, macrófagos y fibroblastos en el foco inflamatorio) y la destrucción tisular, con reparación posterior.

Aunque el estudio detallado de las características morfológicas corresponde a la anatomía patológica, en este apartado revisaremos brevemente algunos aspectos esenciales que tienen trascendencia clínica.

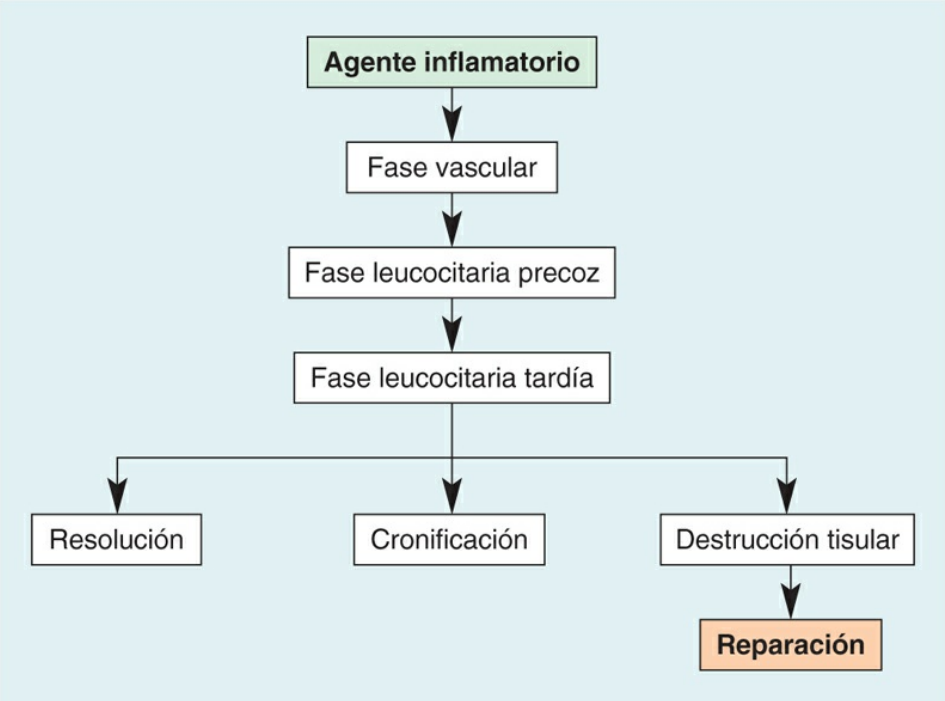


FIGURA 10-2 Esquema general de la inflamación/reparación.

Fase vascular

En los momentos inmediatos a la agresión, e independientemente de su naturaleza, tiene lugar una respuesta vasoconstrictora de breve duración. A continuación, se produce una dilatación arteriolar, con apertura de los esfínteres precapilares, lo que condiciona dos fenómenos simultáneos: un incremento de flujo en los capilares previamente funcionales y la apertura de lechos capilares, que se encontraban cerrados antes del inicio del proceso inflamatorio. La consecuencia de ambos fenómenos es el desarrollo progresivo de hiperemia, a la que se asocia un aumento de la permeabilidad de los capilares y las vénulas. El escape de líquido rico en proteínas aumenta la viscosidad de la sangre, lo que supone un retraso de su flujo. La suma de estos fenómenos —incremento en el aporte sanguíneo y disminución de la evacuación— conduce a un aumento de la presión hidrostática, que también contribuye a la exudación de líquido hacia el espacio extravascular. Por lo tanto, se desarrollan tres fenómenos: *a)* hiperemia; *b)* exudación proteica (por la lesión de la permeabilidad y el aumento de la presión hidrostática), y *c)* alteración de la relación espacial de las células sanguíneas, ya que, al ralentizarse el flujo sanguíneo, los eritrocitos adoptan una posición central en el vaso, mientras que los leucocitos se disponen en la periferia. Estos fenómenos se resumen en la figura 10-3.

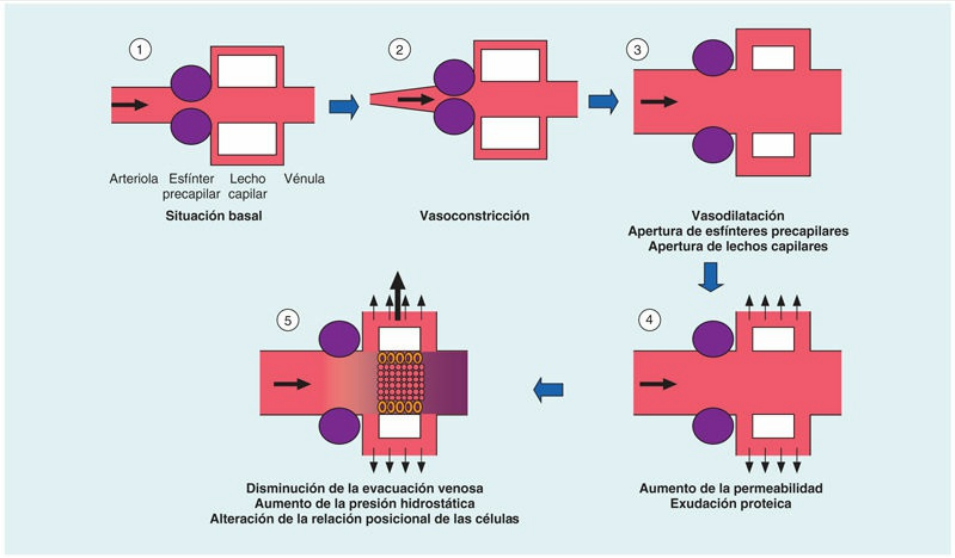


FIGURA 10-3 Fase vascular de la inflamación.

Fase leucocitaria precoz

Los leucocitos (principalmente, los polimorfonucleares neutrófilos y monocitos), confinados en la periferia del vaso por los fenómenos vasculares, sufren un proceso de *adhesión* a las superficies endoteliales.

En los últimos años se han aclarado considerablemente los mecanismos moleculares de la adhesión entre los leucocitos circulantes y el endotelio. De forma simplificada, estos mecanismos se basan en la expresión de diferentes moléculas de adhesión en la superficie de estos dos tipos celulares y su modificación temporal (fig. 10-4). Las principales moléculas son las selectinas, las integrinas y varios tipos de sustancias quimiotácticas, así como los receptores de estas. Las características estructurales de estas moléculas se indican en el capítulo 53, por lo que en este señalaremos únicamente los aspectos funcionales básicos.

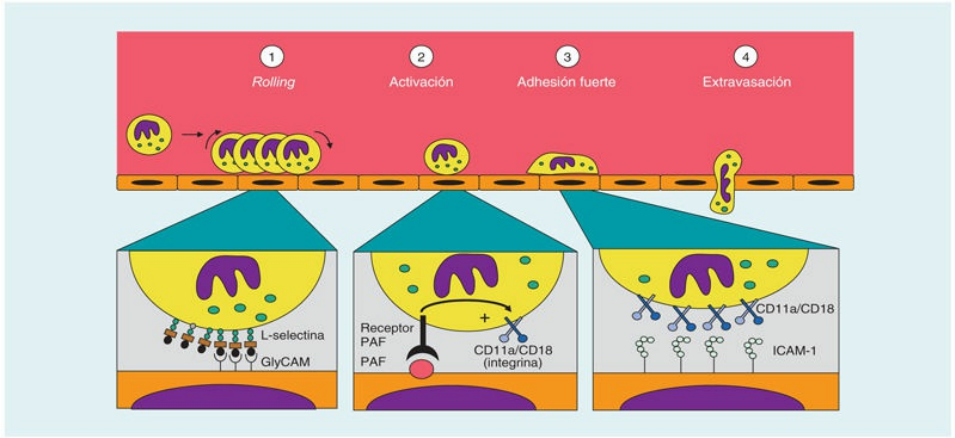


FIGURA 10-4 Adhesión entre leucocitos y células endoteliales.

Las *selectinas* (p. ej., L-selectina, expresada en leucocitos) son las responsables de la ralentización de los leucocitos circulantes mediante un proceso de adhesión débil *(rolling).* De esta forma, los leucocitos circulantes son «frenados» por la interacción entre selectinas y sus ligandos. Aunque en el endotelio normal no se expresan estos ligandos, la acción de los mediadores inflamatorios, que estudiaremos posteriormente, induce la expresión de los contrarreceptores.

Si el estímulo desaparece, los leucocitos acceden de nuevo al torrente sanguíneo. Sin embargo, si persiste el efecto de los mediadores, las células endoteliales expresan *moléculas quimioatractantes* (p. ej., *platelet activating factor* [PAF] o IL-8) *en la membrana celular* (no segregadas), capaces de unirse a sus receptores leucocitarios.

La unión de ambos componentes activa otras moléculas denominadas *integrinas,* que de esa forma pueden unirse a sus receptores específicos, mediando la adhesión fuerte entre endotelio y leucocito.

Finalmente, tiene lugar la extravasación de los leucocitos hacia el tejido conjuntivo.

Una vez en el tejido, los leucocitos polimorfonucleares y los macrófagos se

dirigen hacia el lugar donde se ha producido la lesión, a favor de un gradiente de concentración de sustancias con capacidad para inducir la migración (atractantes). Este proceso se denomina *quimiotaxis* y su base es la interacción entre sustancias quimioatractantes con sus receptores celulares.

También se ha producido un notable avance en el conocimiento de las moléculas que atraen de forma selectiva hacia un determinado foco inflamatorio a diferentes tipos de leucocitos. Aunque muchas sustancias poseen capacidad quimioatractante (p. ej., fragmentos C3a y C5a del complemento, biolípidos, citocinas, etc.), las principales moléculas relacionadas con la quimiotaxis se denominan *quimiocinas.* Esta denominación deriva de la contracción de dos términos: *quimio*taxis y cito*cinas,* es decir, moléculas liberadas por células inflamatorias e inmunes que modulan la movilidad celular. Las quimiocinas son proteínas básicas de bajo peso molecular, de las que se han descrito más de 45 tipos (tabla 10-1). Desde un punto de vista estructural, se clasifican en cuatro grupos principales: quimiocinas α (con un aminoácido entre las dos primeras cisteínas: CXC), quimiocinas β (con las dos primeras cisteínas adyacentes: CC), quimiocina γ (con una única cisteína: XC) y quimiocina δ (con tres aminoácidos entre las dos cisteínas: CX_3C). Las quimiocinas α se subclasifican en dos grupos: *a)* aquellas que tienen una secuencia ácido glutámico-leucina-arginina (p. ej., IL-8), que atraen selectivamente a neutrófilos, y *b)* aquellas que no poseen esta secuencia y tienen una acción quimiotáctica sobre linfocitos T activados (p. ej., IP-10 *[interferon inducible protein 10]*) o linfocitos T no activados (p. ej., *stromal derived factor* [SDF-1]). Las quimiocinas β actúan principalmente sobre monocitos (p. ej., *monocyte chemoattractant protein* [MCP], *macrophage inflammatory protein* [MIP]), linfocitos (*regulated on activation normal T expressed and secreted* [RANTES]) o eosinófilos (p. ej., eotaxina o RANTES). Las quimiocinas γ están implicadas en el reclutamiento de linfocitos T y células NK. Finalmente, la quimiocina δ desempeña un papel en el reclutamiento y activación de linfocitos T y células NK.

Tabla 10-1

Principales quimiocinas y receptores

Grupos	Quimiocinas		Receptores	Células diana
Grupo α (CXC)	Secuencia ELR	IL-8	CXCR1, CXCR2	Neutrófilos
	No secuencia ELR	IP-10	CXCR3	Linfocitos T
		SDF-1	CXCR4	
Grupo β (CC)	MCP 1		CCR2	Monocitos
	MIP-1α		CCR1, CCR5	
	RANTES		CCR1, CCR3, CCR5	Varios tipos
	Eotaxina 1		CCR3	Eosinófilos
Grupo γ (XC)	Linfotactina		XCR1	Linfocitos T
Grupo δ (CX_3C)	Fractalcina		CX_3CR	Células NK

ELR, secuencia ácido glutámico-leucina-arginina.

Las quimiocinas pueden interaccionar con dos tipos de moléculas: aquellas que inducen señales intracelulares (receptores para quimiocinas) y moléculas que no generan respuestas tras su unión. Los receptores para quimiocinas

también se clasifican en cuatro tipos principales (v. tabla 10-1). Estos receptores pueden aparecer de forma constitutiva en determinadas estirpes (p. ej., CXCR1 en neutrófilos, CCR3 en eosinófilos o CCR5 en monocitos) o expresarse de forma diferente dependiendo de la diferenciación o activación celular. Los receptores para quimiocinas poseen siete dominios transmembrana y se encuentran acoplados a proteínas G (v. fig. e10-1). La activación de estos receptores pone en marcha varios sistemas de señalización intracelular que dan lugar a la quimiotaxis y/o activación celular. Además, las quimiocinas pueden unirse a moléculas ácidas (proteoglucanos) quedando adheridas a células (p. ej., endotelio), a elementos de la matriz extracelular o a moléculas como el grupo Duffy de los eritrocitos que permite el aclaramiento de las quimiocinas de la circulación.

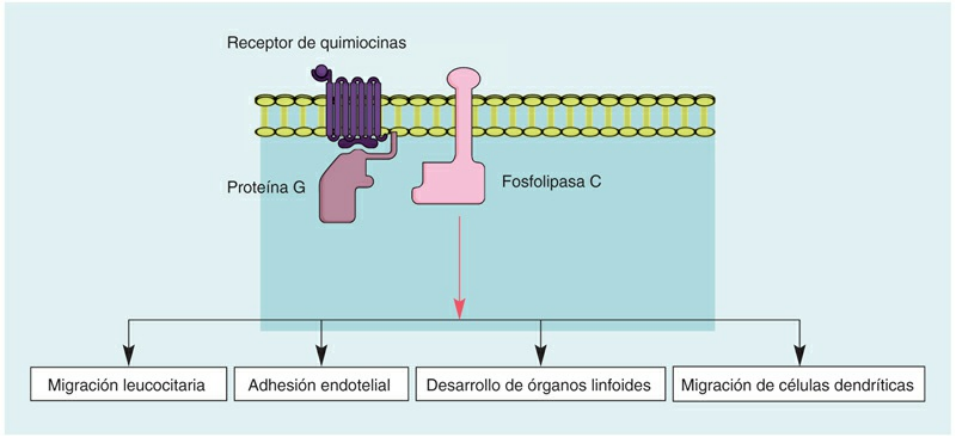


FIGURA E10-1 Acciones biológicas de las quimiocinas.

En el foco inflamatorio, las células inflamatorias se adhieren a los agentes patógenos debido a que reconocen elementos extraños (p. ej., monosacáridos manosa-fucosa de la pared bacteriana) o a determinadas proteínas del individuo (p. ej., receptor FC de las inmunoglobulinas, fracciones del sistema del complemento). En este último caso, estas moléculas del individuo actúan como «detectores» de la inflamación, convirtiendo al agente causal en más apto para ser reconocido. Este proceso se denomina *opsonización* y, en el caso de las inmunoglobulinas, requiere un contacto previo del agente inflamatorio con el individuo, ya que es necesaria la puesta en marcha de una respuesta inmunológica.

Uno de los elementos más importantes en la opsonización es la presencia de C3b y/o sus productos en las superficies atacadas por el complemento. En el capítulo 6 se indican las tres vías por las que se genera esta molécula en la superficie de las células extrañas. C3b puede continuar la activación de la vía común, ser degradado por sistemas inhibidores a iC3b (C3 inactivo) o permitir la unión al receptor para el complemento de tipo 1 CR1 (CD35) (fig. 10-5). El CR1 es una molécula muy importante en el control de la inflamación, ya que se expresa en la mayor parte de las células circulantes (incluyendo los

eritrocitos), lo que permite eliminar el exceso de inmunocomplejos del foco inflamatorio. La degradación de C3b a iC3b tiene lugar por la acción coordinada de dos componentes: un componente «fijador» y un componente efector (factor I). El componente fijador puede ser soluble (factor H) o pueden ser moléculas unidas a la membrana, como CR1 o la proteína cofactor de membrana (MCP o CD46). El iC3b facilita la opsonización de los inmunocomplejos al unirse a los receptores para el complemento de tipos 3 y 4 (CR3 o CD11b/CD18 y CR4 o CD11c/CD18), presentes en las células del sistema mononuclear fagocítico. Los mismos sistemas encargados de la degradación de C3b a iC3b pueden continuar la degradación de esta molécula a C3dg. Esta molécula permite la unión del inmunocomplejo al receptor del complemento de tipo 2 (CR2 o CD21), presente en la membrana de los linfocitos B y células de la nasofaringe, lo que conduce a su activación.

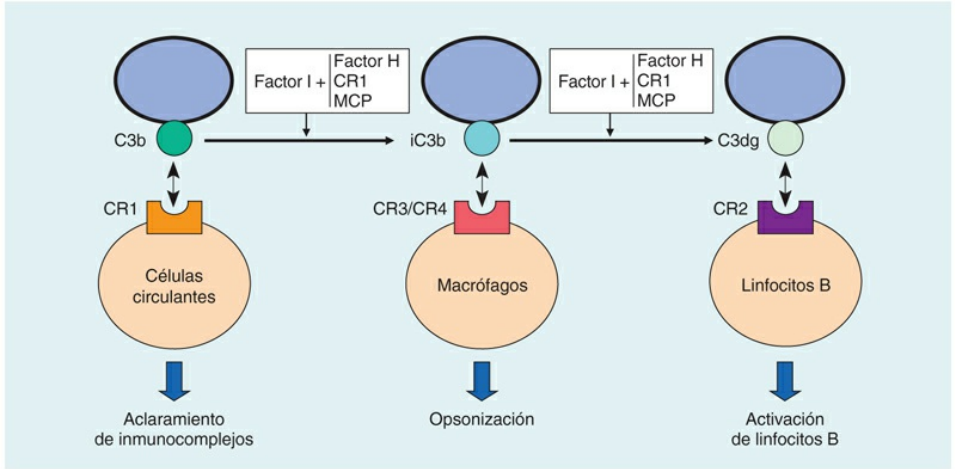


FIGURA 10-5 Tipos de receptores para el complemento.

Además de estos mecanismos receptoriales, los leucocitos pueden ingerir los agentes causales de forma inespecífica. En ambos casos, la ingestión de los agentes causales por las células inflamatorias se denomina *fagocitosis.* Una vez fagocitado el agente lesivo por los leucocitos, se producen el vertido de enzimas lisosomales (sistema oxígeno-independiente) y la activación del complejo enzimático generador de radicales de oxígeno (sistema oxígeno-dependiente) en el seno de la vacuola de fagocitosis que llevan, en la mayor parte de los casos, a la destrucción del agente causal de la inflamación.

Fase leucocitaria tardía

Los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos sucumben en el foco inflamatorio, liberando sus componentes al medio extracelular. Muchos de estos productos poseen capacidad para lesionar al propio organismo, circunstancia que amplifica la respuesta inflamatoria. En términos mercantiles sería el «precio a pagar» para destruir al agente causal. Los

macrófagos, sin embargo, no son destruidos y amplifican el proceso inflamatorio gracias a su participación en la respuesta inmune. Así, tras la fragmentación del agente causal («antígeno»), generan epítopos que son exteriorizados a la membrana unidos con los antígenos de histocompatibilidad de clase II (v. cap. 12). A estos procesos se les denomina, en términos inmunológicos, *procesamiento* y *presentación antigénica.* El reconocimiento por los receptores para el antígeno de las células T de estos epítopos, unido a la producción de citocinas por los macrófagos, pone en marcha la respuesta inmune. Las dos formas principales de respuesta inmune son la producción de inmunoglobulinas específicas (respuesta humoral) y la generación de linfocitos activados (respuesta celular) (v. cap. 12). Ambos tipos de respuestas pueden llevar a la destrucción total del agente causal de forma directa o a través de la activación de los macrófagos.

Inflamación crónica

Existen tres razones fundamentales por las cuales la respuesta inflamatoria se perpetúa, apareciendo un patrón de enfermedad crónica: la persistencia del agente causal (p. ej., virus B y C de la hepatitis), la dificultad para la degradación del agente inflamatorio (p. ej., cuerpos extraños) o la insuficiencia de la respuesta inmune.

El patrón característico de la inflamación crónica es la acumulación de linfocitos y macrófagos, que puede adoptar dos formas principales: adoptando un patrón intersticial (infiltración por «células redondas») o disponiéndose de forma ordenada («granulomas» constituidos por varios tipos celulares).

El granuloma puede definirse como la acumulación local de células inflamatorias, sobre todo de estirpe mononuclear fagocítica, que tiene lugar como respuesta crónica a estímulos persistentes. Aunque existen formas mixtas, la mayor parte de los granulomas pueden incluirse en uno de estos dos grandes tipos: granulomas de «tipo cuerpo extraño» y granulomas de «tipo hipersensibilidad». Independientemente de su causa, las células que predominan en los granulomas son las de la serie mononuclear fagocítica. Atendiendo a sus características morfológicas, pueden distinguirse tres variedades: *a) macrófagos «activados»,* caracterizados por el aumento en orgánulos citoplásmicos, intensa expresión de receptores para la fracción FC de las inmunoglobulinas y para fragmentos del complemento, y una gran capacidad fagocítica; *b) células epitelioides,* de morfología poligonal, con un núcleo oval, un retículo endoplásmico rugoso y un aparato de Golgi intensamente desarrollado —en general, expresan pocos receptores de membrana y ejercen una escasa función fagocítica; sin embargo, segregan un gran número de enzimas, lo que hace suponer su papel activo en la destrucción de los irritantes que generaron el granuloma—, y *c) células multinucleadas,* cuyo principal mecanismo de formación es la fusión de

macrófagos uninucleados debido al intento de ingestión por varios macrófagos del mismo material o al efecto de citocinas (p. ej., interferón γ). De esta última variedad se distinguen morfológicamente dos tipos: células gigantes (que aparecen en los granulomas de «tipo cuerpo extraño») y células de Langhans (que aparecen en los granulomas de «tipo hipersensibilidad»). Sin embargo, ambos tipos son similares funcionalmente a las células epitelioides, ya que poseen escasa capacidad fagocítica y elevada capacidad secretora.

Mediadores de la inflamación

Excepto la fase inicial de la inflamación (vasoconstricción), que está condicionada por factores neurógenos, el resto de los fenómenos inflamatorios se debe a sustancias químicas (mediadores de la inflamación). En condiciones normales estos mediadores son inactivos, bien porque circulan en forma de precursores en la sangre (mediadores plasmáticos), bien porque se encuentran «empaquetados» en orgánulos o son sintetizados *de novo* durante la inflamación (mediadores celulares).

Los principales mediadores, tanto plasmáticos como celulares, se indican en el cuadro 10-1.

Cuadro 10-1 Mediadores químicos de la inflamación

Plasmáticos

- Sistema del complemento
- Sistema plasmático de la coagulación
- Sistema plasmático de la fibrinólisis
- Sistema de las cininas

Celulares

- Aminas vasoactivas (histamina, serotonina)
- Biolípidos
    - Eicosanoides
    - PAF (factor activador de las plaquetas)
- Radicales libres de oxígeno
- Óxido nítrico
- Enzimas lisosomales
- Citocinas proinflamatorias

Los *mediadores plasmáticos* forman sistemas con múltiples funciones

biológicas, que se activan «en cascada» por mecanismos enzimáticos. Algunas características básicas del *sistema del complemento* han sido descritas en parte en el capítulo 6 y, previamente, en este capítulo. Una descripción completa del sistema de la *coagulación* y de la *fibrinólisis* se encuentra en el capítulo 55, por lo que únicamente nos referiremos al sistema de las *cininas.* Un elemento de conexión entre estos sistemas es el representado por el factor Hageman (factor XII), que activa tanto la vía intrínseca de la coagulación como la fibrinólisis y el sistema de las cininas.

El sistema de las cininas posee dos tipos de elementos: un componente plasmático (constituido por dos precursores que circulan unidos: el cininógeno de alto peso molecular [HMWK] y la precalicreína) y un sistema tisular (formado por cininógeno de bajo peso molecular y procalicreína). El sistema plasmático se inicia por la acción del factor XII de la coagulación activado sobre la precalicreína a la que transforma en calicreína. Esta enzima actúa sobre el cininógeno de alto peso molecular convirtiéndolo en bradicinina, una de las sustancias activas del sistema. El sistema tisular se inicia por la acción de diversas sustancias (calicreína plasmática, enzimas tisulares, plasmina) sobre la procalicreína generando calicreína tisular. La calicreína tisular actúa sobre el cininógeno de bajo peso molecular, así da lugar a la síntesis de lisil-bradicinina (también denominada calidina) (fig. 10-6). La bradicinina (un nonapéptido) y la calidina (lisil-bradicinina) son transformadas por la cininasa I y la cininasa II, generando metabolitos sin arginina (des-Arg-bradicinina y des-Arg-calidina), que también poseen actividad biológica. Es interesante señalar que la actividad cininasa II es ejercida por la enzima de conversión de la angiotensina.

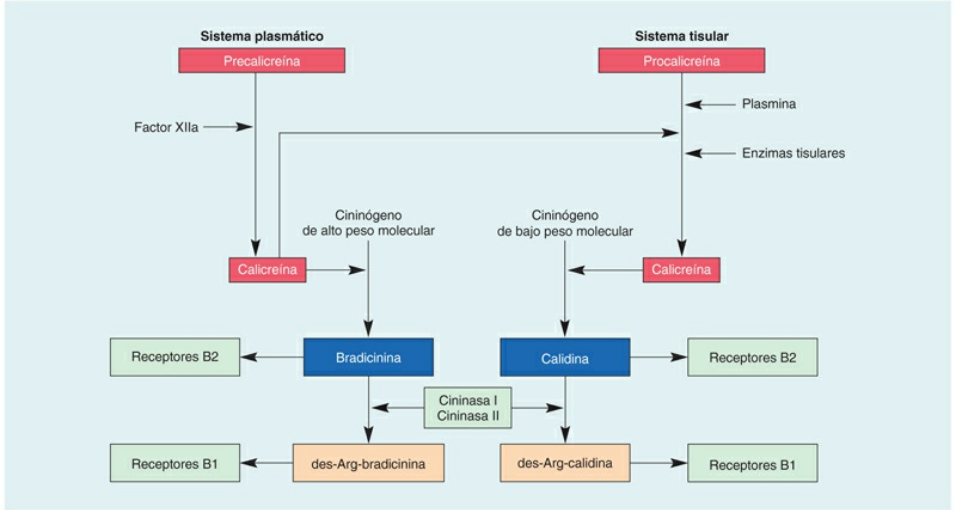


FIGURA 10-6 Sistema de las cininas.

Las cininas actúan sobre dos tipos de receptores específicos denominados B1 y B2. La mayor parte de los efectos biológicos derivan de la interacción de

los productos originales (bradicinina y calidina) con los receptores B2. Estos efectos incluyen la vasodilatación, el aumento de la permeabilidad capilar, la irritación neural responsable del dolor y la contracción del músculo liso extravascular.

El otro grupo de sustancias químicas implicadas en la respuesta inflamatoria, los *mediadores celulares,* incluye las aminas vasoactivas (histamina y serotonina, descritas con detalle en el capítulo 13), los biolípidos (que consideraremos a continuación), los radicales libres de oxígeno (superóxido e hidroxilo, descritos en los capítulos 4 y 53), el óxido nítrico (v. cap. 29), las enzimas lisosomales (v. cap. 53) y las citocinas proinflamatorias (revisadas con detalle en el capítulo 11).

Los dos grupos de biolípidos que poseen un mayor interés biológico en la inflamación son los eicosanoides (metabolitos del ácido araquidónico) y el factor activador de las plaquetas (fig. 10-7).

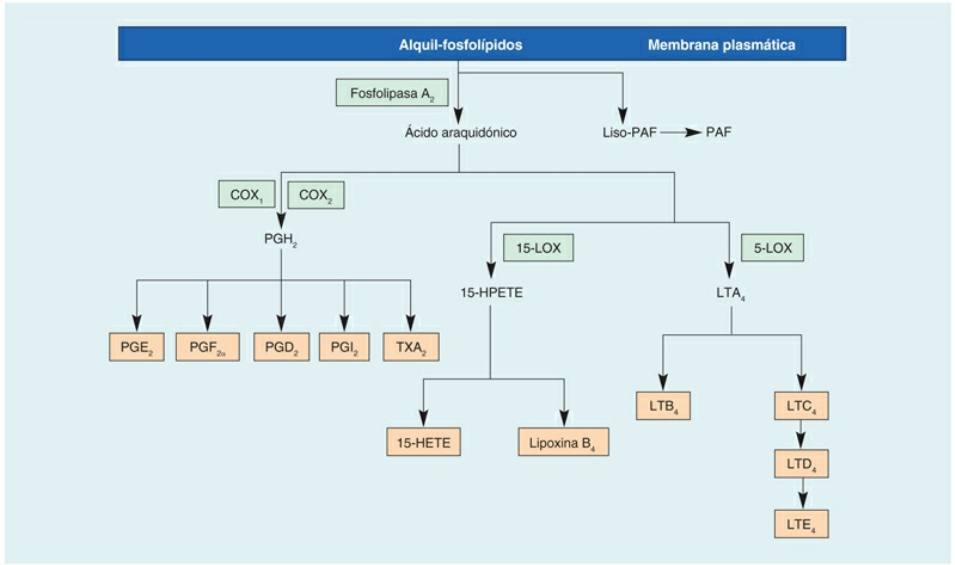


FIGURA 10-7 Biolípidos de interés médico.

En la membrana plasmática de la mayor parte de las células, los fosfolípidos poseen en su estructura química ácido araquidónico, que constituye el elemento precursor de los *eicosanoides.* La liberación de ácido araquidónico al citoplasma es mediada por diversas fosfolipasas, de las cuales la más importante es una fosfolipasa A_2 citosólica. Este proceso libera también lisofosfolípidos, que pueden ser transformados en PAF. Una vez liberado al citoplasma y dependiendo de la dotación enzimática de cada tipo celular, el ácido araquidónico puede seguir dos vías metabólicas principales, denominadas de acuerdo con la enzima inicial: vía de la ciclooxigenasa y vía de la lipooxigenasa.

Las *ciclooxigenasas* (COX) catalizan inicialmente la conversión de ácido

araquidónico a prostaglandina G_2 (PGG_2) y posteriormente a prostaglandina H_2 (PGH_2). Este último compuesto es inestable y es transformado por sintasas específicas a varios prostanoides: prostaglandina E_2 (PGE_2), prostaglandina D_2 (PGD_2), prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$), prostaciclina (PGI_2) y tromboxano A_2 (TXA_2). Así, la *prostaglandina E_2* es sintetizada por las células del sistema mononuclear fagocítico, la mucosa gastrointestinal y el riñón. Las acciones de la PGE_2 en la inflamación son múltiples: ocasiona vasodilatación, relajación del músculo liso extravascular y potencia la acción de otros mediadores (histamina, cininas) sobre la permeabilidad vascular y la aparición de dolor. Por otro lado, la PGE_2 desempeña un papel importante en la citoprotección de la mucosa digestiva (v. cap. 37) y en la regulación de varias funciones de la nefrona (v. cap. 45) y modula el remodelamiento óseo. La *prostaglandina D_2* comparte algunas acciones de la PGE_2 (p. ej., potencia la nocicepción e induce la vasodilatación) y ejerce algunas acciones particulares (p. ej., la inducción de sueño o la inhibición de la agregación plaquetaria). La *prostaglandina $PGF_{2\alpha}$* desempeña acciones vasculares (vasoconstricción) y posee acciones fisiológicas en otros territorios (p. ej., control del tono ocular o contracción del miometrio). La tromboxano sintasa, presente en las plaquetas, convierte PGH_2 en *tromboxano A_2* (TXA_2), una molécula con una potente acción vasoconstrictora y proagregante plaquetaria. Las células endoteliales y el músculo liso (vascular y extravascular) poseen prostaciclina sintasa, una enzima que convierte PGH_2 en *prostaciclina* (PGI_2), una molécula con una potente acción vasodilatadora y antiagregante. Existen dos isoformas de la enzima inicial de esta vía: COX_1 y COX_2 con diferente regulación y funciones. Así, COX_1 es una enzima constitutiva, presente en la mayor parte de los tejidos, responsable de procesos homeostáticos como la citoprotección gástrica, la agregación plaquetaria o la función renal. Sin embargo, COX_2 es una enzima inducible, principalmente por los estímulos inflamatorios, que se expresa en macrófagos y otros tipos celulares. Las consecuencias de su activación en la respuesta inflamatoria son las descritas previamente.

Las *lipooxigenasas* (LOX) son un grupo de enzimas que catalizan la inserción de una molécula de oxígeno en los ácidos grasos poliinsaturados en diferentes átomos de carbono (principalmente en posición 5 y 15). La 5-lipooxigenasa, en colaboración con la FLAP *(5-lypoxigenase activating factor),* convierte el ácido araquidónico en 5-HPETE (hidroxiperoxieicosatetraenoico) y posteriormente este metabolito en leucotrieno A_4 (LTA_4). El LTA_4 puede ser hidrolizado enzimáticamente a LTB_4 o convertido en LTC_4 mediante una sintasa. Este último compuesto sirve para la síntesis secuencial de LTD_4 y LTE_4. La 15-lipooxigenasa transforma ácido araquidónico en 15-HPETE, molécula precursora de 15-HETE (hidroxieicosatetraenoico) y de lipoxina B_4. La vía de la lipooxigenasa está restringida a las células inflamatorias, donde los productos generados son diferentes. Así, los eosinófilos producen

predominantemente 15-HETE y LTC_4, los neutrófilos y los macrófagos liberan LTB_4 y los mastocitos sintetizan LTC_4. Las acciones de estas moléculas son muy numerosas y se ejercen a través de cuatro tipos de receptores: *B leukotriene receptors* (BLT) de tipos 1 y 2, y *cysteinil leukotriene receptors* (CysLT) de tipos 1 y 2. De forma esquemática indicaremos que el LTB_4 es un potente quimioatractante para leucocitos, los leucotrienos LTC_4, LTD_4 y LTE_4 (conocidos de forma global como *slow reacting substance of anaphylaxis* [SRS-A]) son potentes constrictores del músculo liso (sobre todo, bronquial), incrementan la producción de moco y aumentan la permeabilidad vascular, y las lipoxinas inhiben las funciones de los neutrófilos (adherencia, migración y activación).

El *factor activador de las plaquetas (PAF)* no es una molécula aislada, sino un conjunto de al menos 16 especies moleculares, que comparten un mismo esquema estructural (1-alquil-2-acetil-glicerol-2 fosfocolina). Aunque puede ser sintetizado *de novo,* en la respuesta inflamatoria, la producción de PAF tiene lugar a través de la vía de remodelamiento (partiendo de los lípidos de membrana), en todos los tipos de leucocitos polimorfonucleares y en las células del sistema mononuclear fagocítico.

El PAF interviene de forma esencial en múltiples procesos biológicos fundamentales como la reproducción, la trombosis, la inflamación o la respuesta inmune. En lo que respecta a las acciones en la inflamación y respuesta inmune, este biolípido ejerce múltiples efectos en las células inflamatorias y endoteliales (p. ej., promoviendo la adhesión, activando a los leucocitos y a las plaquetas, aumentando la permeabilidad vascular y estimulando la liberación de citocinas inflamatorias).

Manifestaciones locales de la inflamación

Los síntomas y signos clásicos de la inflamación se conocen desde la antigüedad y son los siguientes:

- *Tumor.* Consiste en el aumento de tamaño de la región o el órgano inflamados y es la consecuencia de la acumulación de sangre y de exudado en el foco inflamatorio.
- *Rubor.* Corresponde al color rojo de la zona inflamada y se debe a la acumulación de sangre.
- *Calor.* Expresa el aumento de sangre en la zona inflamada, así como el aumento del metabolismo.
- *Dolor.* Es atribuible a la irritación de fibras sensitivas por el agente inflamatorio, por el aumento de tensión dentro del foco y por algunos mediadores de la inflamación.
- *Impotencia funcional.* Es la consecuencia obligada de la lesión.

Naturalmente que estas manifestaciones son evidentes cuando el foco

inflamatorio es superficial (tejido celular subcutáneo, articulaciones, etc.), mientras que si es profundo no serán perceptibles.

Algunas formas de inflamación tienen características peculiares:

- *Mucosas.* La inflamación de las mucosas puede dar lugar a úlceras y a hemorragias si estas erosionan la pared de los vasos. El exudado es expulsado al exterior por los orificios naturales, en forma de esputo o incorporado a la orina y a las heces. Además, la irritación local pone en marcha reflejos locales (p. ej., despierta el reflejo de la tos en las vías respiratorias o la diarrea en el tracto digestivo).
- *Serosas.* El exudado se acumula en la cavidad correspondiente y, además de manifestarse mediante síntomas y signos característicos (p. ej., los de derrame pleural [v. cap. 24], derrame pericárdico [v. cap. 29] y ascitis [v. cap. 43]), puede ser obtenido por punción para proceder a su análisis. El estudio macroscópico y microscópico del líquido obtenido permite distinguir, en general, si se trata de un exudado (inflamatorio) o de un trasudado (dependiente del desequilibrio entre presiones hidrostáticas y oncóticas). La irritación de la serosa, aparte de ocasionar dolor, pone en marcha reflejos como el responsable de la contracción de los músculos de la pared abdominal en la peritonitis (v. cap. 43).
- *Endotelios.* Su inflamación ocasiona una endotelitis cuya consecuencia inicial es la formación de trombos de menor o mayor tamaño (v. cap. 55). Dependiendo de la localización pueden ocasionar isquemia local o liberarse a la circulación (p. ej., en las endocarditis), dando lugar a émbolos.
- *Inflamación difusa de órganos profundos.* En estos casos no es posible apreciar el rubor ni el calor, aunque puede aparecer dolor debido a la irritación de las fibras dolorosas del órgano o de su cápsula. Mediante procedimientos diversos es posible demostrar el aumento de volumen (estudios de imagen) y la impotencia funcional (exploración funcional).
- *Inflamación localizada de órganos profundos.* En estos casos, las manifestaciones clínicas indicarán la zona afectada, siendo en muchos casos indistinguibles de las producidas por masas de otra naturaleza (p. ej., hematomas o neoplasias). Dos formas particulares de inflamación localizada son el *absceso,* es decir, la colección de pus en un tejido sólido, y el *empiema* o acumulación de pus en una cavidad. En ambos casos, pueden vaciarse al exterior a través de fístulas que los comunican con la superficie cutánea o con un conducto natural (p. ej., árbol bronquial o vía biliar).

Manifestaciones sistémicas de la inflamación

Aunque la inflamación es una reacción predominantemente local, se

acompaña frecuentemente de manifestaciones generales (v. cap. 11), tanto clínicas como modificaciones en los exámenes complementarios.

Integración de la respuesta inflamatoria

El proceso inflamatorio posee numerosos sistemas amplificadores y redundantes. Los principales *sistemas amplificadores* locales son evidentes al conocer las múltiples interacciones entre los sistemas del complemento, la hemostasia, la fibrinólisis y las cininas, mientras que la amplificación a nivel general es mediada principalmente por las diversas citocinas. Un aspecto muy importante de la amplificación de la inflamación es su íntima conexión con la respuesta inmune, lo que lleva a la producción de inmunoglobulinas y células activadas, capaces de destruir al agente inflamatorio. La *redundancia* en el proceso inflamatorio se produce a dos niveles. Por un lado, varios mediadores de la inflamación llevan a un mismo fenómeno biológico (p. ej., *vasodilatación* inducida por aminas vasoactivas, bradicinina, prostaglandinas y factores del complemento; *quimiotaxis* inducida por factores solubles del complemento, leucotrienos, quimiocinas y péptidos bacterianos, etc.). Por otro lado, es bastante común que los sistemas biológicos implicados en la respuesta inflamatoria puedan activarse de dos o más formas (p. ej., las vías del sistema plasmático de la coagulación o del complemento). La importancia biológica de esta redundancia de fenómenos se pone de manifiesto cuando existe una deficiencia aislada (congénita o adquirida) de algún factor que, en general, no tiene consecuencias letales.

Control de la respuesta inflamatoria

La respuesta inflamatoria habitualmente está sometida a un importante control, tanto a nivel local como a nivel general. Aunque estos sistemas de control son múltiples, únicamente mencionaremos algunos a modo de ejemplo. A *nivel local,* muchos quimioatractantes para neutrófilos también reclutan eosinófilos hacia el foco inflamatorio. La desgranulación de estas células lleva a la liberación de sustancias (histaminasa, arilsulfatasa, etc.) que destruyen varios mediadores químicos de la inflamación. Un ejemplo del control a *nivel local-general* lo constituye la elevación térmica provocada por las interleucinas, que incrementa de forma inespecífica la activación de los linfocitos B y T. Finalmente, el control *general* es ejemplificado por las interleucinas inflamatorias que ejercen «asas» de control negativo. Así, por ejemplo, ocasionan la liberación de ACTH que, a través de la liberación de cortisol, ejerce una acción antiinflamatoria o libera reactantes de fase aguda que ejercen acciones antiinflamatorias.

Modificaciones de la respuesta inflamatoria por factores del individuo

La respuesta inflamatoria puede ser modificada, en sentido positivo o negativo, por factores del individuo. Entre los *factores generales* destacan la nutrición, las alteraciones hematológicas y las alteraciones hormonales.

La *nutrición,* en especial el aporte proteico, vitamínico y de elementos traza (cinc), posee una especial importancia en la reparación de las lesiones. Las alteraciones de las *células sanguíneas* (sobre todo, los leucocitos) impiden el desarrollo normal del proceso inflamatorio y, por lo tanto, predisponen al individuo a infecciones sistémicas. La *diabetes mellitus* interfiere claramente en el proceso inflamatorio por varios mecanismos: altera los mecanismos quimiotácticos, de fagocitosis y bactericidas de neutrófilos y macrófagos, incrementa la supervivencia —debido al aumento de glucosa— de algunos agentes inflamatorios (sobre todo, bacterias) y conduce a lesiones vasculares (micro- y macroangiopatía), que alteran el aporte sanguíneo al área de lesión. Otras alteraciones hormonales de especial importancia son las que afectan a los glucocorticoides, que poseen una clara acción antiinflamatoria.

Entre los *factores locales* son de especial trascendencia el aporte sanguíneo local, la presencia de cuerpos extraños y la inmovilización de la región afectada.

El adecuado *aporte de sangre* a una región es esencial para el desarrollo de la respuesta inflamatoria. Así, lesiones arteriales graves, al impedir una adecuada reacción inflamatoria, pueden favorecer la diseminación del agente causal provocando, por tanto, consecuencias clínicas importantes. La presencia de *cuerpos extraños* impide la adecuada reparación de la lesión hasta que el organismo consiga su eliminación. Los dos mecanismos habituales por los que el organismo intenta solventar este problema son la digestión enzimática y el secuestro en el interior de las células multinucleadas. Finalmente, la *inmovilización* de la zona lesionada posee especial importancia en la reparación, al evitar desplazamientos del tejido conjuntivo.

Reparación

Mecanismos generales. Fibrogénesis y fibrosis

La fase final de la inflamación consiste en la eliminación causal (si es posible) y en la reparación de las lesiones tisulares. Así, deben repararse las lesiones producidas en los dos principales componentes tisulares: las células parenquimatosas y el tejido conjuntivo. La reparación de las *células parenquimatosas* es posible en la mayor parte de los tejidos, con excepción de aquellos constituidos por células posmitóticas irreversibles (miocardio y sistema nervioso). La forma habitual de reparación del *tejido conjuntivo* es la fibrogénesis, que lleva a la aparición de una cicatriz. Además de la adecuada reconstrucción de cada uno de estos elementos (células parenquimatosas y tejido conjuntivo), es preciso que exista un equilibrio entre ambos. Así, por ejemplo, en la cirrosis hepática, aunque cuantitativamente la reparación de las lesiones es adecuada, la distorsión de la estructura hepática lleva a consecuencias funcionales nocivas. En este apartado revisaremos los mecanismos de fibrogénesis, ya que constituyen un mecanismo general de enfermedad.

La *fibrogénesis* puede definirse de forma simple como el proceso de sustitución de un parénquima normal por una acumulación de fibroblastos y productos derivados de estos. Este material no solo se encuentra en mayor cantidad, sino que además presenta alteraciones cualitativas que distorsionan la arquitectura y, en ocasiones, la función del tejido. Es importante no confundir la fibrogénesis (proceso dinámico y potencialmente reversible) con la fibrosis (incremento no reversible del contenido de colágeno en un órgano).

En la fibrogénesis existe un aumento de la cantidad de colágeno en los tejidos, que puede producirse por dos tipos de mecanismos: una mayor producción o una menor degradación de esta proteína. A su vez, el incremento en la producción puede deberse a: *a)* un incremento en el número de células productoras (p. ej., fibroblastos, miofibroblastos, células de Ito hepáticas, células mesangiales), y *b)* un aumento de la síntesis de colágeno (tipos I y III) y otras proteínas de la matriz extracelular (p. ej., fibronectina, laminina), por cada una de las células. El aumento del número de células productoras de colágeno en un tejido puede tener lugar por tres mecanismos: *a)* el reclutamiento (quimiotaxis) de estas células; *b)* la proliferación local, y *c)* la transformación de otras células. Estos mecanismos se resumen en la figura 10-8.

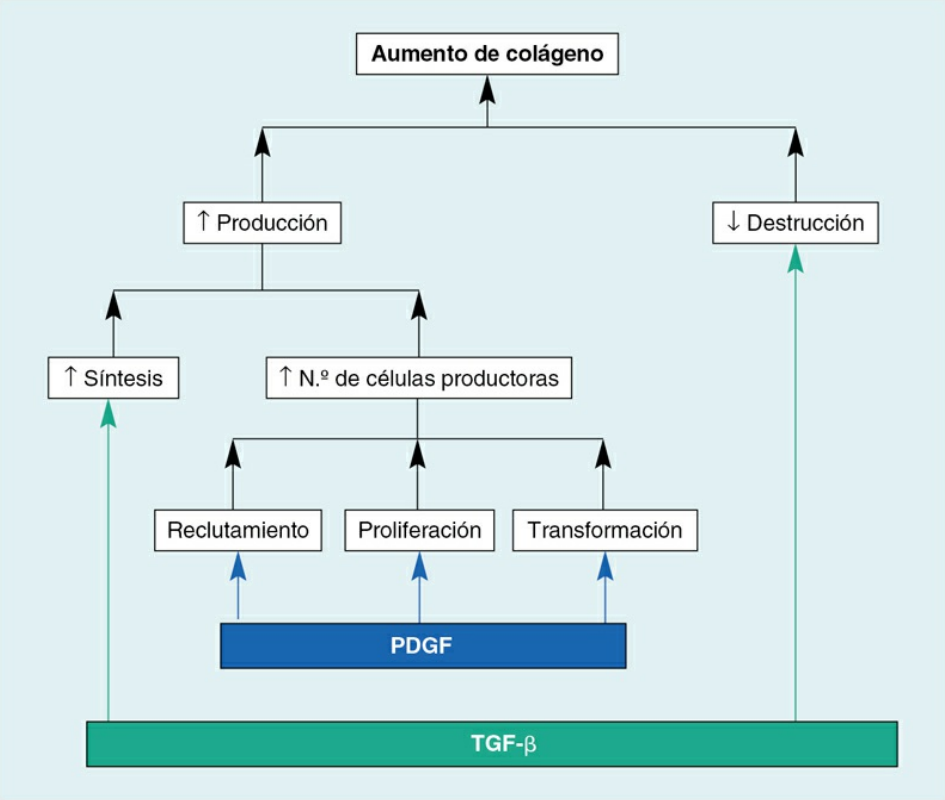


FIGURA 10-8 Mecanismos básicos de la fibrogénesis y factores fibrogénicos.

Estos fenómenos biológicos están mediados por sustancias denominadas *factores fibrogénicos.* En sentido genérico, puede considerarse como factor fibrogénico cualquier molécula con capacidad para favorecer el desarrollo de fibrosis. En la práctica, todos ellos son proteínas o biolípidos producidos por varios tipos de células (macrófagos, linfocitos, fibroblastos o células musculares). Aunque el número de potenciales factores fibrogénicos es muy elevado, no todos poseen la misma importancia. En la actualidad, los tres principales son el factor de crecimiento transformante β (TGF-β), el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y el factor de necrosis tumoral α (TNF-α). El TGF-β actúa principalmente sobre la cantidad de colágeno (aumentando su síntesis y disminuyendo su destrucción), mientras que el PDGF actúa principalmente sobre el reclutamiento y la proliferación celular. El papel del TNF-α es indirecto, al favorecer la síntesis de TGF-β y de PDGF. Otros factores fibrogénicos que intervienen en situaciones específicas son la angiotensina II y la endotelina 1.

La importancia relativa de las células y factores fibrogénicos en situaciones específicas será señalada en los capítulos correspondientes.

Consecuencias

La fibrogénesis tiene cierto significado defensivo y pruebas de ello son la encapsulación de los abscesos o la posibilidad de que se alberguen bacilos de Koch inactivos en el seno de ganglios linfáticos fibrosados. Sin embargo, la

fibrogénesis, principalmente, es un proceso reparador y curativo, aunque no exento de consecuencias negativas.

La fibrosis irreversible puede ocasionar diversas consecuencias nocivas, que dependerán del tejido afectado. Así, la afectación de órganos tubulares u orificios naturales puede ocasionar *estenosis* (p. ej., valvulopatías en la inflamación de las válvulas cardíacas, estenosis del aparato respiratorio, digestivo o urinario). La afectación de las serosas (p. ej., pleura o pericardio) condiciona *síndromes restrictivos* de los órganos adyacentes (p. ej., atelectasia pulmonar o pericarditis constrictiva). En tercer lugar, la afectación del tejido parenquimatoso y su sustitución por tejido fibroso condiciona la *insuficiencia* de ese órgano (p. ej., fibrosis pulmonar, cirrosis hepática, miocardiopatía o nefroesclerosis). Finalmente, la afectación de los tejidos transparentes, en concreto la córnea, da lugar a ceguera.

Inmunidad innata frente a los virus

Los dos mecanismos principales de la inmunidad innata frente a los virus son los interferones antivirales y las células *natural killer*.

Interferones antivirales

El concepto de interferón (o mejor, *interferones*) nació de los estudios virológicos al observar que, si un cultivo de células era previamente infectado por un determinado virus, al cabo de un cierto tiempo se volvía resistente a la infección tanto por ese tipo de virus como por otros tipos virales. Además, esta interferencia en la proliferación viral residía en factores solubles presentes en el sobrenadante del cultivo a los que se denominó interferones.

La primera clasificación de los interferones se basó en las células que los producían. Así, se definieron tres tipos de interferones: *a) interferón leucocitario* (conocido actualmente como IFN-α), producido principalmente por las células dendríticas linfoplasmocitoides (y, en menor medida, por las células del sistema mononuclear fagocítico); *b) interferón fibroblástico* (denominado actualmente IFN-β), producido por fibroblastos y células de los epitelios, y *c) interferón inmune* (o IFN-γ), producido por linfocitos T activados. Posteriormente, se observó que mientras los interferones α y β, conocidos globalmente como interferones de tipo I, ejercían principalmente actividad antiviral, el interferón γ era una citocina. Por ello, en este capítulo únicamente revisaremos las características de los dos primeros.

Los interferones antivirales presentan varias características comunes de interés: *a)* su *producción* es mucho más *rápida* que la de las inmunoglobulinas, lo que es útil como mecanismo inicial de defensa; *b) el ejercicio físico disminuye su producción* (lo que podría sustentar la recomendación empírica por la cual se aconseja el reposo a personas con infecciones virales), y *c)* son *especies-específicos*, pero *virus-inespecíficos*, y únicamente activos frente a la fase intracelular del virus.

La síntesis de interferones de tipo I (α y β) es inducida por ácidos nucleicos virales debido a la interacción con receptores de los endosomas (TLR 3, 7, 8 y 9) y citoplásmicos *(RIG-like receptors)*.

Los interferones antivirales se liberan e interaccionan con las células próximas a través del mismo tipo de receptor (IFNAR), empleando como vías de señalización STAT1 e IFR9. Las consecuencias son de varios tipos (fig. 10-9): *a)* estado antiviral por bloqueo de la transcripción o degradación de los ácidos nucleicos; *b)* inmovilización de las células en los ganglios linfáticos; *c)* aumento de la expresión de HLA de clase I; *d)* estimulación de la citotoxicidad de las células NK y linfocitos T citotóxicos, y *e)* diferenciación de

T *helper* vírgenes a Th1.

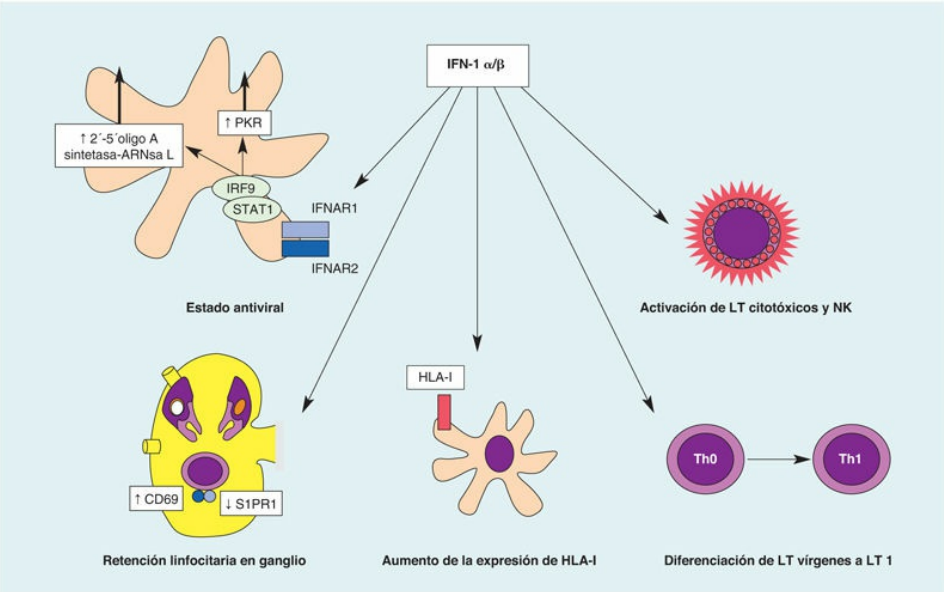


FIGURA 10-9 Efectos de los interferones antivirales. *HLA-I,* antígenos de histocompatibilidad de clase I; *IFNAR1 e IFNAR2,* cadenas del receptor para interferón antiviral; *LT,* linfocito T; *NK, natural killer; PKR,* proteína cinasa serina-treonina activada por ARN bicatenario; *S1PR1,* receptor de esfingosina 1 fosfato.

El estado antiviral se debe, por un lado, a la disminución de la transcripción y traducción de ácidos nucleicos (por acción de la *PKR,* proteína cinasa serina-treonina dependiente de ARN bicatenario) y, por otro, a la degradación de ácidos nucleicos virales (por la acción combinada de 2′-5′-oligoadenilato sintetasa y la ARNsa L). La retención de los linfocitos T vírgenes en el ganglio linfático se debe a la expresión de la molécula CD69 que se une a la molécula S1PR1 *(sphingosine 1 phosphate receptor)* y la degrada.

Células *natural killer*

Las células *natural killer* (NK) proceden de la médula ósea y se diferencian de los linfocitos B y T por varias características: *a)* constituyen el 10-15% de los linfocitos circulantes y esplénicos, concentrándose en algunos tejidos como el hígado y el útero; *b)* morfológicamente son de tamaño grande y con numerosos gránulos citoplásmicos *(large granular lymphocytes); c)* desde un punto de vista fenotípico expresan la molécula CD56, pero no las moléculas CD3 ni las CD19 (características, respectivamente, de los linfocitos T y B), y *d)* son capaces de destruir células sin necesidad de expansión clonal y diferenciación.

Una pequeña población de células CD56(+) también expresan receptores de las células T (TCR) α/β, aunque con una diversidad muy limitada, denominándose *células NKT.* Esta variedad posee dos características de

interés: reconocen antígenos lipídicos (p. ej., micobacterianos) unidos a moléculas CD1 y sintetizan rápidamente citocinas de tipo IL-4 o IFN-γ en la zona marginal de los órganos linfoides.

Las *funciones principales* de las células NK son la defensa frente a células infectadas por virus y células tumorales.

La *activación* de las células NK se debe al efecto neto de receptores inhibidores y activadores, modulados por citocinas de la inmunidad innata. Los receptores inhibidores se caracterizan por una cola citoplásmica con dominios *immunoreceptors tyrosine based inhibition motifs* (ITIM) con actividad fosfatasa, mientras que los receptores activadores poseen dominios *immunoreceptors tyrosine based activation motifs* (ITAM) con actividad cinasa.

Los principales receptores inhibidores son de tres familias: *killer cell immunoglobulin-like receptors* (KIR), lectinas de tipo C (p. ej., CD94) y *leukocyte Ig-like receptors* (LIR), y reconocen moléculas HLA de clase I. Entre los receptores activadores se incluyen la molécula CD16 (receptor FCγ de tipo III), NKG2/DAP10 y *natural cytotoxic receptors* (NCR).

En contacto con células autólogas normales, las células NK reciben ambos tipos de señales activadoras e inhibidoras, predominando el efecto de estas últimas, por lo que no se generan señales que llevan a la destrucción. En células infectadas por virus o estresadas, la disminución de la expresión de HLA-I evita la respuesta inhibitoria, por lo que se generan señales activadoras en las células NK. Una situación similar tiene lugar cuando la célula neoplásica o estresada incrementa los ligandos para receptores activadores que sobrepasan la acción de los inhibidores. En la figura 10-10 se señalan esquemáticamente estos procesos. Las principales citocinas de la respuesta innata (interferones de tipo I, IL-12 e IL-15) son activadoras de las células NK.

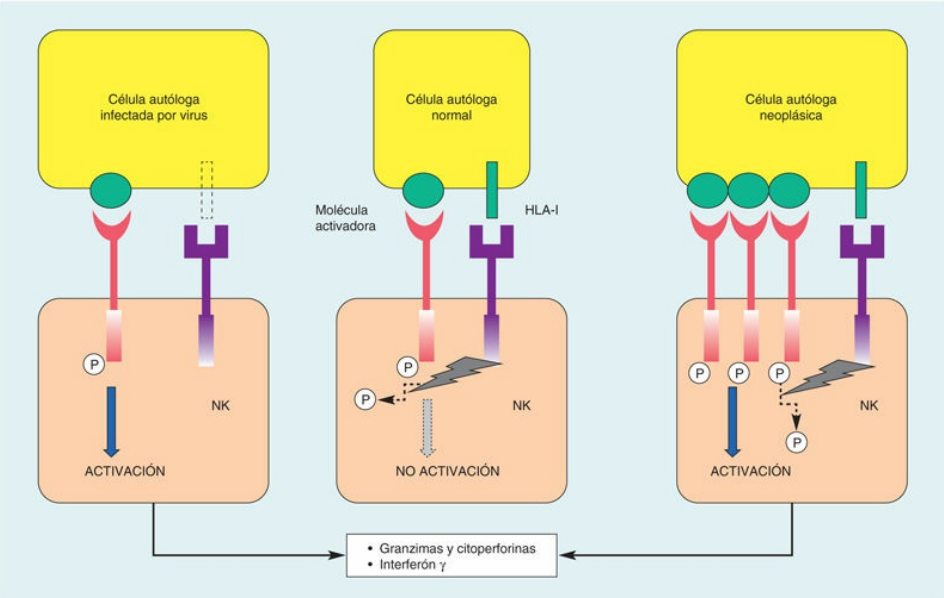


FIGURA 10-10 Activación de las células *natural killer*.

Los *efectos* de las células NK son ejercidos por dos mecanismos principales: la liberación de granzimas y perforinas que ponen en marcha la respuesta apoptótica (v. cap. 9), y la producción de IFN-γ, que activa los macrófagos y promueve la diferenciación de linfocitos T vírgenes a linfocitos Th1.

Autoevaluación

Preguntas

1. El efecto neto de los diferentes inflamasomas es la generación de:
   a) Caspasa 1
   b) Caspasa 3
   c) Caspasa 8
   d) Caspasa 9
   e) Caspasa 10
2. ¿Cuál de las siguientes moléculas está implicada en la adhesión débil *(rolling)* durante la inflamación?
   a) Integrinas
   b) Catelicidinas
   c) Selectinas
   d) Ficolinas
   e) Pentraxinas
3. ¿Cuál de las siguientes quimiocinas atrae de forma selectiva polimorfonucleares eosinófilos al foco inflamatorio?
   a) Eotaxina
   b) IL-6
   c) IL-8
   d) MCP *(monocyte chemoattractant protein)*
   e) IP-10 *(interferon inducible protein 10)*

4. ¿Cuál de los receptores para fragmentos del complemento es el encargado de la activación de linfocitos B?
    a) CR1
    b) CR2
    c) CR3
    d) CR4
    e) Ninguno de los anteriores
5. Con respecto a la calidina:
    a) Se denomina también lisil-bradicinina
    b) Actúa principalmente sobre los receptores B1
    c) Se genera por la acción de la calicreína sobre el cininógeno de alto peso molecular
    d) Todas las anteriores son correctas
    e) Ninguna de las anteriores es correcta
6. ¿Cuál de los siguientes eicosanoides es inductor del sueño?
    a) Prostaciclina
    b) Tromboxano A_2
    c) Prostaglandina E_2
    d) Prostaglandina D_2
    e) Prostaglandina $F_{2\alpha}$
7. ¿Cuál de los siguientes factores fibrogénicos está implicado en el reclutamiento y proliferación de células fibrogénicas?
    a) TNF-α
    b) TGF-β
    c) PDGF
    d) Todos los anteriores
    e) Ninguno de los anteriores
8. ¿Cuál es el tipo celular que sintetiza en condiciones normales la mayor parte de IFN-α?
    a) Epitelio
    b) Fibroblasto
    c) Macrófago
    d) Linfocito T colaborador
    e) Célula dendrítica linfoplasmocitoide
9. No es una consecuencia de la acción de los interferones antivirales:
    a) Inhibición de la replicación de ácidos nucleicos virales
    b) Estimulación de los linfocitos citotóxicos
    c) Estimulación de la diferenciación de T *helper* vírgenes a T *helper* de tipo 1
    d) Estimulación de las células *natural killer*
    e) Aumento de la expresión de HLA-I
10. ¿Cuál de los siguientes efectos es responsable de la acción antiviral y antitumoral de las células *natural killer*?
    a) Producción de IL-11
    b) Liberación de IL-12

c) Liberación de IL-15
d) Todos los anteriores
e) Ninguno de los anteriores

Respuestas

1. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: los inflamasomas están constituidos por receptores de PAMP o DAMP, asociados a una molécula acopladora y procaspasa. Su activación da lugar a la síntesis de caspasa 1.

2. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: las selectinas (p. ej., L-selectina, expresada en leucocitos) son las responsables de la ralentización de los leucocitos circulantes mediante un proceso de adhesión débil *(rolling).* De esta forma, los leucocitos circulantes son «frenados» por la interacción entre selectinas y sus ligandos.

3. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: las quimiocinas se clasifican en varios grupos: quimiocinas α, quimiocinas β, quimiocinas γ y quimiocinas δ. Dentro de las quimiocinas β, la eotaxina 1 está implicada en el reclutamiento de eosinófilos.

4. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: la molécula C3b puede continuar la activación de la vía común, ser degradada por sistemas inhibidores a iC3b (C3 inactivo) o permitir la unión al receptor para el complemento de tipo 1 CR1 (CD35). El iC3b facilita la opsonización de los inmunocomplejos al unirse a los receptores para el complemento de tipos 3 y 4. La molécula C3dg, derivada de la degradación de iC3b, es mediadora de la unión del inmunocomplejo al receptor del complemento de tipo 2 (CR2 o CD21), presente en la membrana de los linfocitos B y células de la nasofaringe, lo que conduce a su activación.

5. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: el sistema tisular de las cininas se inicia por la acción de diversas sustancias (calicreína plasmática, enzimas tisulares, plasmina) sobre la precalicreína, generando calicreína tisular. La calicreína tisular actúa

sobre el cininógeno de bajo peso molecular y da lugar a la síntesis de lisil-bradicinina (también denominada calidina). Las cininas actúan sobre dos tipos de receptores específicos, denominados B1 y B2. La mayor parte de los efectos biológicos derivan de la interacción de los productos originales (bradicinina y calidina) con los receptores B2.

6. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: la prostaglandina D_2 comparte algunas acciones de la PGE_2 (p. ej., potencia la nocicepción e induce la vasodilatación) y ejerce algunas acciones particulares (p. ej., la inducción de sueño o la inhibición de la agregación plaquetaria).

7. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: en la actualidad, los tres principales factores fibrogénicos son el factor de crecimiento transformante β (TGF-β), el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y el factor de necrosis tumoral α (TNF-α). El TGF-β actúa principalmente sobre la cantidad de colágeno (aumentando su síntesis y disminuyendo su destrucción), mientras que el PDGF actúa principalmente sobre el reclutamiento y la proliferación celular. El papel del TNF-α es indirecto, favoreciendo la síntesis de TGF-β y de PDGF.

8. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: la primera clasificación de los interferones se basó en las células que los producían. Así, se definieron tres tipos de interferones: 1) interferón leucocitario (conocido actualmente como IFN-α), producido principalmente por las células dendríticas linfoplasmocitoides (y, en menor medida, por las células del sistema mononuclear fagocítico); 2) interferón fibroblástico (denominado actualmente IFN-β), producido por fibroblastos y células de los epitelios, y 3) interferón inmune (o IFN-γ), producido por linfocitos T activados.

9. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: los efectos de los interferones antivirales son: 1) estado antiviral por bloqueo de la transcripción o degradación de los ácidos nucleicos; 2) inmovilización de las células en los ganglios linfáticos; 3) aumento de la expresión de HLA de clase I; 4) estimulación de la citotoxicidad de las células NK y linfocitos T citotóxicos, y 5) diferenciación de T *helper* vírgenes a Th1.

10. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: los efectos de las células NK son ejercidos por dos mecanismos principales: la liberación de granzimas y perforinas, que ponen en marcha la respuesta apoptótica, y la producción de IFN-γ, que activa los macrófagos y promueve la diferenciación de linfocitos T vírgenes a linfocitos Th1.

CAPÍTULO 11

Formas de reacción inespecífica (II)

Síndrome febril y síndrome de respuesta sistémica a la agresión

En el capítulo anterior hemos revisado los aspectos fundamentales de una de las formas de reacción inespecífica —la inflamación—, que presenta manifestaciones clínicas locales. Concluimos, en este capítulo, el estudio de las otras formas de reacción inespecífica —el síndrome febril y el síndrome de respuesta sistémica a la agresión— cuyas manifestaciones son generales. Frecuentemente, las manifestaciones de estas tres formas de reacción aparecen en el mismo enfermo, lo que no tiene nada de particular, ya que varios de sus mediadores patogénicos son similares. Además de estos síndromes clínicos, los mediadores mencionados dan lugar a alteraciones de los exámenes complementarios que constituyen la denominada *respuesta de fase aguda.* En la figura 11-1 representamos esquemáticamente estos conceptos.

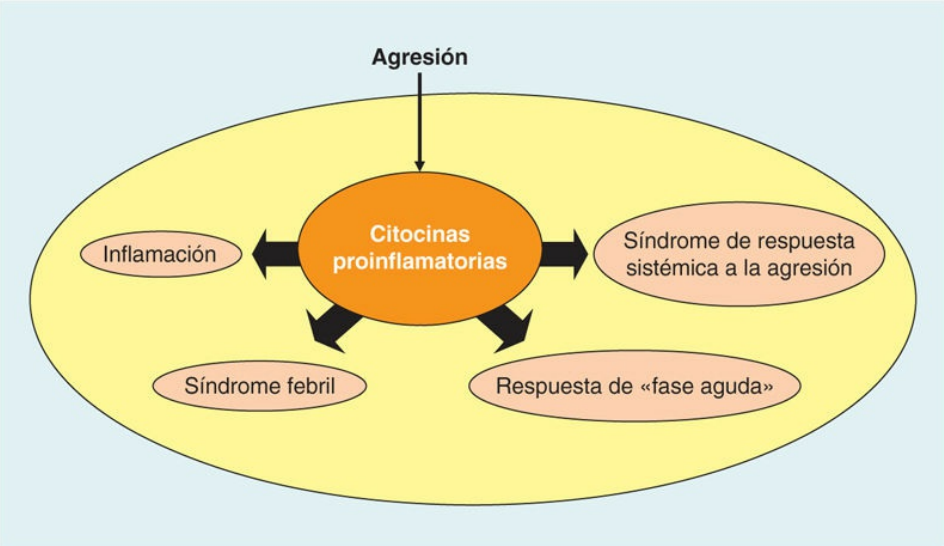


FIGURA 11-1 Relación entre las formas de reacción inespecífica.

De forma previa a la descripción de estos síndromes, señalaremos brevemente las características de los principales mediadores.

Citocinas proinflamatorias

Los datos comunes de las citocinas proinflamatorias son:

- Pueden ser sintetizadas y liberadas por múltiples estirpes celulares (inmunológicas y no inmunológicas), aunque su principal fuente son las células del sistema mononuclear fagocítico.
- En condiciones basales son indetectables, se liberan en respuesta a estímulos exógenos (p. ej., microbianos) o endógenos (tejido necrótico, inmunocomplejos, citocinas linfocitarias o antígenos tumorales).
- Además de su acción proinflamatoria, modulan diversas fases de la maduración y activación linfocitaria.
- No solo participan en la inflamación, sino que también modifican otras funciones biológicas.
- Su síntesis es inhibida por algunas citocinas linfocitarias (particularmente por IL-4, IL-10 e IL-13) y por glucocorticoides.

Las características especiales de las citocinas inflamatorias son las siguientes:

El sistema de la *IL-1* incluye múltiples moléculas: cinco citocinas agonistas (IL-1α, IL-1β, IL-18, IL-33 e IL-36), tres antagonistas de los receptores (IL-1Ra, IL-36Ra e IL-38), una interleucina antagonista (IL-37) y 11 receptores.

Las moléculas mejor caracterizadas de esta familia son IL-1α e IL-1β, codificadas por genes diferentes. IL-1α está presente de forma constitutiva en la mayor parte de las células epiteliales, las células endoteliales y los astrocitos. Cuando tiene lugar la necrosis de estas estirpes celulares, se libera al medio y funciona como una «alarmina» que inicia una cascada de citocinas y quimiocinas que llevan a la inflamación estéril. Por el contrario, IL-1β está producida por las células del sistema mononuclear fagocítico y para su activación es precisa la acción de los inflamasomas (v. cap. 10). Otra diferencia entre estas citocinas es su papel en la carcinogénesis, de tal forma que los animales con deficiencia de IL-1β desarrollan menos neoplasias que los que presentan una deficiencia de IL-1α. Las acciones biológicas de la IL-1 se resumen en la figura 11-2

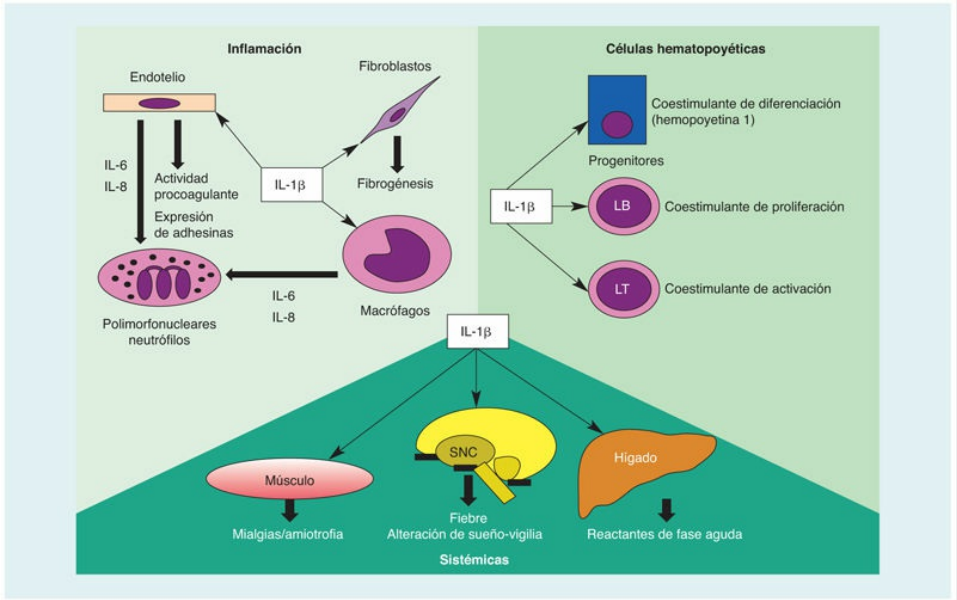


FIGURA 11-2 Acciones de la IL-1β.

Las otras citocinas de esta familia desempeñan un papel importante en la polarización de la respuesta inmune linfocitaria (innata o adquirida) (v. cap. 12) hacia respuestas de tipo I (IL-18), tipo II (IL-33) o tipo III (IL-36).

Existen dos formas del *factor de necrosis tumoral:* TNF-α (también denominado en ocasiones *caquectina*), producido por las células del sistema mononuclear fagocítico, y TNF-β, sintetizado por los linfocitos. Ambas proteínas están codificadas por genes localizados en el cromosoma 6, en la región de los antígenos de histocompatibilidad. Aunque múltiples sustancias son capaces de estimular la síntesis y la liberación de TNF-α, el estímulo más potente es el lipopolisacárido a través de los *toll-like receptors* (TLR).

El TNF-α se sintetiza inicialmente como una proteína transmembrana de tipo II (con el extremo carboxílico extracelular). Por proteólisis se generan monómeros y al unirse tres moléculas (homotrímeros) constituyen la principal forma circulante del TNF-α. Las acciones del TNF-α se ejercen a través de la interacción con dos tipos de receptores específicos (p55 y p75). Las vías de señalización intracelular tras la unión a estos tipos de receptores son diferentes. Así, la unión a p55 desencadena apoptosis mediada por la activación de *TNF-receptor associated death domain* (TRADD) (v. cap. 9), mientras que la unión a p75 desencadena la síntesis de proteínas proinflamatorias a través de las moléculas *TNF-receptor associated factor* (TRAF).

Los efectos del TNF-α descritos en la literatura médica son relativamente confusos debido a que en muchos casos no se tiene en cuenta la concentración, dato fundamental para entender los aspectos clave de la biología de esta molécula. Por ello, sistematizaremos las acciones del TNF-α atendiendo a sus concentraciones en la figura 11-3.

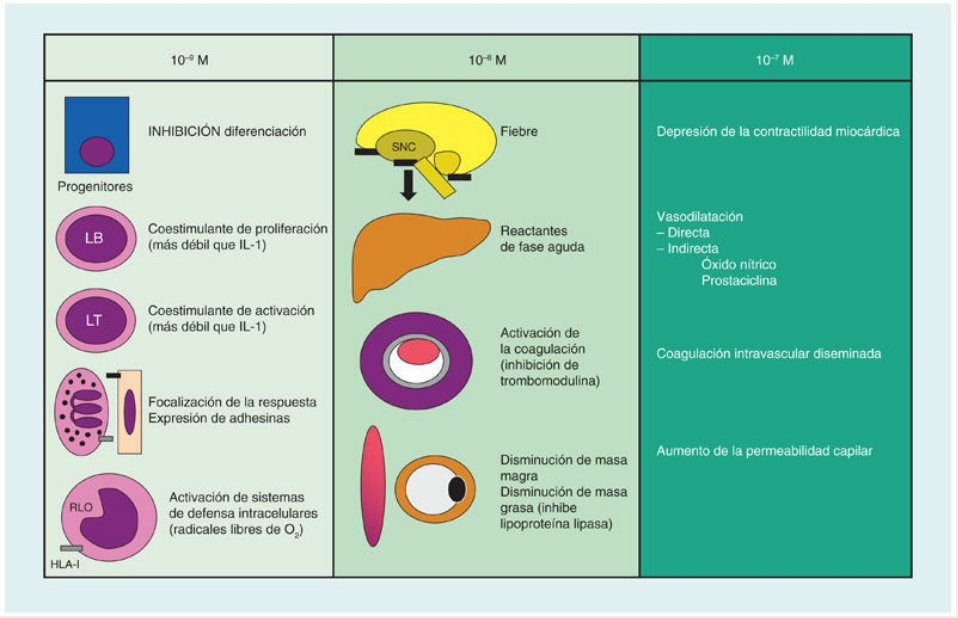


FIGURA 11-3 Acciones del TNF-α.

La familia de la IL-6 comprende varias citocinas: IL-6, IL-11, IL-27, oncostatina, cardiotrofina y neuropoyetina. Las acciones mejor caracterizadas corresponden a la IL-6, que es producida por las células del sistema mononuclear fagocítico, aunque otros tipos celulares (p. ej., linfocitos B y T o las células foliculoestrelladas de la hipófisis) pueden sintetizarla.

Los principales estímulos para la síntesis de esta citocina son diferentes atendiendo a la célula productora. Así, por ejemplo, en los fibroblastos el principal estímulo es la IL-1, mientras que en las células de la médula ósea los principales estímulos son los factores de crecimiento (IL-3, factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos [GM-CSF]). De cualquier forma, globalmente los estímulos para la producción de IL-6 son similares a los de las otras citocinas macrofágicas: el lipopolisacárido y otras interleucinas.

La IL-6 actúa por unión a receptores específicos (IL-6R). Estos pueden encontrarse unidos a membranas (especialmente, en hepatocitos y linfocitos) o en forma soluble (sIL-6R) debido al efecto de proteasas (especialmente, ADAM17) sobre las formas de membrana. El efecto final se debe a la interacción con la gp130 presente en la mayor parte de las células del organismo. Los efectos globales de la IL-6 se indican en la figura 11-4.

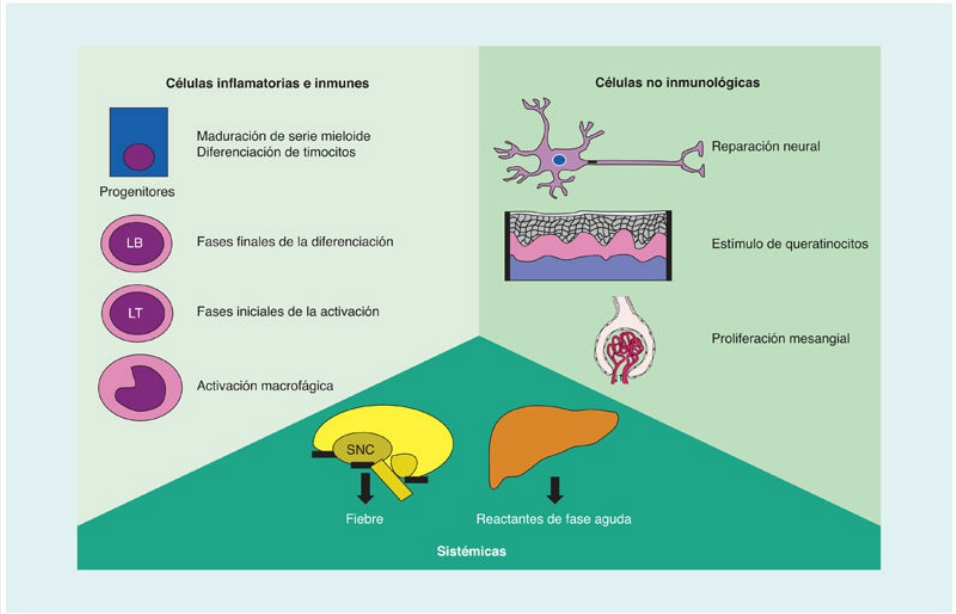


FIGURA 11-4 Acciones de la IL-6.

Síndrome febril

Se denomina *fiebre* al aumento de la temperatura del núcleo corporal (v. fig. 3-1) por encima de la variación diurna diaria, ocasionado por una elevación del punto de control del centro termorregulador. El síndrome febril incluye, además de la fiebre, varias manifestaciones clínicas asociadas.

Aunque los aspectos fisiológicos del control de la temperatura corporal ya han sido descritos en el capítulo 2, debemos señalar en este momento algunos datos de interés. Así, en España, en donde la temperatura central se mide (en el adulto) en la región axilar, se debe considerar fiebre a partir de los 38 °C (dato conocido desde los estudios del siglo XIX por Wünderlich), y se denomina *febrícula* a la temperatura comprendida entre 37,5 y 38 °C e *hiperpirexia* a la temperatura superior a 41 °C.

Por otro lado, un elemento esencial en la definición de fiebre es el mantenimiento de la función del centro termorregulador, aunque «fijado» a un nivel más elevado. Este hecho permite diferenciar desde un punto de vista conceptual la fiebre de la hipertermia. En la práctica, la diferenciación entre ambos síndromes es sencilla (tabla 11-1).

Tabla 11-1

Diferencias entre fiebre e hipertermia

	Fiebre	Hipertermia
Temperatura del núcleo	Siempre < 41 °C	Puede ser > 41 °C
Sudación	Presente	Ausente
Ritmo circadiano	Sí	No
Respuesta a antitérmicos	Sí	No

Mecanismos y causas

Causas de fiebre

Las *causas* de la fiebre son múltiples e incluyen todos los estímulos inflamatorios estudiados en el capítulo anterior, la necrosis tisular (p. ej., infartos de parénquimas o hemólisis), algunas neoplasias (sobre todo linfoides, hepáticas y renales) y varias alteraciones metabólicas (p. ej., gota o algunos tipos de porfirias) (fig. 11-5).

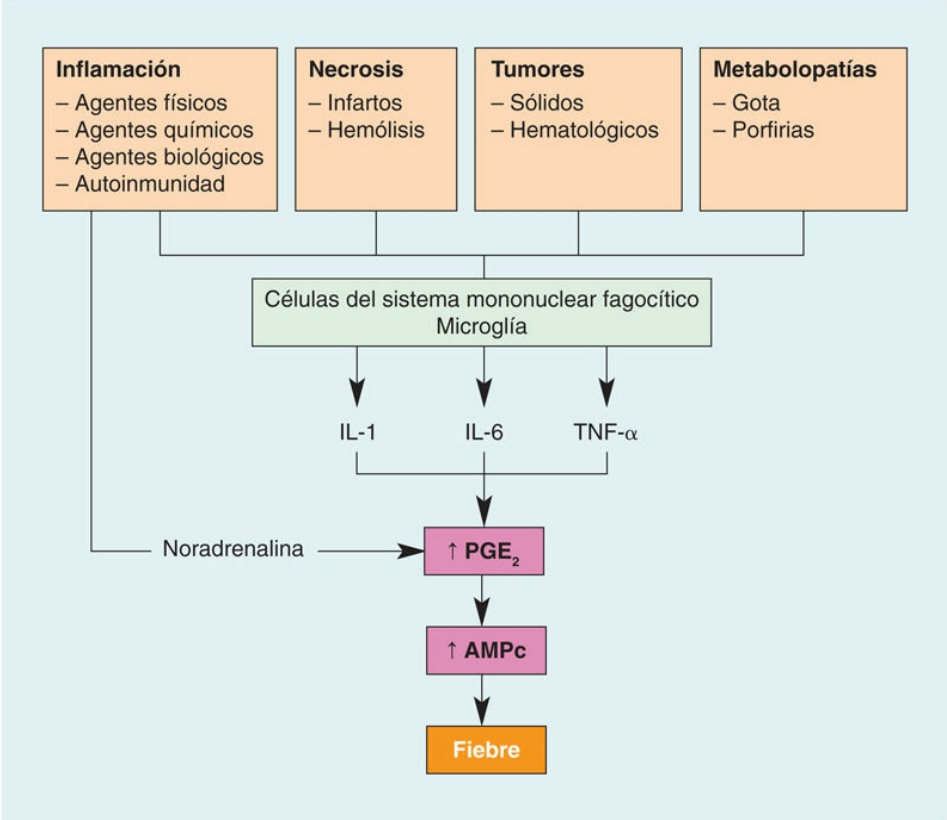


FIGURA 11-5 Etiopatogenia general de la fiebre.

Vía final común

El evento común en todas las situaciones que desencadenan un síndrome febril es la elevación local de la concentración de prostaglandina E_2 en el centro regulador.

El papel pirogénico de la PGE_2 se sustenta en varios datos. Así, se ha observado en animales de experimentación que la administración de PGE_2 induce fiebre. Por otro lado, tanto en humanos como en animales de experimentación con fiebre, se ha encontrado un aumento de este biolípido en el líquido cefalorraquídeo. Finalmente, todos los fármacos con acción antipirética actúan inhibiendo la síntesis de prostaglandinas.

La interacción de prostaglandina E_2 (PGE_2) con un receptor específico (*E prostaglandin receptor* tipo 3 [EP-3]) en el centro termorregulador aumentaría el AMPc y se elevaría el punto de control.

La elevación del punto de control de la temperatura corporal tiene un límite, evitando efectos deletéreos. En este sentido, se han descrito varias sustancias endógenas que actúan como antipiréticos. Las más importantes son la hormona antidiurética (ADH), la hormona melanocito-estimulante, los glucocorticoides y algunas hormonas digestivas (p. ej., bombesina).

Mecanismos de inducción de fiebre (fig. 11-6)

El principal mecanismo de producción de fiebre es la actuación de citocinas circulantes proinflamatorias, liberadas por células del sistema mononuclear fagocítico sobre el sistema nervioso central. Estas moléculas se conocían colectivamente con la denominación de *pirógeno/s endógeno/s* en contraposición a los *pirógenos exógenos* característicos de las infecciones. Las más importantes son la interleucina (IL) 1, el TNF-α y la IL-6, aunque otras sustancias como los interferones (v. cap. 6) o la IL-2 (v. cap. 12) también pueden inducir fiebre, pero no comparten el resto de las características comunes a estos mediadores.

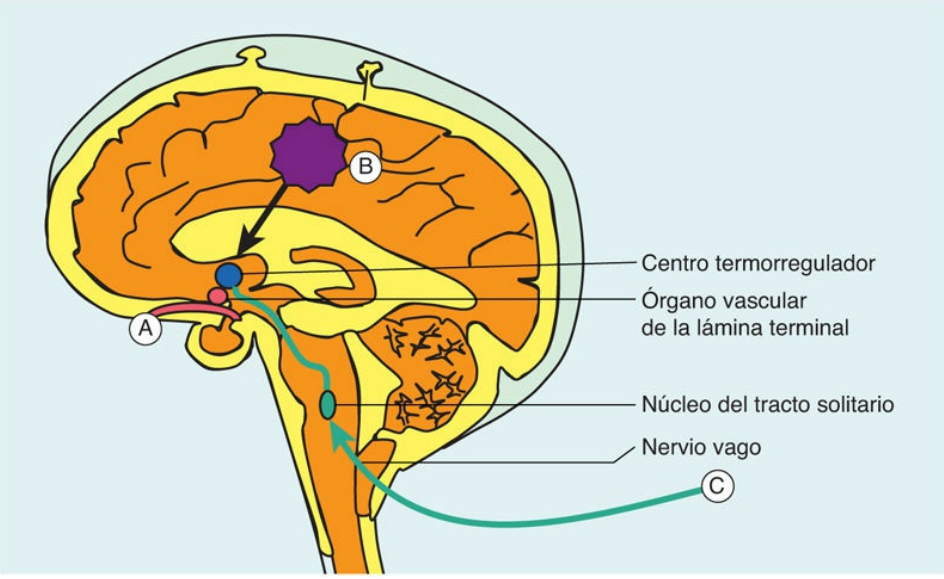


FIGURA 11-6 Mecanismos de producción de fiebre. *A*, citocinas circulantes; *B*, citocinas locales; *C*, estímulo neural.

El papel relativo de cada una de ellas es controvertido, ya que la IL-1 y el TNF-α son pirogénicos en el rango de ng/kg, mientras que la IL-6 ocasiona fiebre en el rango de μg/kg. Sin embargo, parece probable que la principal citocina proinflamatoria responsable de la fiebre sea la IL-6, ya que los animales en los que se ha eliminado el gen que la codifica no desarrollan fiebre tras la administración de pirógenos. El papel de la IL-1 y el TNF-α sería indirecto al desencadenar una gran liberación de IL-6 (v. fig. 11-5).

El mecanismo por el que la IL-6 eleva el punto de control del termostato hipotalámico no es directo, ya que esta citocina no atraviesa la barrera hematoencefálica. Los estudios actuales sugieren que esta citocina actuaría sobre el endotelio de una zona muy vascularizada (órgano vascular de la lámina terminal) próxima al hipotálamo. La acción de la IL-6 sobre el endotelio daría lugar a la producción de prostaglandina E_2, que difunde libremente hacia el sistema nervioso central.

Un segundo mecanismo implicado en la aparición de fiebre es la producción intracerebral de citocinas proinflamatorias por células de la

microglía en respuesta a agresiones del sistema nervioso central (traumatismos, hemorragias, infecciones, neoplasias).

Finalmente, algunos pirógenos exógenos (p. ej., endotoxina) son capaces de inducir fiebre a través de un estímulo vagal que accede al tronco del encéfalo hasta el núcleo del tracto solitario (grupos A1 y A2) desencadenando la liberación de noradrenalina implicada en la producción local de PGE_2.

Consecuencias y manifestaciones

En el síndrome febril es posible identificar los tres períodos sucesivos que se detallan a continuación.

Período de comienzo

La elevación del punto termorregulador por los pirógenos endógenos hace que para el nuevo «ajuste» el organismo se encuentre frío. Por ello, se ponen en marcha los sistemas de ahorro de calor y se estimula la termogénesis. Así, aparece una vasoconstricción cutánea que da lugar a una piel fría y pálida. Es característico el aspecto de «piel de gallina» debido a la contracción de los músculos piloerectores, para evitar pérdidas de calor. Por otro lado, si la fiebre se instaura rápidamente, aparecen escalofríos, que consisten en contracciones musculares bruscas responsables de la generación de calor.

El escalofrío está regido por el hipotálamo posterior. Su base fisiopatológica es un aumento del tono muscular y de la sensibilidad de los husos musculares suficientemente intenso para que sus terminaciones nerviosas se activen espontáneamente.

Si la fiebre se establece lentamente, se ponen en marcha los mismos mecanismos, pero con menor intensidad, y, por tanto, no se desarrolla el fenómeno más significativo, es decir, el escalofrío.

Período de estado

En esta fase se encuentran en equilibrio la termogénesis y la termólisis, aunque incrementadas respecto a lo normal. Las manifestaciones clínicas son de dos tipos: *a)* dependientes de la termorregulación, y *b)* efectos colaterales de los pirógenos endógenos.

Consecuencias dependientes de la termorregulación

El incremento simultáneo de termogénesis y termólisis se manifiesta por modificaciones de varios órganos y sistemas:

- **Piel.** Aparece vasodilatación cutánea —origen de la sensación de bochorno y de la facies febril, rubicunda—, índice de que la

eliminación de calor es superior a lo normal.

- **Aparato circulatorio.** Aumenta el gasto cardíaco y expresión de ello es una taquicardia de 10-15 latidos por encima de lo normal para cada grado de elevación de la temperatura (el aumento del gasto cardíaco tiene como finalidad proveer a los tejidos del exceso de oxígeno que precisan).
- **Riñón.** La orina es escasa y concentrada —muy coloreada— porque el agua se pierde por otras vías, sobre todo en forma de sudor. Otro detalle interesante es la proteinuria febril, por cambios de la hemodinámica renal (v. cap. 47).
- **Sistema nervioso.** Si la fiebre es muy alta, pueden aparecer convulsiones por disfunción de la corteza cerebral (v. cap. 77).
- **Metabolismo y equilibrio ácido-base.** El metabolismo aumenta un 15% por cada grado de elevación de la temperatura. El paciente está expuesto a la depleción de sodio y de agua por el sudor (300-500 $mL/m^2/°C$/día). En cuanto al equilibrio ácido-base, es característica la alcalosis respiratoria, ya que el aumento de la temperatura de la sangre es un estímulo para el centro respiratorio.

Consecuencias dependientes de las citocinas proinflamatorias

Se incluyen en este apartado alteraciones inespecíficas como astenia, anorexia, pérdida de peso, malestar general. Es habitual la alteración del ritmo sueño-vigilia, con tendencia a la somnolencia. También aparecen mialgias y artralgias, y la masa muscular se pierde si la duración del síndrome febril es muy prolongada.

Período de declinación

En esta fase predomina la termólisis sobre la termogénesis hasta que se elimina el exceso de calor acumulado. Si la defervescencia es brusca, la forma habitual de perder calor es la sudación profusa, ocasionalmente acompañada de poliuria *(urina spastica).*

Valor semiológico de la fiebre

Es tradicional realizar un registro de la temperatura en una gráfica, incluyendo las determinaciones realizadas al menos en tres momentos del día. Este registro se denomina *curva febril* o *curva térmica.* El examen de esta puede aportar algunos datos orientadores de su causa.

Los principales aspectos de interés son la intensidad, la forma de inicio, la evolución temporal y la finalización.

Intensidad. En un apartado anterior ya hemos definido febrícula, fiebre e hiperpirexia. Tiene interés señalar que es excepcional que la hiperpirexia sea producida por pirógenos, correspondiendo habitualmente a un síndrome de hipertermia (v. cap. 3).

Comienzo. Algunas enfermedades infecciosas se inician con fiebre de forma brusca (p. ej., la neumonía de espacio aéreo), mientras que en otras la fiebre se establece de forma progresiva (p. ej., la fiebre tifoidea).

Evolución. De acuerdo con el curso del síndrome, es posible diferenciar los siguientes tipos de fiebre (fig. 11-7):

- *Continua.* Caracterizada por oscilaciones diarias inferiores a 1 °C.
- *Remitente.* Las oscilaciones diarias son superiores a 1 °C. En ningún momento se alcanza la temperatura normal.
- *Intermitente.* Cuando se alternan fases con fiebre y temperatura normal. La fiebre héctica es una variedad de este tipo, en la que se producen diferencias de temperatura muy grandes a lo largo del día.
- *Recurrente o periódica.* Se alternan períodos de tiempo de fiebre continua con otros de temperatura normal. Una variedad de este tipo es la fiebre ondulante, en la que el ascenso y el descenso térmicos se producen de forma suave.
- *Irregular.* Es la fiebre que no tiene ninguna característica especial.

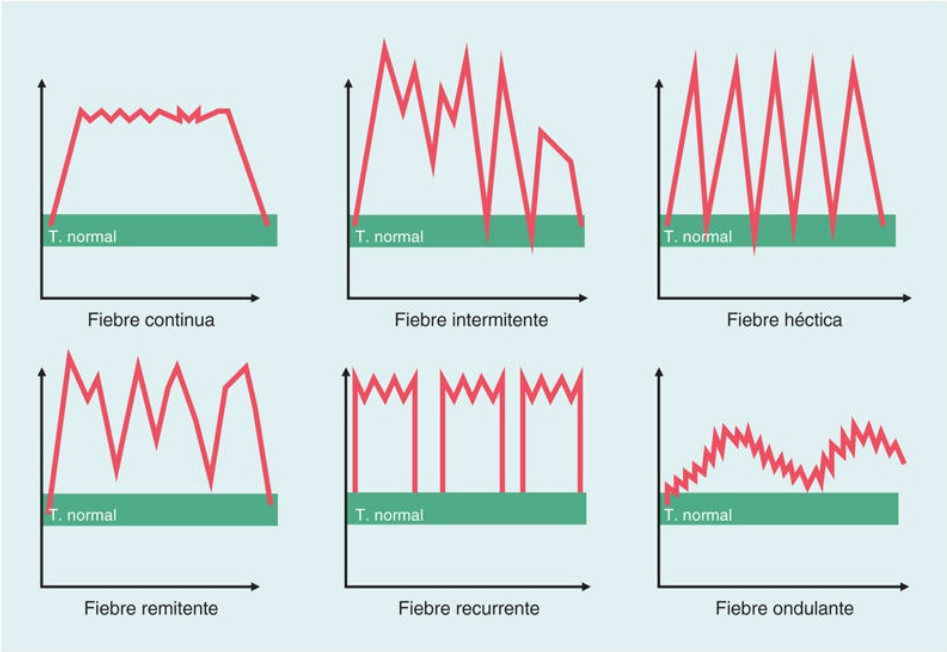


FIGURA 11-7 Patrones evolutivos de fiebre.

Aunque determinadas curvas térmicas se han asociado a procesos concretos (p. ej., la fiebre héctica o de Charcot a colangitis, la fiebre ondulante a brucelosis, las fiebres periódicas a síndromes autoinflamatorios o prostatitis), en la actualidad su valor orientador es limitado.

Terminación. La fiebre puede finalizar de forma brusca (crisis) o progresiva (lisis).

Significado biológico de la fiebre

El significado biológico de la fiebre es controvertido, ya que ocasiona tanto efectos beneficiosos como efectos perjudiciales.

Los *efectos beneficiosos* de la fiebre sobre el organismo enfermo son de varios tipos. Así, el aumento de la temperatura inhibe el crecimiento de algunos microorganismos. En segundo lugar, el incremento térmico estimula la actividad de las células inflamatorias e inmunes, facilitando de esta forma la defensa frente al agente agresor. De hecho, en estudios con animales de experimentación, la fiebre mejora la supervivencia en algunas infecciones. Finalmente, en humanos, la presencia de fiebre se asocia con una mejor evolución de la infección.

Esta afirmación se basa en estudios de la etapa preantibiótica en los que se observó que la fiebre era beneficiosa en la sífilis y en otras infecciones. También en la actualidad se ha observado en pacientes con diferentes infecciones (p. ej., sepsis por bacilos gramnegativos, peritonitis bacteriana) que la presencia de fiebre se asocia a un mejor pronóstico de la enfermedad.

Sin embargo, la fiebre también ocasiona *efectos perjudiciales.* Así, somete al organismo a una sobrecarga funcional del aparato circulatorio, facilita la deshidratación y, si persiste mucho tiempo, se asocia a efectos catabólicos musculares.

Una complicación del síndrome febril es la reactivación de la infección herpética en la mucosa oral, con aparición de vesículas y costras. Se asocia particularmente a algunas infecciones (p. ej., neumocócica y meningocócica), por lo que es probable que, además de la elevación térmica, intervengan otros factores.

En resumen, parece que desde un punto de vista poblacional la fiebre es un mecanismo defensivo en presencia de agresión leve o moderada, superando en este contexto los efectos beneficiosos a los aspectos perjudiciales. Sin embargo, en agresiones graves o si se mantiene mucho tiempo, la fiebre (y la producción de citocinas proinflamatorias) puede ocasionar consecuencias nocivas para la salud del individuo.

Síndrome de respuesta sistémica a la agresión (estrés)

Es un hecho conocido desde hace muchos años que la agresión al organismo, tanto si tiene lugar de forma aguda (reacción *fight or flight*, es decir, lucha o huida) como si tiene lugar de forma continuada, desencadena cambios fisiológicos y psicológicos importantes.

El abordaje teórico de este problema se inició con los estudios de Walter Cannon que, en una monografía clásica, describió la reacción «simpático-adrenérgica» a las situaciones de emergencia. Posteriormente, el clínico alemán Ferdinand Hoff desarrolló el concepto de «esquema circular de cambios vegetativos de fase», en el que oscilan la simpaticotonía, al inicio, y la parasimpaticotonía, posteriormente. En tercer lugar, Hans Seyle acuñó el término de «síndrome general de adaptación» y empleó la denominación de *estrés* a los agentes agresores, incluyendo al eje hipotálamo-hipófisis-corteza suprarrenal entre los mecanismos efectores. En los últimos años, McEwen ha popularizado el concepto de alostasis como la capacidad para alcanzar la estabilidad a través del cambio que, si no es adaptado por el organismo, supone una sobrecarga.

Desde un punto de vista clínico, R. C. Bone ha propuesto una definición del «síndrome de respuesta inflamatoria sistémica» (SIRS), que incluiría la respuesta orgánica a diferentes agresores (fig. 11-8). En esta concepción, se define *sepsis* como el SIRS secundario a una infección. Los criterios de SIRS incluyen la presencia de dos o más de los siguientes datos: *a)* temperatura superior a 38 °C o inferior a 36 °C; *b)* frecuencia cardíaca superior a 90 latidos por minuto; *c)* frecuencia respiratoria superior a 20 respiraciones por minuto, y *d)* recuento leucocitario superior a 12.000/µl, inferior a 4.000/µl o porcentaje de cayados superior al 10%.

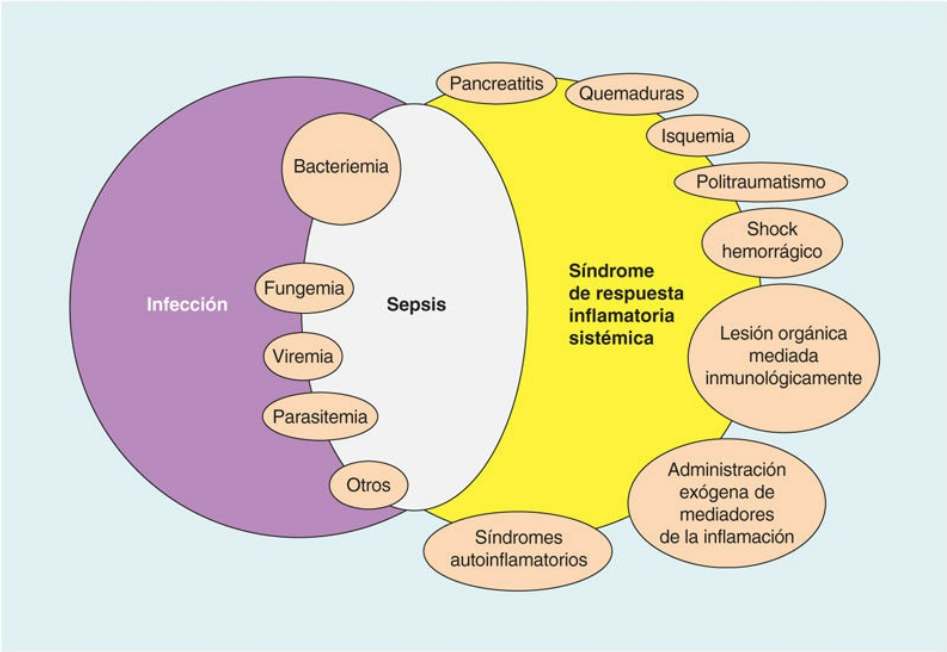


FIGURA 11-8 Causas del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS).

En este capítulo emplearemos la denominación de *síndrome de respuesta sistémica a la agresión*, ya que integra los conceptos previos, como la respuesta endocrino-metabólica a la amenaza corporal.

Mecanismos y causas (fig. 11-9)

Los agentes estresantes son de dos tipos fundamentales: orgánicos y psicológicos. Dentro de los agentes orgánicos se incluyen los desencadenantes de inflamación y fiebre (traumatismos graves, hipertermia o hipotermia, electrocución, tóxicos, infecciones), así como otras situaciones graves (p. ej., hipovolemia o acidosis intensas). Los factores psicológicos que pueden desencadenar estrés son el miedo, la sensación de peligro, la sobrecarga laboral, etc.

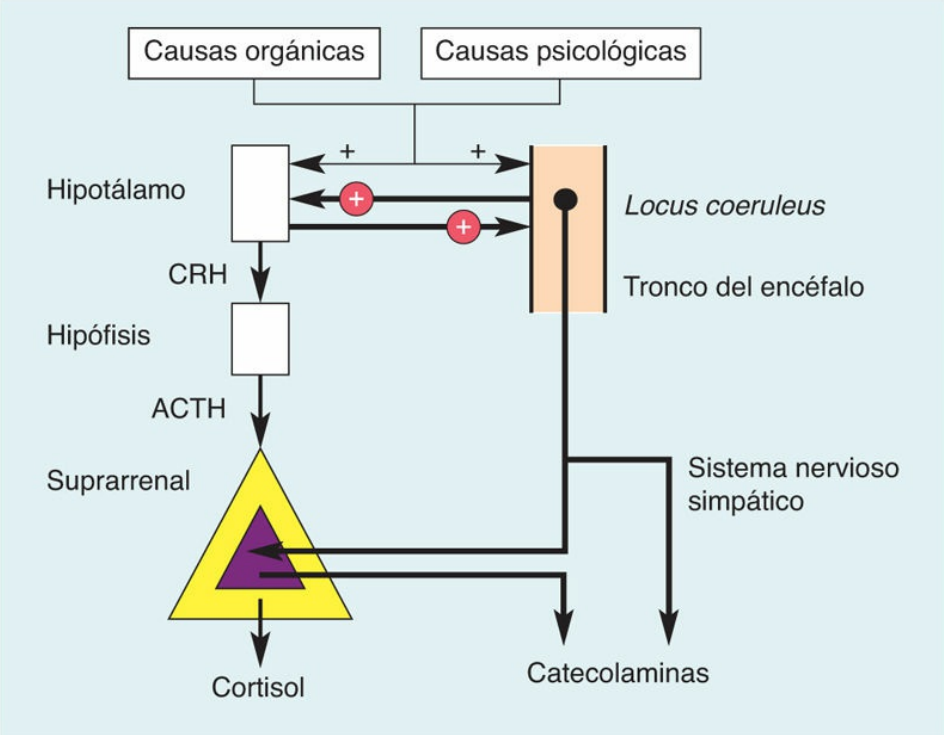


FIGURA 11-9 Patogenia general del síndrome de respuesta sistémica a la agresión.

Los efectos de estos estímulos presentan diferencias individuales atendiendo a tres aspectos: factores genéticos, percepción de la agresión por el individuo y grado de salud previo a la agresión.

La información que desencadena el síndrome de respuesta sistémica a la agresión accede al sistema nervioso central de dos formas: humoral (p. ej., las citocinas inflamatorias, los tóxicos exógenos o las variaciones del medio interno) y nerviosa (aferencias desde centros superiores o receptores periféricos). Ambos tipos de estímulos actúan sobre dos sistemas: el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y el complejo *locus coeruleus*/sistema nervioso autónomo. Estos dos sistemas se activan de forma recíproca, de tal forma que, aunque el estímulo inicial activa solo uno de estos sistemas, inmediatamente se estimula el otro.

Otros neurotransmisores modulan el sistema del estrés. Así, la ADH, producida por el núcleo paraventricular, potencia los efectos de la hormona liberadora de ACTH (CRH *[corticotropin-releasing hormone]*). Por otro lado, ambos componentes del sistema del estrés son estimulados por neurotransmisores colinérgicos y serotoninérgicos e inhibidos por GABA y opioides endógenos.

De cualquier forma, los dos sistemas mediadores del estrés son las hormonas del sistema hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (CRH, ACTH y cortisol) y las catecolaminas (noradrenalina y adrenalina).

Consecuencias y manifestaciones

Los efectos de los mediadores del estrés, sumados a los de las citocinas proinflamatorias en las formas de estrés orgánico, se manifiestan en múltiples sistemas orgánicos, que se indican a continuación.

Sistema nervioso central

Se producen modificaciones conductuales que mantienen la defensa del individuo frente a la agresión. Así, el paciente se encuentra en estado de alerta, vigilante, atento y ansioso. Por el contrario, disminuyen las actividades de alimentación (falta de apetito) y reproductivas.

Sistema cardiovascular

La liberación de catecolaminas estimula el gasto cardíaco (aumentando la contractilidad miocárdica y la frecuencia cardíaca). Además, se produce una redistribución de la sangre por vasoconstricción de algunos territorios (piel y sistema esplácnico), lo que ocasiona palidez cutánea. También aumenta la tensión arterial (principalmente, la sistólica).

Metabolismo

Las consecuencias metabólicas derivan del aumento inicial de hormonas catabólicas (cortisol, catecolaminas) y de las modificaciones que estas inducen en otros sistemas hormonales (p. ej., inhibición de la liberación de insulina, incremento de glucagón). Además, las propias citocinas ejercen efectos directos sobre el metabolismo de los principios inmediatos. La consecuencia más notable sobre el metabolismo de los glúcidos es la *hiperglucemia,* que se debe inicialmente a la glucogenólisis y posteriormente a la gluconeogénesis a partir de sustratos como aminoácidos o glicerol. En los tejidos periféricos aparece resistencia a la insulina, por lo que se redirige el consumo de glucosa hacia aquellos tejidos que no requieren insulina para su utilización (sistema nervioso, riñón o zonas inflamadas). También se incrementa la lipólisis, se proporciona glicerol para la síntesis de glucosa y aumenta la cantidad de ácidos grasos libres. Por el efecto inhibidor del TNF-α sobre la lipoproteína-lipasa, aparece *hipertrigliceridemia.* El metabolismo proteico se altera en dos sentidos: aumento del catabolismo proteico muscular y síntesis de proteínas de fase aguda. El aumento del catabolismo muscular no es debido a razones energéticas (cubiertas por glucosa y lípidos), sino que se produce para aportar aminoácidos a la gluconeogénesis y proporcionar aminoácidos concretos (p. ej., glutamina) necesarios para la amoniogénesis y la renovación rápida de algunos tejidos (mucosa digestiva, células inmunes).

Un mecanismo defensivo es el aumento de la síntesis de las proteínas del estrés (o *heat shock proteins*) para mantener la integridad celular. Son unas proteínas muy abundantes y bien conservadas en la evolución con funciones

reparadoras diversas, como modular la conformación espacial de otras proteínas y regular el transporte de moléculas entre compartimentos intracelulares.

Sistema endocrino

Inicialmente se aprecia un aumento de hormona de crecimiento (GH) y, en menor medida, de prolactina, aunque en fases posteriores existe una supresión de la GH debido a la elevación de glucocorticoides. Por otro lado, el aumento de CRH inhibe profundamente el eje hipofisario-gonadal, por lo que puede aparecer amenorrea en mujeres y descenso de testosterona en varones. También se altera el metabolismo tiroideo, siendo común el síndrome de eutiroidismo con T3 bajo (v. cap. 58).

Inflamación e inmunidad

Los glucocorticoides y algunas proteínas de fase aguda ejercen efectos antiinflamatorios, disminuyendo la síntesis de citocinas proinflamatorias, así como evitando la actuación, síntesis o liberación de otros mediadores de la inflamación.

Además, los glucocorticoides ocasionan linfopenia (ya que inducen apoptosis linfocitaria) y dan lugar a atrofia tímica (pues los timocitos son especialmente sensibles).

En resumen, a la fase «inflamatoria» que caracteriza el síndrome de respuesta sistémica a la agresión sigue una fase antiinflamatoria, de inmunosupresión generalizada, que algunos autores denominan *compensatory anti-inflammatory response syndrome* (CARS).

Significado biológico

Sin duda, el significado biológico de esta reacción es poner a disposición de los tejidos agredidos y de los encargados de la defensa (p. ej., el hígado que debe sintetizar proteínas de fase aguda) los sustratos que precisan en la situación excepcional por la que atraviesa el individuo. Si este proceso tiene lugar en una persona con un estado de salud previo adecuado y el factor agresor es de intensidad moderada, la respuesta general del organismo será eficaz en su control. Si, por el contrario, se trata de una persona desnutrida y la agresión es muy intensa y/o persistente, las consecuencias de la reacción pueden ser más perjudiciales que las de la propia agresión.

Reacción de fase aguda

En un sentido amplio, la reacción de fase aguda es la consecuencia de la liberación de citocinas proinflamatorias, lo que incluiría la fiebre, el síndrome de respuesta sistémica a la agresión y otras manifestaciones clínicas ya descritas (astenia, mialgias, etc.). Sin embargo, este término se emplea también de forma más restrictiva para designar las alteraciones de las pruebas complementarias que aparecen como consecuencia de la liberación de citocinas proinflamatorias. Las dos modificaciones principales afectan al número y la distribución de las células sanguíneas, así como a la síntesis de algunas proteínas.

Modificaciones hematológicas

La principal alteración de la serie roja es la aparición de una anemia normocítica y normocrómica cuya patogenia estudiaremos en el capítulo 52. En la serie blanca es característica la leucocitosis (aumento global de leucocitos) con neutrofilia y desviación izquierda (en las infecciones por bacterias clásicas), linfomonocitosis (en las enfermedades virales) o eosinofilia (en las inflamaciones alérgicas o por helmintos). No es infrecuente que tenga lugar un aumento del número de plaquetas (trombocitosis) durante la inflamación.

Proteínas de fase aguda

Los reactantes de fase aguda son una serie de proteínas sintetizadas por los hepatocitos, cuya concentración plasmática se modifica al menos un 25% como consecuencia de la acción de las citocinas proinflamatorias.

Tipos de reactantes de fase aguda

Atendiendo al sentido de la modificación (positivo o negativo), el grado de aumento con respecto a los valores basales y el perfil temporal, los reactantes de fase aguda se clasifican en cinco grupos:

1. *Reactantes de fase aguda positivos con incremento elevado* (100-1.000 veces) *y cinética rápida* (detectable a las 4-6 h, retorno a la normalidad en 3-4 días). Se incluyen en este grupo la proteína C reactiva (PCR) y la proteína SAA *(serum amyloid A).*
2. *Reactantes de fase aguda positivos con aumento moderado* (2-4 veces) *y cinética media* (detectable a las 12 h, retorno a la normalidad en 1 semana). El prototipo de este grupo es la α_1-antiquimotripsina.
3. *Reactantes de fase aguda positivos con aumento moderado* (2-4 veces) *y cinética lenta* (detectable a los 3-4 días, con retorno a la normalidad en

15 días). Se incluyen en este grupo la α_1-antitripsina, la α_1-glucoproteína ácida (también denominada orosomucoide), el fibrinógeno y la haptoglobina.

4. *Reactantes de fase aguda con aumento leve* (50%) *y cinética lenta.* Adoptan este patrón el factor 3 del complemento y la ceruloplasmina.
5. *Reactantes de fase aguda negativos.* En este caso se produce un descenso de la concentración plasmática de estas proteínas. Los más importantes son la albúmina, la prealbúmina (transtiretina) y la transferrina.

Se considera que este descenso se debe a que el organismo puede prescindir de estas moléculas transportadoras para sintetizar el resto de las proteínas.

Síntesis de reactantes de fase aguda

La producción de reactantes de fase aguda tiene lugar en los hepatocitos en respuesta a las citocinas inflamatorias (fig. 11-10). La IL-6 es capaz de inducir todos los reactantes de fase aguda, mientras que la IL-1 y el TNF-α solo estimulan la producción de un grupo de proteínas. Los glucocorticoides estimulan la síntesis de todos los reactantes de fase aguda, mientras que la insulina inhibe ambos tipos.

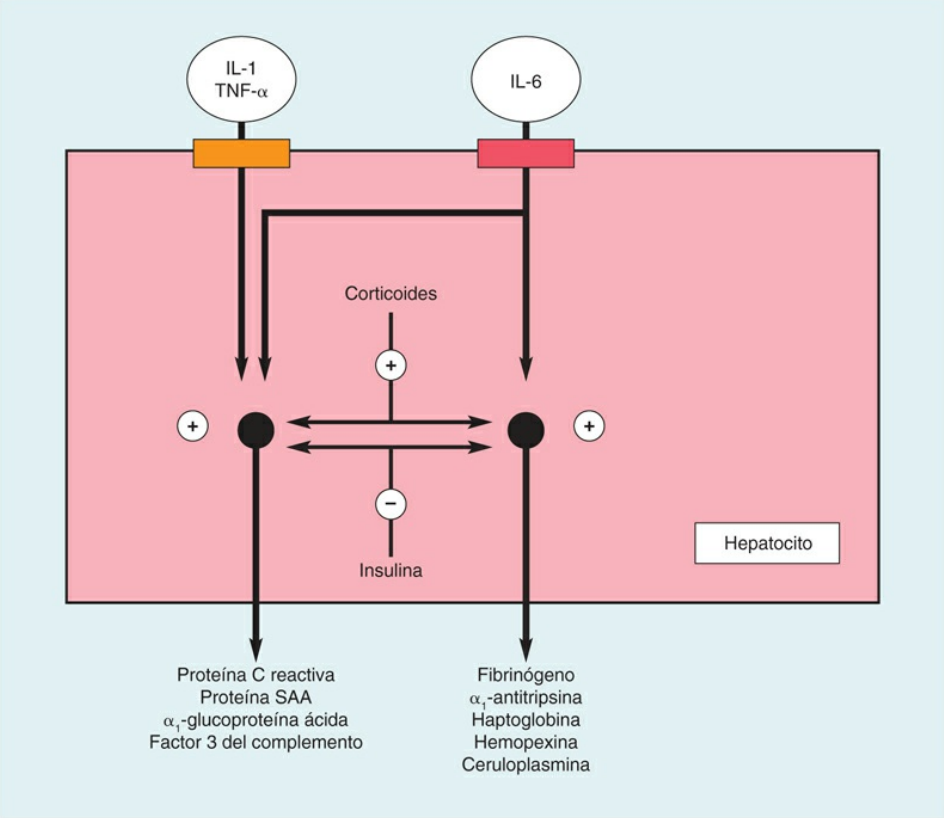


FIGURA 11-10 Regulación de la síntesis de reactantes de fase aguda.

Tiene interés reseñar que esta situación hormonal (aumento de corticoides con disminución de insulina) es la que tiene lugar en el síndrome de respuesta sistémica a la agresión (v. fig. 11-9).

Funciones de los reactantes de fase aguda

Estas moléculas poseen diversas funciones biológicas que pueden resumirse en cinco grupos que se detallan a continuación.

Función antiproteásica

La α_1-antitripsina y la α_1-antiquimotripsina son capaces de neutralizar diversas enzimas proteolíticas (elastasa, catepsina G) liberadas por los neutrófilos y las células del sistema mononuclear fagocítico.

Función depuradora

Durante la inflamación se generan múltiples desechos celulares y productos tóxicos que deben ser eliminados para la normal reparación de los tejidos. Ejercen esta función la *proteína C reactiva,* capaz de unirse a fosfolípidos de membrana, cromatina, histonas (H_1) y ribonucleoproteínas; la *haptoglobina,* que fija la hemoglobina circulante; la *ceruloplasmina,* que posee una importante acción antioxidante, y la *proteína SAA,* que al desplazar a la apo-1 de la HDL_3 permite transportar el colesterol excesivo de los macrófagos al hígado.

Función transportadora

El orosomucoide (α_1-glucoproteína ácida) es una proteína muy importante en el transporte de hormonas y fármacos.

Función inmunorreguladora

La síntesis de factores del sistema del complemento evita en parte el consumo de estas proteínas durante la inflamación. La proteína C reactiva, además de poseer una función depuradora, es capaz de incrementar la actividad quimiotáctica y fagocítica de las células fagocíticas, activar el sistema del complemento por la vía clásica, incrementar la actividad *natural killer* y la actividad tumoricida de los macrófagos e inactivar el PAF. Por otro lado, la proteína SAA bloquea la producción de PGE_2 inducida por IL-1β y TNF-α, inhibiendo tanto la fiebre como la activación del estallido respiratorio de los neutrófilos.

Función reparadora

El fibrinógeno forma la matriz de fibrina, que sirve para el anclaje de otras sustancias. Por otro lado, el orosomucoide favorece el crecimiento de los fibroblastos y se fija sobre el colágeno. Finalmente, la α_1-antitripsina y la α_1-

antiquimotripsina se depositan sobre las fibras elásticas, controlando la remodelación del tejido conjuntivo.

Utilidad clínica de los reactantes de fase aguda

En la práctica, la medida de estas proteínas se utiliza como índice de actividad inflamatoria. Sin embargo, no suelen medirse todas las proteínas indicadas, lo que sería muy costoso y poco útil (ya que no en todos los procesos existe una elevación proporcional de todas ellas). Por ello, suelen emplearse dos métodos indirectos más sencillos que traducen su elevación: la velocidad de sedimentación globular y el proteinograma.

La *velocidad de sedimentación globular (VSG)* se mide colocando sangre anticoagulada en un tubo especial. El principal factor determinante de la VSG es la formación de agregados de eritrocitos, que depende de dos factores principales: el número de eritrocitos (con el que tiene una relación inversa) y la presencia de moléculas plasmáticas «asimétricas» que evitan la repulsión entre los eritrocitos. Por ello, la VSG aumenta en la anemia (menor repulsión entre los eritrocitos) y en la inflamación (ya que muchos reactantes de fase aguda contrarrestan la repulsión de los eritrocitos) y disminuye en la poliglobulia o en las alteraciones eritrocitarias.

Los determinantes de la VSG y de la PCR son diferentes, por lo que hasta en un 10% de los casos se producen discrepancias en ambas magnitudes (v. tabla e11-1).

Tabla e11-1

Discrepancias entre velocidad de sedimentación glomerular (VSG) y proteína C reactiva (PCR)

	VSG/PCR ↑	VSG/PCR ↓
Infecciones	Osteomielitis	Neumonía Pielonefritis Gastroenteritis Bacteriemias
Vasculares	Accidente cerebrovascular isquémico	Infarto agudo de miocardio Tromboembolismo pulmonar
Autoinmunes	Lupus eritematoso sistémico	Artritis reumatoide
Neoplasias	Sólidas Mieloma	
Otras	Hipoalbuminemia Insuficiencia renal crónica Anemia	Hipoalbuminemia

El *proteinograma* (v. cap. 65) permite comprobar la presencia de reactantes de fase aguda de forma global, ya que la mayor parte son α- y β-globulinas, y, por lo tanto, estas fracciones aumentan.

Además de esta información global (índice de actividad inflamatoria), se ha identificado una molécula, *procalcitonina,* cuya elevación plasmática sugiere un agente etiológico concreto, las bacterias clásicas, lo que permite en algunas situaciones clínicas una orientación sobre la naturaleza del factor agresor.

Autoevaluación

Preguntas

1. ¿Cuál de las siguientes citocinas proinflamatorias tiene una acción inhibitoria sobre la hematopoyesis?
    a) IL-1
    b) IL-6
    c) TNF-α
    d) Ninguna de las anteriores
    e) Todas las anteriores
2. ¿Cuál de las siguientes citocinas NO pertenece a la familia de la interleucina 1?
    a) IL-18
    b) IL-27
    c) IL-33
    d) IL-36
    e) IL-37
3. Inhibe la lipoproteína lipasa:
    a) IL-1
    b) IL-6
    c) TNF-α
    d) Ninguno de los anteriores
    e) Todos los anteriores
4. ¿Cuál de las siguientes moléculas es la principal responsable de la aparición de fiebre?
    a) Acetilcolina
    b) Serotonina
    c) Bradicinina
    d) Prostaglandina E_2
    e) Tromboxano A_2
5. No es un dato característico del síndrome febril:
    a) Acidosis respiratoria
    b) Oliguria
    c) Taquicardia
    d) Proteinuria
    e) Convulsiones
6. En la brucelosis, el patrón febril característico es:
    a) Fiebre continua
    b) Fiebre remitente
    c) Fiebre intermitente
    d) Fiebre ondulante
    e) Fiebre recurrente
7. En el síndrome de respuesta sistémica a la agresión establecido, NO es característico:

a) Elevación de hormona del crecimiento
b) Disminución de testosterona
c) Amenorrea
d) Aumento de glucocorticoides
e) Disminución de T3

8. La proteína SAA es:
   a) Reactante de fase aguda positivo con incremento elevado y cinética rápida
   b) Reactante de fase aguda positivo con incremento moderado y cinética media
   c) Reactante de fase aguda positivo con incremento moderado y cinética lenta
   d) Reactante de fase aguda positivo con incremento leve y cinética lenta
   e) Reactante de fase aguda negativo
9. NO estimula la síntesis de reactantes de fase aguda:
   a) IL-1
   b) IL-6
   c) TNF-α
   d) Glucocorticoides
   e) Insulina
10. En el mieloma es característica:
   a) Elevación aislada de la velocidad de sedimentación globular
   b) Elevación aislada de proteína C reactiva
   c) Elevación aislada de procalcitonina
   d) a + b
   e) b + c

Respuestas

1. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: aunque las citocinas proinflamatorias comparten muchas de sus acciones, con respecto a la hematopoyesis, IL-1 e IL-6 son estimulantes, mientras que TNF-α es inhibidora.

2. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: el sistema de la IL-1 incluye múltiples moléculas: cinco citocinas agonistas (IL-1α, IL-1β, IL-18, IL-33 y IL-36), tres antagonistas de los receptores (IL-1Ra, IL-36Ra e IL-38), una interleucina antagonista (IL-37) y 11 receptores.

3. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: el TNF-α inhibe la lipoproteína lipasa, lo que condiciona una pérdida de masa magra y un aumento de los triacilglicéridos circulantes.

4. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: el evento común en todas las situaciones que desencadenan un síndrome febril es la elevación local de la concentración de prostaglandina E_2 en el centro regulador.

El papel pirogénico de la PGE_2 se sustenta en varios datos. Así, se ha observado en animales de experimentación que la administración de PGE_2 induce fiebre. Por otro lado, tanto en humanos como en animales de experimentación con fiebre, se ha encontrado un aumento de este biolípido en el líquido cefalorraquídeo. Finalmente, todos los fármacos con acción antipirética actúan inhibiendo la síntesis de prostaglandinas.

5. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: el dato característico del estado ácido-base del síndrome febril es la alcalosis respiratoria, relacionada con la hiperventilación.

6. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: aunque determinadas curvas térmicas se han asociado a procesos concretos (p. ej., la fiebre héctica o de Charcot a colangitis, la fiebre ondulante a brucelosis, las fiebres periódicas a síndromes autoinflamatorios o prostatitis), en la actualidad su valor orientador es limitado.

7. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: en el SRIS inicialmente se aprecia un aumento de hormona de crecimiento (GH) y, en menor medida, de prolactina, aunque en fases posteriores existe una supresión de la GH debido a la elevación de glucocorticoides. Por otro lado, el aumento de CRH inhibe profundamente el eje hipofisario-gonadal, y puede aparecer amenorrea en mujeres y descenso de testosterona en varones. También se altera el metabolismo tiroideo, siendo común el síndrome de eutiroidismo con T3 bajo.

8. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: atendiendo al sentido de la modificación (positivo o

negativo), el grado de aumento con respecto a los valores basales y el perfil temporal, los reactantes de fase aguda se clasifican en cinco grupos. Los reactantes de fase aguda positivos con incremento elevado (100-1.000 veces) y cinética rápida (detectable a las 4-6 h, retorno a la normalidad en 3-4 días) son la proteína C reactiva y la proteína SAA *(serum amyloid A).*

9. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: la producción de reactantes de fase aguda tiene lugar en los hepatocitos en respuesta a las citocinas inflamatorias. La IL-6 es capaz de inducir todos los reactantes de fase aguda, mientras que la IL-1 y el TNF-α solo estimulan la producción de un grupo de proteínas. Los glucocorticoides estimulan la síntesis de todos los reactantes de fase aguda, mientras que la insulina inhibe ambos tipos.

10. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: la elevación de inmunoglobulinas circulantes en el mieloma conduce a una elevación de la VSG con proteína C reactiva y procalcitonina normales.

CAPÍTULO 12

Mecanismos inmunológicos de la enfermedad (I)

Principios generales y exploración

En términos amplios, la *respuesta inmune* puede definirse como el conjunto de procesos biológicos que se producen cuando una sustancia extraña al organismo entra en contacto con los tejidos de un ser vivo adulto. En la definición anterior destacan tres elementos fundamentales: el carácter complejo de la respuesta inmune, el factor iniciador de la misma («sustancia extraña») y la noción del carácter «maduro» del individuo respondedor. La finalidad de la respuesta inmune es la neutralización y eliminación de elementos extraños y, por lo tanto, mantener su integridad.

La respuesta inmune guarda una íntima relación con los sistemas de defensa naturales (v. cap. 6), tanto en la fase inicial (disminuyendo la entrada de sustancias extrañas) como en la fase final (destruyéndolas o neutralizándolas). Ambos sistemas de defensa comparten dos propiedades: la *movilidad* (definida como la posibilidad de circular en el organismo, tanto de los elementos solubles como de las células que los componen) y la *cooperación* entre ambos sistemas (v. tabla e12-1). Sin embargo, el sistema inmune se diferencia de los sistemas naturales en varios aspectos: *a)* es *específico,* en el sentido de que reconoce exactamente al antígeno (o, más concretamente, regiones concretas de este) debido a la existencia de receptores específicos en los linfocitos; *b) posee memoria,* es decir, una nueva exposición al antígeno hace que la respuesta (respuesta secundaria) sea de mayor intensidad, más rápida, más específica y cualitativamente diferente; *c) está sometido a una regulación* fina, y *d) discrimina lo propio de lo extraño.*

Tabla e12-1

Comparación entre inmunidad innata y adquirida

	Innata	Adquirida
Movilidad	Sí	Sí
Cooperación	Sí	Sí
Especificidad	No	Sí
Memoria	No	Sí
Regulación fina	No	Sí
Discrimina lo propio de lo extraño	No	Sí

En este primer capítulo dedicado a los mecanismos inmunológicos de la enfermedad, recordaremos los principios básicos de la respuesta inmune y los métodos para su exploración.

Recuerdo anatómico y fisiológico de la respuesta inmune

En este apartado revisaremos inicialmente la organización general del sistema inmune, señalando los órganos y las células que lo componen. En la segunda parte, indicaremos los tres grupos de elementos solubles necesarios para su función: antígenos, inmunoglobulinas y citocinas. Finalmente, señalaremos brevemente los principales tipos de moléculas de membrana esenciales para su actividad, haciendo una mención especial a los antígenos de histocompatibilidad.

Con esta información previa indicaremos las principales características de la maduración y de la activación linfocitaria.

Órganos y células del sistema inmune

El sistema inmune no posee, en términos generales, un sustrato morfológico tan claramente establecido como otros sistemas corporales. Sin embargo, en términos cuantitativos, está formado por un número de células «nobles» similar al del sistema nervioso central o al del hígado. Las células que constituyen este sistema se encuadran en dos grupos principales: las células presentadoras de antígenos (de las que constituyen el paradigma las células dendríticas) y los linfocitos (fig. 12-1). Las células linfoides poseen un rasgo peculiar dentro de la estructura del organismo, ya que, a diferencia de otros tejidos, se originan y adquieren sus características funcionales (proceso denominado *maduración*) en órganos diferentes de aquellos en los que ejercen su función.

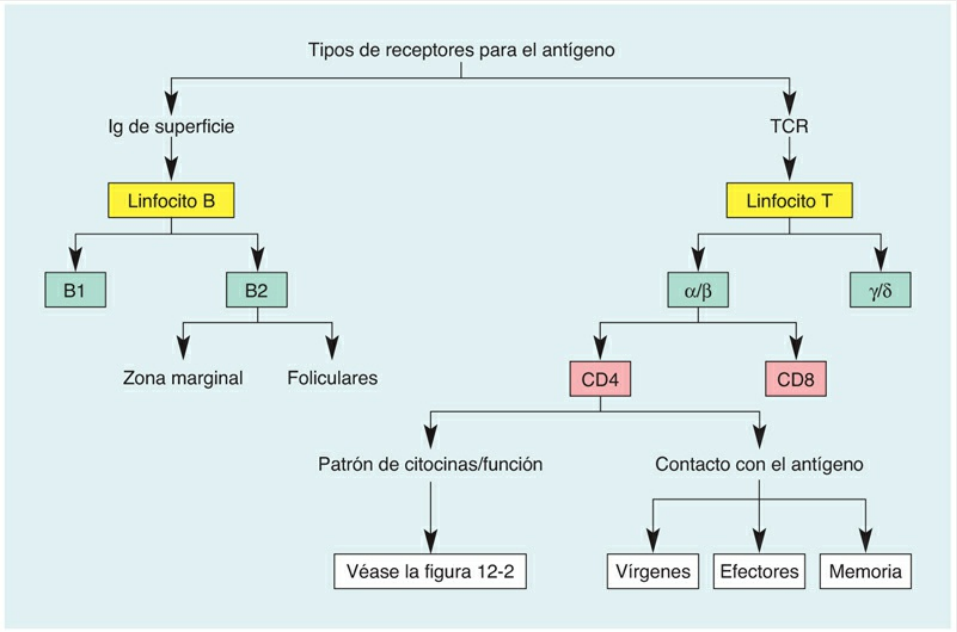


FIGURA 12-1 Tipos de linfocitos.

Los órganos encargados del origen y la maduración de la mayor parte de las células inmunológicas se denominan *órganos linfoides primarios* o centrales y, en el ser humano, están representados por la médula ósea y el timo (v. cap. 54). En estos órganos se generan células inmunológicamente maduras, es decir, células capaces de desencadenar una respuesta inmune. Para ello, adquieren varias propiedades funcionales, en concreto la expresión de varios tipos de moléculas que se expresan en su membrana y la capacidad de producción de múltiples sustancias (p. ej., citocinas). En estudios realizados en animales se describió la existencia de dos tipos de linfocitos atendiendo a su origen: linfocitos T (cuyo órgano de maduración es el timo) y linfocitos B (que maduraban en la bolsa de Fabricio en las aves y en la médula ósea de la mayor parte de los mamíferos). La diferencia fundamental entre ambos tipos de linfocitos no radica únicamente en su origen y maduración, sino en la presencia de dos tipos de receptores para el antígeno (inmunoglobulinas de membrana en los linfocitos B [sIg] y receptor para el antígeno de la célula T [TCR]) (v. cap. 14). Debemos señalar en este momento que otra función esencial de los órganos linfoides centrales es el establecimiento de la tolerancia a antígenos propios (v. cap. 14).

Las células inmunológicas procedentes de los órganos linfoides primarios son de tres tipos fundamentales: células presentadoras de antígenos (CPA), linfocitos T y linfocitos B. Las *CPA* son las encargadas de presentar los epítopos a los linfocitos T *helper*. Las principales CPA son las células dendríticas, aunque también los macrófagos y los linfocitos B pueden desempeñar esta función. Las células dendríticas (CD) derivan de la médula ósea de un precursor mieloide común relacionado con la serie mononuclear fagocítica (v. cap. 53). Existen dos tipos principales de células dendríticas: *convencionales*, que a su vez se subdividen en epiteliales o células de Langerhans y dérmicas/intersticiales localizadas en los tejidos, y

linfoplasmocitoides, implicadas en la defensa antiviral (v. cap. 10). Las células dendríticas convencionales inmaduras se localizan en los tejidos y poseen múltiples receptores, cuyo objetivo es la captación de los antígenos (p. ej., receptores FC, receptores tipo lectinas). Tras el procesamiento antigénico y la acción de citocinas proinflamatorias, las CD expresan receptores CCR7 y pierden su adherencia, viajando a los ganglios linfáticos y localizándose en las zonas T (v. más adelante) que expresan citocinas específicas para CCR7 (CCL19, CCL21). En esta región se colocalizan con los linfocitos T *helper* foliculares. No debe confundirse este tipo celular (células dendríticas) con las *células foliculares dendríticas,* de origen extramieloide, que se localizan en los centros germinales de los órganos linfoides secundarios. Estas últimas poseen múltiples prolongaciones citoplásmicas y captan antígenos recubiertos de inmunoglobulinas o complemento, capaces de estimular la proliferación de linfocitos B.

Los *linfocitos T* (LT) son células que reciben esta denominación ya que maduran en el timo. Constituyen una población heterogénea en múltiples aspectos. Así, atendiendo a la estructura del TCR se distinguen dos tipos: linfocitos T (α/β), que constituyen la población más abundante, y linfocitos T (γ/δ), que poseen una ontogenia y distribución tisular diferente (v. tabla e12-2). La presencia de dos moléculas accesorias (CD4 o CD8) permite dividir funcionalmente los LT en dos tipos: CD4(+) que poseen acciones colaboradoras *(helper)* con otros tipos linfocitarios y linfocitos CD8(+) que poseen acciones citotóxicas o supresoras. El estudio de la producción de citocinas permite distinguir dentro de los linfocitos T colaboradores varios tipos: Th0 (T iniciales), Th1 (defensa frente a microorganismos intracelulares), Th2 (defensa frente a los helmintos) y Th17 (defensa frente a bacterias y hongos extracelulares), Thf (foliculares), encargados de la cooperación con los linfocitos B en la síntesis de inmunoglobulinas, Threg (reguladores) (v. cap. 14), Th9 (relacionados con la defensa frente a helmintos y neoplasias) y Th22 (defensa frente a microorganismos de la piel). Las citocinas involucradas en la diferenciación, los factores de transcripción principales y el perfil de citocinas producidas se indican en la figura 12-2. Dentro de cada grupo, a su vez existen diferentes subtipos con funciones diferentes. Por otro lado, los linfocitos T, atendiendo al contacto con el antígeno, se clasifican en tres grupos (fig. 12-3). Se denominan vírgenes *(naïve)* si no han tenido contacto con el antígeno y se caracterizan por su pequeño tamaño y la expresión de CD45 RA, así como dos moléculas relacionadas con la recirculación linfocitaria [L-selectina y CCR7]. Tras el contacto con el antígeno se produce una transformación en linfocitos efectores, de mayor tamaño, y la generación de linfocitos memoria. Los linfocitos efectores expresan moléculas de adhesión (CD44) y activación (CD25). Los linfocitos memoria, también de pequeño tamaño, expresan la molécula CD45 RO y la molécula de adhesión CD44. Estos linfocitos memoria se subclasifican en tres tipos: memoria centrales, memoria efectores y memoria residentes. Los linfocitos memoria centrales coexpresan L-selectina y CCR7, localizándose en ganglios linfáticos

y sangre, los residentes expresan moléculas de inmovilización (CD69 y CD103) y se localizan exclusivamente en los tejidos periféricos, mientras que los linfocitos T memoria efectores no expresan estos marcadores y se localizan en bazo, sangre y tejidos periféricos.

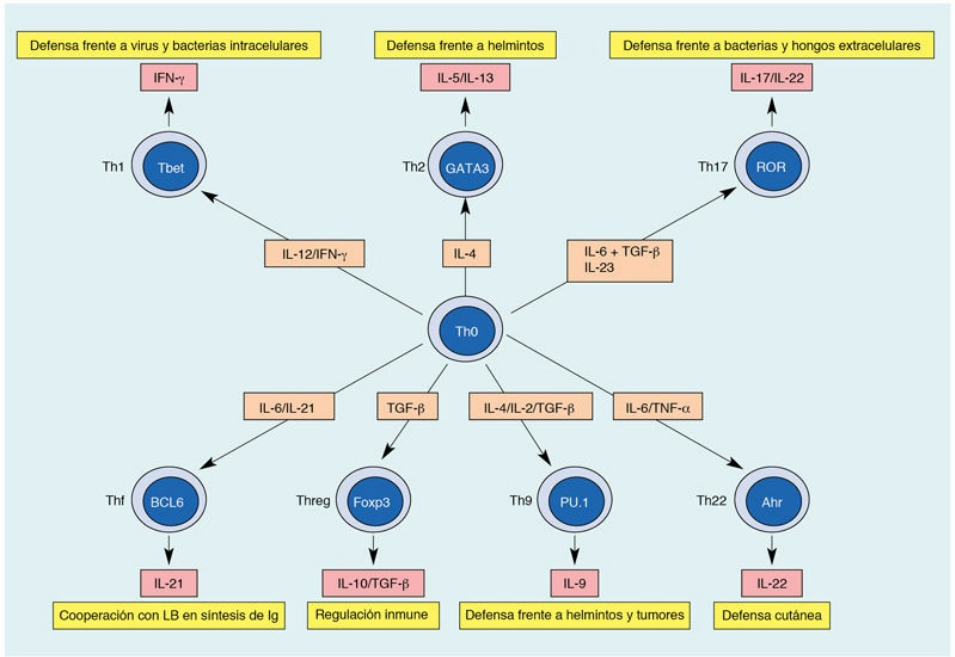


FIGURA 12-2 Tipos de linfocitos CD4 atendiendo a su función. *Ahr, aryl hydrocarbon receptor; BCL6, B-cell lymphoma 6 protein; Foxp3, forkhead box P3; GATA3,* factor de transcripción GATA; *PU.1,* factor de transcripción PU.1; *RORγ, RAR-related orphan receptor γ; Tbet, T box expressed in T-cells; Thf, T helper* foliculares; *Threg, T helper* reguladores.

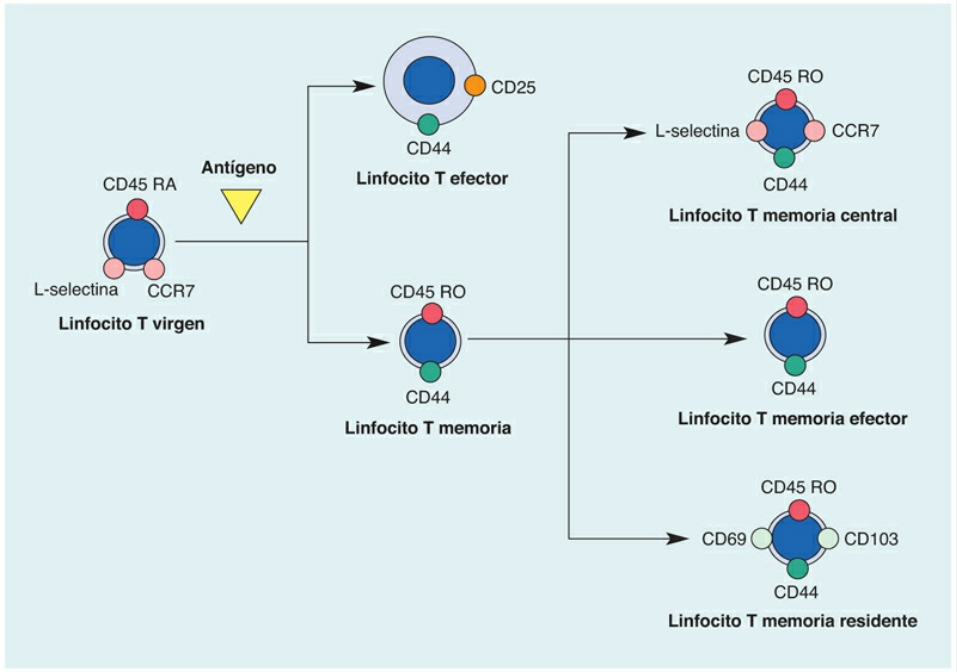


FIGURA 12-3 Tipos de linfocitos T atendiendo al contacto con el antígeno.

Tabla e12-2

Diferencias entre linfocitos T α/β y γ/δ

	α/β	γ/δ
Fenotipo	CD3(+)CD4 o CD8	CD3(+)
Aparición en la ontogenia	Tardía (médula ósea)	Precoz (hígado fetal)
Repertorio génico	Amplio	Limitado en la práctica
Distribución tisular	CirculantesÓrganos linfoides secundarios	Epitelios
Funciones	ColaboradorasSupresorasCitotóxicas	Reconocimiento de antígenos concretos

Los *linfocitos B* (LB) son células que maduran en la bolsa de Fabricio, en aves, y en la médula ósea, en el ser humano. Se subdividen en dos tipos principales: B1 y B2, atendiendo al origen (B1 en hígado fetal, B2 en médula ósea). Los linfocitos B1 poseen un repertorio reducido de genes V y se localizan principalmente en el peritoneo y las mucosas. Los linfocitos B2 se dividen en dos tipos: foliculares (con un repertorio y una localización amplios) y de la zona marginal (con un repertorio reducido y localizados en la zona marginal del bazo). La expresión de la molécula CD5 permite identificar los linfocitos B1 en ratones, pero no en humanos. Los linfocitos de la zona marginal están implicados en las respuestas timoindependientes.

Las células inmunes descritas viajan hacia los *órganos linfoides secundarios o periféricos* (v. cap. 54) de los que forman una parte esencial de su estructura. Los principales órganos linfoides secundarios son los *ganglios linfáticos*, en los que tiene lugar el encuentro con el sistema inmune para los antígenos que viajan por vía linfoide y el *bazo*, donde las células inmunes interaccionan con

los antígenos que viajan por vía hemática. Aunque no poseen características anatómicas de «órgano», el sistema linfoide asociado a mucosas (*mucosal associated lymphoid tissue* [MALT]) y las acumulaciones linfoides intratisulares presentes en la mayor parte de los órganos (con excepción del sistema nervioso central) poseen un significado biológico similar a los órganos linfoides secundarios clásicos. Debido a su importancia biológica, dentro del sistema linfoide asociado a mucosas adquieren especial relevancia el tejido linfoide asociado al árbol bronquial (*bronchial associated lymphoid tissue* [BALT]) y el tejido linfoide asociado al aparato digestivo (*gut associated lymphoid tissue* [GALT]).

Elementos solubles del sistema inmune

Los principales elementos solubles del sistema inmune son los antígenos, las inmunoglobulinas y las citocinas.

Antígenos y epítopos

Se denomina *antígeno* a cualquier sustancia capaz de unirse a linfocitos T específicos o anticuerpos, tanto en la superficie de las células como en los líquidos biológicos, y estimular la respuesta inmune (generación de anticuerpos o linfocitos T específicos). Esta definición lleva implícitos dos conceptos: *antigenicidad* (capacidad de unión específica) e *inmunogenicidad* (capacidad de inducir la respuesta inmune). Ambos conceptos son diferentes, ya que una sustancia puede ser inmunogénica y no antigénica (p. ej., los adyuvantes), y viceversa, puede ser antigénica pero no inmunogénica (p. ej., haptenos). Los antígenos pueden clasificarse atendiendo a varios criterios.

Atendiendo a un criterio *estructural,* los antígenos pueden ser solubles o particulados (células, bacterias o virus). Atendiendo a un criterio *genético,* los antígenos se dividen en xenoantígenos (antígenos procedentes de otras especies); aloantígenos, denominados en ocasiones isoantígenos (antígenos de otros individuos de la misma especie), y autoantígenos (antígenos de un mismo individuo, habitualmente modificados).

Los antígenos reales poseen porciones verdaderamente antigénicas, mientras que el resto de la molécula actúa como transportador para esas regiones. Las zonas de un antígeno que dan lugar a una respuesta inmune específica frente a ellas se denominan *epítopos,* determinantes antigénicos o haptenos. El resto de la molécula tiene una acción transportadora *(carrier)* para los epítopos.

Los epítopos son de tres tipos fundamentales: conformacionales, secuenciales y neoepítopos. Los epítopos *conformacionales* son aquellos cuya especificidad reside en su naturaleza espacial. La mayor parte de los antígenos conformacionales son reconocidos por los linfocitos B. Los epítopos *secuenciales* son aquellos cuya especificidad reside en su secuencia de

aminoácidos. La mayor parte de los antígenos secuenciales son reconocidos por los linfocitos T. Los *neoepítopos* o epítopos crípticos son regiones antigénicas que aparecen una vez que la molécula ha sido desnaturalizada, pero que no existen en la molécula original.

Inmunoglobulinas

Las inmunoglobulinas son un conjunto de glucoproteínas producidas por varios elementos de la serie linfocitaria B, capaces de reconocer y unirse de forma no covalente, pero específica, con los antígenos. Debido a su movilidad electroforética, también se denominan *gammaglobulinas.*

Todas las inmunoglobulinas poseen una estructura química similar; la unidad básica es un monómero formado por dos cadenas pesadas (cadenas H; *heavy*) idénticas entre sí y dos cadenas ligeras idénticas entre sí (cadenas L; *light*) (fig. 12-4). Cada cadena ligera está unida a una cadena pesada mediante un puente disulfuro y ambas cadenas pesadas se unen entre sí mediante un número variable de puentes disulfuro. El estudio de la secuencia de aminoácidos de las diversas cadenas (tanto pesadas como ligeras) permite distinguir dos zonas fundamentales: una región constante (C), similar en cada uno de los tipos o subtipos de inmunoglobulinas, localizada en el extremo carboxiterminal, y una región variable (V) diferente dentro de cada tipo o subtipo de cadenas, localizada en el extremo aminoterminal. En las regiones variables (tanto de las cadenas ligeras como de las pesadas), existen tres zonas concretas denominadas *regiones hipervariables* o *regiones determinantes de complementariedad* (*complementary-determining regions* [CDR]) que confluyen espacialmente y constituyen la zona de unión al epítopo. En la cadena ligera únicamente existe un único dominio constante (C_L), mientras que en las cadenas pesadas existen tres dominios constantes (CH_1, CH_2 y CH_3) en IgG, IgA e IgD y cuatro dominios en IgM e IgE. En estas regiones constantes residen las propiedades biológicas diferenciales de cada tipo de inmunoglobulina (p. ej., la capacidad de activar o no al complemento o la propiedad de unirse a receptores de membrana).

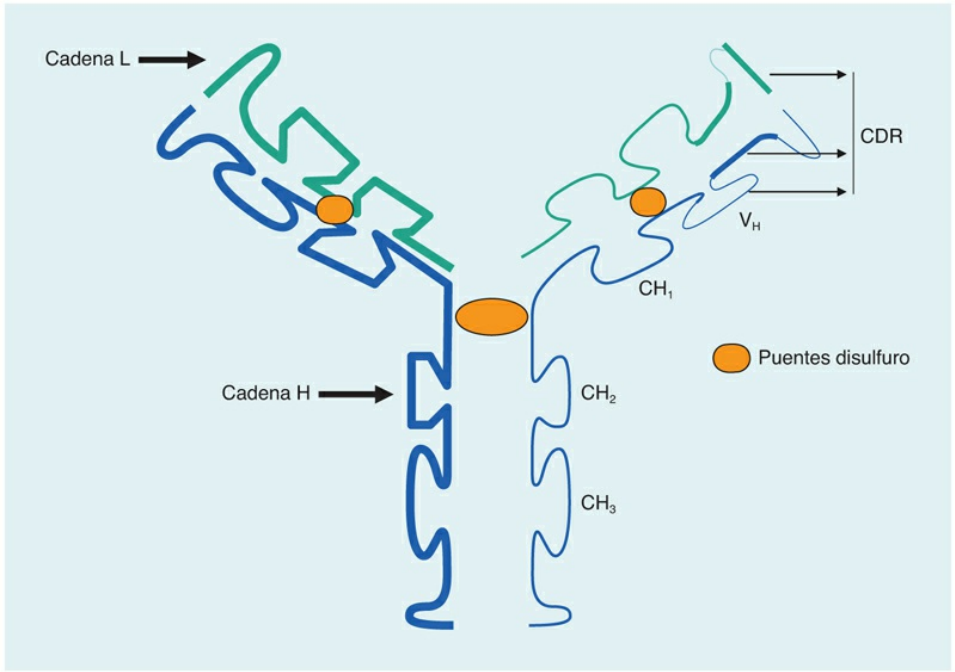


FIGURA 12-4 Estructura de una inmunoglobulina monomérica.

Los diversos tipos de inmunoglobulinas que posee un determinado individuo difieren y, por lo tanto, se clasifican atendiendo a la estructura de sus cadenas pesadas y sus cadenas ligeras. Existen cinco tipos «mayores» de cadenas pesadas (γ, α, μ, δ, ε) que definen los cinco tipos principales de inmunoglobulinas (IgG, IgM, IgA, IgD e IgE). En humanos, a su vez, dentro de las cadenas γ se distinguen cuatro variedades (γ1, γ2, γ3 y γ4) que definen subtipos de la inmunoglobulina G (IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4) y dos variedades de cadenas α (α1 y α2) que definen subtipos de la inmunoglobulina α. Por otro lado, existen dos tipos de cadenas ligeras (κ y λ). Las posibilidades de combinación entre estas cadenas están restringidas por razones genéticas, de tal forma que cada clase de inmunoglobulina únicamente posee un tipo de cadena pesada (γ1, γ2, γ3, γ4, μ, α1, α2, δ, ε) y un único tipo de cadena ligera (κ o λ). Teniendo en cuenta las posibilidades existentes, se encuentran 18 tipos (isotipos) diferentes de inmunoglobulinas en un individuo. En la tabla e12-3 se indican las principales propiedades de los diferentes isotipos.

Tabla e12-3

Características diferenciales de las inmunoglobulinas

	IgG				IgM	*IgA*		IgD	IgE
	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4		IgA1	IgA2		
Cadenas pesadas	γ1	γ2	γ3	γ4	μ	α1	α2	δ	ε
Dominios CH	3	3	3	3	4	3	3	4	
Cola (formas solubles)	No	Sí	Sí	No	No				
Región bisagra móvil CH_1-CH_2	++	+++	++++	++	No	++	++	No	
Unión H/L	L-H-H-L	L-H-H-L	L-H-H-L	L-L/H-H*	L-H-H-L	L-H-H-L			
Puentes disulfuro	2	4	15	2	2	2	2	1	2
Peso molecular (monómero kD)	146	146	170	146	146	160	184	188	
Concentración sérica (mg/mL)	9	3	1	0,5	1,5	3	0,5	0,03	0,0005
Vida media (días)	21	7	20	21	10	6	6	3	2
Distribución intravascular (%)	45	45	45	45	80	42	42	75	50
Porcentaje de carbohidratos	2-3	2-3	2-3	2-3	12	7-11	7-11	9-14	12
Act. complemento (vía clásica)	++	+	+++	–	+++	No	No	No	
Transferencia placentaria	+	±	+	+	No	No	No	No	
Unión a la proteína A estafilocócica	+	+	–	+	–	–	–	–	

* Variedad IgA2 A2m (1).

Existen inmunoglobulinas en cuatro localizaciones corporales: *a)* membrana de los linfocitos B maduros (en donde actúan como receptores para el antígeno); *b)* plasma y, en menor extensión, líquido intersticial, en donde ejercen acciones efectoras; *c)* secreciones externas (p. ej., leche o moco), en las que protegen de la entrada de antígenos, y *d)* unidas a receptores para la fracción FC de varias estirpes celulares (células del sistema mononuclear fagocítico, *natural killer* o mastocitos) mediando la fagocitosis inmune, la citotoxicidad y las reacciones de hipersensibilidad.

Las inmunoglobulinas presentes en las localizaciones mencionadas difieren en su estructura (v. tabla e12-4). Así, todas las inmunoglobulinas unidas a membranas son monoméricas. La presencia de una cola de aminoácidos en la cadena pesada de las inmunoglobulinas A y M condiciona la posibilidad de formación de polímeros (dímeros o pentámeros). En estos casos, la propia célula plasmática sintetiza un polipéptido (cadena J = *joining*) que estabiliza el polímero mediante puentes disulfuro. La mayor parte de la IgM sérica es pentamérica. La IgA sérica es principalmente monomérica, aunque hasta un 20% del total puede ser dimérica e incluso trimérica. La principal inmunoglobulina encontrada en las secreciones internas es la IgG, mientras que en las secreciones externas es la IgA (y, en menor grado, IgM). Teniendo en cuenta la extensión de las mucosas, es razonable entender que la mayor

parte de la síntesis diaria de inmunoglobulinas sea de isotipo IgA. Las inmunoglobulinas segregadas al exterior poseen una pieza o componente secretor, sintetizado por las células de la mucosa que las protege de la proteólisis. En el suero predomina la IgA1, mientras que en las secreciones predomina la IgA2, lo que se explica por la mayor resistencia a la proteólisis de este tipo de inmunoglobulina.

Tabla e12-4

Estructura de las inmunoglobulinas atendiendo a su localización

Ig	Receptores en linfocitos B	Suero	Secreciones externas	Secreciones internas
IgG	Monomérica	Monomérica	—	Monomérica
IgM	Monomérica	Pentamérica	Pentamérica	—
IgA	Monomérica	Monomérica (80%)Dimérica (20%)	Dimérica	—
IgD	Monomérica	Monomérica	—	—
IgE	Monomérica	Monomérica	—	—

Las inmunoglobulinas corporales tienen una función diferente atendiendo a su localización. Así, las localizadas en la membrana sirven como receptores antigénicos de los linfocitos B, mientras que las inmunoglobulinas presentes en los líquidos biológicos presentan un carácter bifuncional. Inicialmente «marcan» al antígeno que, de esta forma, es considerado como un elemento extraño al que interesa destruir. Este «marcaje» se produce por la unión de la región variable de la inmunoglobulina al epítopo concreto. Una vez marcado el epítopo, la inmunoglobulina pone en marcha sus acciones efectoras, que llevarán a la destrucción antigénica o al menos a su anulación funcional.

En general, las inmunoglobulinas tienen una vida media corta (v. tabla e12-3), a excepción de los isotipos IgG1, IgG3 e IgG4. Este hecho se debe a la unión en las células endoteliales a una molécula denominada FCn (fracción cristalizable neonatal) que protege a las inmunoglobulinas captadas por pinocitosis de la degradación lisosomal reciclándolas a la superficie celular.

Citocinas

Desde hace décadas, es bien conocido que las células de la respuesta inmune son capaces de producir y segregar sustancias activas con capacidad efectora, reguladora o de crecimiento sobre otros tipos celulares. Atendiendo a su origen, inicialmente se denominaban *monocinas* (producidas por los monocitos) y *linfocinas* (producidas por los linfocitos), denominándose las que actúan sobre las células hematopoyéticas factores estimulantes de colonias (*colony stimulating factors* [CSF]). La introducción de las técnicas de biología molecular en el estudio de estas moléculas permitió su separación,

identificación y obtención en condiciones de pureza, con lo que emergió una nueva denominación genérica: *interleucinas* (IL), ya que la mayor parte eran sintetizadas por leucocitos y actuaban sobre otros leucocitos. Estudios ulteriores han demostrado que la síntesis de estas moléculas puede ser realizada por células no relacionadas clásicamente con la inmunidad (p. ej., endotelio, células del tejido conjuntivo) y que sus efectos biológicos se ejercen, además de sobre otros leucocitos, sobre otros tipos celulares (p. ej., hepatocitos, células del sistema endocrino). Por ello, el término más adecuado (y altamente inespecífico, por otro lado) para este grupo de moléculas es el de *citocinas,* incluyendo en este grupo las clásicas interleucinas, los interferones, los factores de necrosis tumoral y los factores estimulantes de colonias.

En la actualidad se han descrito más de 30 tipos de interleucinas, tres tipos de interferones, dos tipos de factores de necrosis tumoral y múltiples factores estimulantes de colonias.

Los efectos de las citocinas se ejercen a través de receptores específicos que se clasifican en «familias». Los receptores de cada familia habitualmente son heterodiméricos, con una cadena común y una cadena propia en cada receptor. La vía de señalización intracelular tras la unión de citocinas con sus receptores emplea dos elementos característicos comunes: JAK *(Janus kinases),* de las que existen cuatro tipos (JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2) y STAT *(signal transducers and activators of transcription),* de las que existen siete tipos (STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B y STAT6).

Existen múltiples clasificaciones de las citocinas atendiendo a su estructura, tipo de receptor utilizado, etc. En este apartado únicamente citaremos una clasificación funcional, asumiendo que los límites no son estrictos (p. ej., varias citocinas proinflamatorias modulan la hematopoyesis). Los principales grupos son los siguientes (tabla 12-1):

- **Citocinas implicadas en la hematopoyesis.** Se incluyen en este grupo los factores estimulantes de colonias (GM-CSF, G-CSF, M-CSF), IL-3, IL-5, IL-7 e IL-11. Son contempladas en más detalle en la parte 7 de este manual.
- **Citocinas proinflamatorias.** Las principales (IL-1, TNF-α e IL-6) han sido revisadas en el capítulo 11.
- **Quimiocinas.** Se incluyen en este grupo la IL-8 (una quimiocina descrita en el capítulo 10) y la IL-16 (v. cap. 10). La IL-16, producida por los linfocitos T, ejerce una acción quimioatractante sobre todos los tipos celulares que expresan la molécula de membrana CD4: linfocitos T colaboradores, monocitos y algunos eosinófilos.
- **Citocinas antiinflamatorias.** La más característica es la IL-10, producida por monocitos y linfocitos T de varios tipos, capaz de inhibir la producción de citocinas por linfocitos Th1, Th2, monocitos y células *natural killer,* así como la expresión de moléculas de membrana por las

células presentadoras de antígenos.

- **Citocinas activadoras de los linfocitos T iniciales.** La principal es la IL-2, responsable de la activación inicial de los linfocitos T y capaz de activar las células *natural killer* convirtiéndolas en células LAK *(lymphokine activated killer),* más activas. Otras moléculas con acción similar a la IL-2 son IL-15 e IL-21.
- **Citocinas implicadas en la diferenciación de los subtipos de linfocitos T.** Promueven la diferenciación de linfocitos T iniciales a *linfocitos Th1* las siguientes citocinas: la IL-12, producida por los monocitos; la IL-18, sintetizada por múltiples estirpes celulares, y el interferón γ. Por otro lado, induce una diferenciación de los linfocitos T iniciales a *linfocitos Th2* la IL-4 producida por basófilos. Finalmente, varias citocinas contribuyen a la diferenciación de los linfocitos Th17: las citocinas proinflamatorias (IL-1 e IL-6) producidas por células dendríticas, TGF-β que inhibe a Th1 y Th2 y de esta forma indirecta activa los Th17 y IL-21 que actúa de forma autocrina e IL-23 que estabiliza las células Th17.
- **Citocinas efectoras de los linfocitos Th1.** La principal es el interferón γ, entre cuyas funciones se incluyen la estimulación de la expresión de HLA de clase II por múltiples estirpes celulares y la activación de los sistemas destructivos intracelulares de las células del sistema mononuclear fagocítico.
- **Citocinas efectoras de los linfocitos Th2.** Son IL-4, IL-13, IL-5 e IL-9. La *IL-4* aumenta la capacidad presentadora de los linfocitos B, promueve el cambio de isotipo de IgM a IgE (v. más adelante), induce la expresión de VCAM *(vascular cell adhesion molecule)* en el endotelio, por lo que se reclutan hacia la zona inflamada eosinófilos, linfocitos T y monocitos, y activa los mastocitos. Las acciones de la *IL-13* son similares a las de la IL-4, aunque no promueve la diferenciación de los Th0 a Th2 ni activa los mastocitos. Además, la IL-13 estimula el peristaltismo intestinal y la secreción de moco. La *IL-5* promueve la eosinofilopoyesis, estimula la quimiotaxis de eosinófilos y la adhesión de eosinófilos al endotelio. Finalmente, la IL-9 aumenta la expresión de receptores en los eosinófilos para eotaxina.
- **Citocinas efectoras de los linfocitos Th17.** Las dos principales son IL-17, que estimula la quimiotaxis de neutrófilos y la producción de defensinas, y la IL-22, que estabiliza los epitelios.

Tabla 12-1

Clasificación funcional de las citocinas

Función	Citocinas
Hematopoyesis	Ligando de *c-kit*, GM-CSF, G-CSF, M-CSF, IL-3, IL-5, IL-7 e IL-11
Proinflamatoria	IL-1, TNF-α, IL-6
Quimiotaxis	IL-8, IL-6, quimiocinas
Antiinflamatoria	IL-10

Activación T inicial	IL-2
Diferenciación a Th1	IL-12, IL-18, IFN-γ
Diferenciación a Th2	IL-4
Diferenciación a Th17	IL-1, IL-6, IL-21, IL-23
Efectora de Th1	IFN-γ
Efectora de Th2	IL-4, IL-13, IL-5, IL-9
Efectora de Th17	IL-17, IL-22

Moléculas de membrana del sistema inmune

Las proteínas de membrana presentes en las células inmunes pueden clasificarse en tres grupos diferentes: receptores para el antígeno (ya señalados previamente), antígenos de histocompatibilidad y otras moléculas funcionales.

Antígenos de histocompatibilidad

Los antígenos de histocompatibilidad son glucoproteínas de membrana encargadas de la presentación de antígenos a los linfocitos T *helper*. Su denominación inicial procede del papel que desempeñan estas moléculas en el rechazo o la aceptación de tejidos extraños, en concreto de leucocitos (*histocompatibility leucocyte antigens* [HLA]).

En humanos existen dos tipos de antígenos de histocompatibilidad «mayores» (ya que otras moléculas peor conocidas poseen similares propiedades): HLA de clase I (con tres tipos fundamentales: HLA-A, HLA-B y HLA-C, así como otros tipos peor caracterizados como HLA-E, HLA-F y HLA-G) y HLA de clase II (entre los que se encuentran HLA-DP, HLA-DQ y HLA-DR). Desde un punto de vista *estructural*, los HLA de clase I están compuestos por dos cadenas polipeptídicas (cadena α y cadena β). La cadena β (β_2-microglobulina) es invariante, es decir, idéntica en todos los HLA de clase I. Los HLA de clase II están compuestos por dos cadenas polipeptídicas (α y β) muy similares entre sí desde el punto de vista estructural.

Las proteínas que forman los antígenos del sistema mayor de histocompatibilidad están codificadas por *genes* que se encuentran en dos regiones: la mayor parte en una región amplia (3.500 pb) del brazo corto del cromosoma 6, denominada región MHC, y la β_2-microglobulina en el cromosoma 15 (fig. 12-5). En la región MHC se distinguen tres grupos de genes: *a)* genes que codifican la cadena α de los HLA de clase I; *b)* genes que codifican la síntesis de HLA de clase II (cuatro para HLA-DP, dos para HLA-DQ y cuatro para HLA-DR); en esta región también se encuentran varios seudogenes (DO, DX y DZ), tres tipos de genes importantes en el procesamiento y presentación de antígenos unidos a HLA de clase I, a saber, tapasina (que transporta péptidos en el retículo endoplásmico), TAP (*transporter associated with antigen processing*), que codifica un transportador asociado a ATP, y LMP (*low mass polypeptides*), que codifican proteosomas

involucrados en la fragmentación antigénica y una molécula denominada DM implicada en el procesamiento de los HLA-II, y *c)* genes que codifican la síntesis de otras moléculas (genes de tipo III). Estos últimos se localizan entre los dos grupos anteriores y codifican varias proteínas invariantes: factores C2, B, C4 del complemento, linfotoxina, TNF-α y la enzima 21-hidroxilasa (una enzima esencial en la esteroidogénesis). Debemos señalar en este momento que, aunque existen tres clases de genes de histocompatibilidad, únicamente existen dos tipos de antígenos de histocompatibilidad, ya que los genes de clase III codifican proteínas que, o son segregadas (p. ej., los factores del complemento o los factores de necrosis tumoral), o se localizan intracelularmente (21-hidroxilasa).

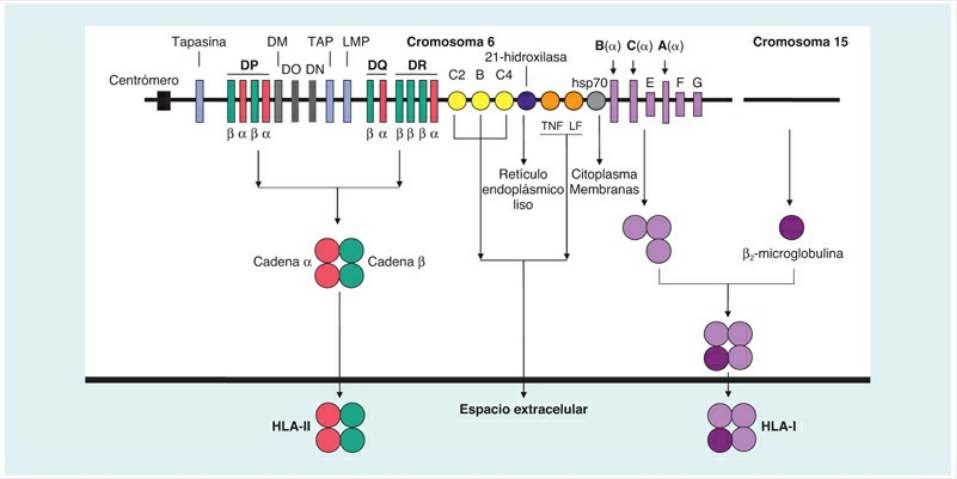


FIGURA 12-5 Genes de histocompatibilidad.

La *expresión* de antígenos de histocompatibilidad de clase I clásicos (HLA-A, HLA-B y HLA-C) tiene lugar en prácticamente todas las células nucleadas (excepto en neuronas, células de los túbulos renales y citotrofoblasto). Los HLA-G se expresan principalmente en las células del citotrofoblasto y los HLA-E en células leucémicas y activadas. La expresión de HLA de clase I por una célula se incrementa tras su exposición a interferones (tanto antivirales como interferón γ) y factores de necrosis tumoral (TNF-α y linfotoxina).

Los antígenos de histocompatibilidad de clase II no se expresan en todas las células. Así, en condiciones basales solo poseen HLA de clase II las células del sistema mononuclear fagocítico, las células de Langerhans de la piel, las células dendríticas de órganos linfoides y los linfocitos B. Por ello, estas células se denominan *células presentadoras de antígenos profesionales.* La expresión de HLA de clase II está regulada por factores que se unen a la región promotora del gen (en concreto, la región X) llamados RFX *(regulatory factor X)* y por otras moléculas activadoras (*class II transactivator* [CIITA]).

Desde un punto de vista *funcional,* los HLA de clase I y de clase II juegan un papel diferente en la presentación antigénica:

Los *HLA de clase I* son el elemento de restricción de los linfocitos T

citotóxicos. En otros términos, para que un linfocito T citotóxico destruya una célula es preciso que los epítopos de esta sean presentados por HLA de clase I. La mayor parte de los epítopos presentados por los HLA de clase I son de síntesis intracelular (p. ej., virus). La presentación antigénica a los linfocitos T citotóxicos tendría lugar de la siguiente forma (fig. 12-6). Inicialmente se produciría la síntesis de moléculas HLA de clase I en el retículo endoplásmico que, en ausencia de péptidos, se fijarían a varias proteínas (p. ej., calnexina o calreticulina). Por otro lado, las proteínas de síntesis endógena (p. ej., partículas virales) serían fragmentadas por proteosomas (LMP2, LMP7) generando péptidos. Los péptidos con un tamaño (8-10 aminoácidos) y una estructura adecuados serían transportados a través del TAP hasta el retículo endoplásmico, transportando la tapasina el péptido a los HLA de clase I y debilitando la unión a la calnexina. La molécula completa sería transportada hacia el aparato de Golgi y finalmente liberada en una vesícula secretora hasta la membrana celular.

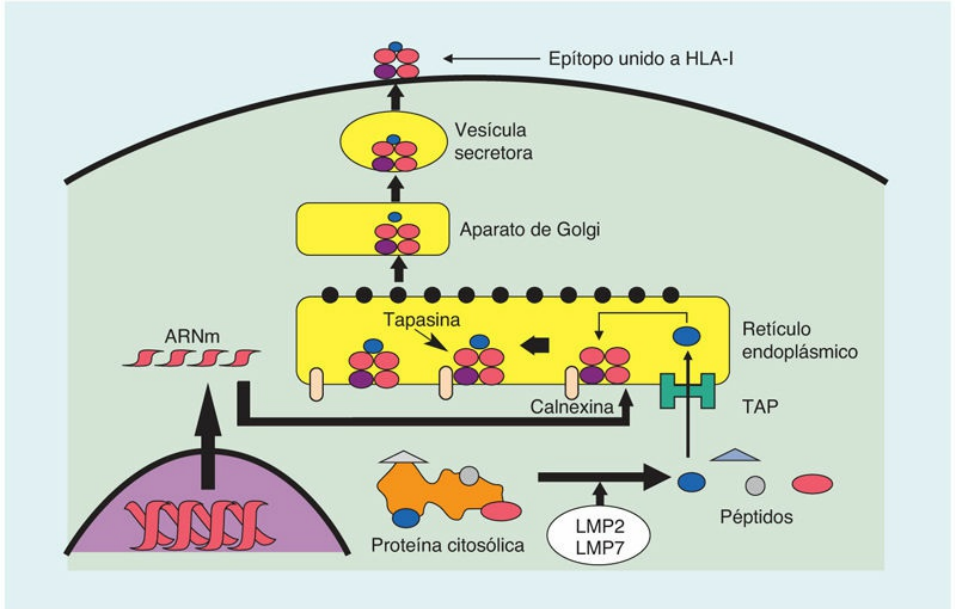


FIGURA 12-6 Procesamiento y presentación antigénica mediante HLA-I. *LMP, low mass polypeptides; TAP, transporter associated with antigen processing.*

Los *HLA de clase II* son el elemento de restricción de los linfocitos T colaboradores. Esto quiere decir que para que un LT *helper* coopere con una célula presentadora de antígenos, el epítopo debe ser presentado por los HLA de clase II. Aunque la mayor parte de los epítopos presentados por los HLA de clase II son de origen exógeno, estas moléculas también pueden presentar epítopos de origen endógeno. La presentación de epítopos mediante HLA-II se resume en la figura 12-7. Los antígenos de histocompatibilidad de clase II se sintetizan en el retículo endoplásmico permaneciendo unidas las cadenas α y β con la cadena del péptido invariante (CLIP). La unión de estos tres elementos es transportada al compartimento intermedio, desde donde las

moléculas de HLA de clase II pueden salir a la superficie celular, unirse a los endosomas iniciales o fusionarse con las estructuras encargadas del procesamiento antigénico (lisosomas tubulovesiculares de macrófagos o compartimento de procesamiento de los linfocitos B). En estos últimos orgánulos se produce la separación de la cadena invariante por acción de la proteína DM y la unión de péptidos (de mayor tamaño que en el caso de los unidos a HLA-I) a las cadenas α y β. El complejo epítopo-HLA de clase II es finalmente exteriorizado.

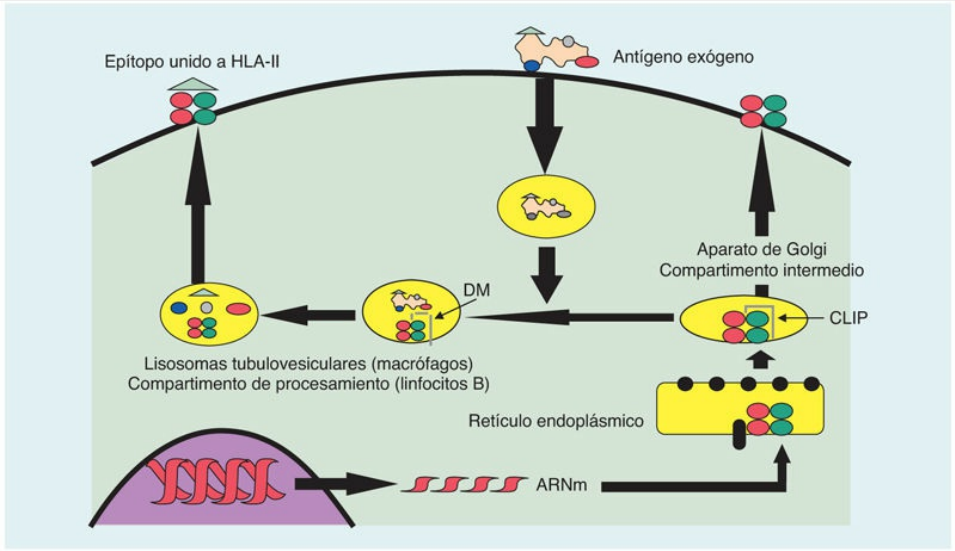


FIGURA 12-7 Procesamiento y presentación antigénica mediante HLA-II.

Otras moléculas funcionales. Clases de diferenciación (CD)

Las células mononucleares, y en especial los linfocitos, poseen escasas características diferenciales desde el punto de vista morfológico. Inicialmente, los diferentes tipos de linfocitos pudieron identificarse y separarse basándose en dos características peculiares: la presencia de inmunoglobulinas de membrana (típica de los linfocitos B) y la formación de rosetas con hematíes de carnero (propia de los linfocitos T). Las células que no se marcaban con estas técnicas se denominaban *células nulas.*

La introducción de los anticuerpos monoclonales (AcMo) permitió descubrir la presencia de diferentes antígenos en la membrana plasmática identificables por AcMo específicos. La difusión de la tecnología de síntesis de AcMo por varias casas comerciales y laboratorios de investigación llevó a la obtención de múltiples moléculas, cada una denominada por el grupo que las creó sin un criterio unívoco, de tal forma que muchos anticuerpos monoclonales reconocían a la misma proteína de la superficie celular. Por ello, se impuso la realización de varias reuniones de trabajo con el objetivo de clasificar los diversos anticuerpos monoclonales. Al emplear poblaciones

purificadas de células linfoides y mieloides, normales y patológicas en diferentes estados de activación y diferenciación, se describieron los diversos grupos o clases de diferenciación CD *(cluster of differentiation).* Estrictamente una clase de diferenciación se define como el conjunto de anticuerpos monoclonales, estudiados por un taller internacional de trabajo en el cual la reactividad, en términos de distribución tisular, no ha podido ser disociada. En la práctica, y debido a la especificidad de los anticuerpos monoclonales, cada CD define una molécula de membrana («molécula CD xx»). El número atribuido a cada clase es totalmente arbitrario. Este enfoque de clasificación ha resultado mucho más útil que una clasificación basada en la estructura química, la distribución celular o la función, ya que, por ejemplo, determinadas moléculas pertenecientes a un grupo ejercen funciones diferentes o poseen una distribución celular radicalmente distinta.

Desde un punto de vista funcional, las moléculas de membrana pueden incluirse en varios grupos:

- **Adhesinas.** Son moléculas implicadas en la adhesión intercelular o en la adhesión de células a elementos del tejido conjuntivo. Desde el punto de vista estructural, corresponden a tres grandes familias: selectinas, integrinas y miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas. Algunos aspectos funcionales de estas moléculas han sido contemplados en el capítulo 10 y los aspectos estructurales se detallan en el capítulo 53.
- **Moléculas relacionadas con la recirculación linfocitaria.** En mamíferos, algunas células linfoides deben viajar desde la médula ósea hasta el timo para su maduración. Posteriormente, los linfocitos T y B maduros deben viajar desde el timo y la médula ósea hasta los órganos linfoides secundarios. Finalmente, los linfocitos «memoria» recirculan constantemente entre órganos linfoides secundarios, logrando que la respuesta inmune secundaria sea sistémica e independiente de la vía por la que el antígeno penetró por primera vez. Algunas moléculas participan de forma esencial en la recirculación linfocitaria (p. ej., L-selectina o CCR7).
- **Receptores para sustancias solubles.** Los principales son los receptores para la fracción FC de las inmunoglobulinas (CD16, CD32, CD64), para las fracciones de complemento, para citocinas y para otras moléculas solubles (p. ej., transferrina; CD71).
- **Moléculas reguladoras.** Las más interesantes son las que regulan la activación del sistema del complemento e impiden su actuación sobre las células humanas. Algunos ejemplos ya han sido señalados en el capítulo 10. Otras moléculas reguladoras son CD55, CD46 y CD59. La proteína CD55, también conocida como *decay activating factor,* regula la formación de las convertasas de ambas vías. La molécula CD46, también denominada proteína cofactor de membrana (MCP), es responsable junto con el factor I de la degradación parcial del C3b (v. cap. 10).

Finalmente, la proteína CD59 (protectina) evita los efectos del complejo de ataque (vía final común).

- **Moléculas relacionadas con la activación linfocitaria.** De forma esquemática, los factores involucrados en la activación linfocitaria pueden dividirse en cuatro grupos: moléculas receptoras, encargadas de la interacción con el antígeno; moléculas encargadas de la transducción de la señal; moléculas correceptoras, y moléculas coestimuladoras. También se incluyen en este apartado las moléculas CTLA-4 y PD1, conocidas como «check points» que serán revisadas en el capítulo 14.

En el caso de los *linfocitos T*, la molécula receptora es el TCR, que aporta la especificidad de la activación linfocitaria, el complejo de transducción está constituido por las cadenas que forman el CD3, las moléculas correceptoras son respectivamente CD4 y CD8, mientras que las moléculas coestimuladoras son las proteínas de adhesión CD2 y la molécula B7 (CD80).

La molécula receptora de los *linfocitos B* es la inmunoglobulina de superficie, el complejo de transducción está formado por las cadenas Igα e Igβ (CD79a y CD79b); las moléculas correceptoras son el complejo CD19, CD21 y CD81 (TAPA), y la principal molécula coestimuladora es la proteína CD40.

Respuestas inmunológicas

Los antígenos penetran a través de la piel y las mucosas, accediendo a los órganos linfoides secundarios directamente o vehiculados por las células accesorias.

Existen dos grupos clásicos de respuestas inmunológicas: humorales y celulares.

Respuestas humorales

Se caracterizan por que el mecanismo efector es la producción de anticuerpos (inmunoglobulinas circulantes) que a través de la neutralización, la opsonización o la activación del sistema del complemento evitan los efectos del antígeno.

Existen dos tipos diferentes de respuesta humoral: independiente y dependiente del timo. La respuesta *independiente del timo* no requiere la cooperación de linfocitos T. Los antígenos T-independientes son sustancias poliméricas (polisacáridos, glucolípidos, ácidos nucleicos) reconocidas por linfocitos B1 y linfocitos B2 de la zona marginal. Estos antígenos multivalentes ocasionan la unión cruzada de los receptores de la célula B, lo que genera la activación linfocitaria en ausencia de células T *helper*. Además, muchos antígenos T-independientes activan el complemento por la vía

alterna y generan C3d que contribuye a la activación de CR2.

La mayor parte de las respuestas humorales son *dependientes del timo*, es decir, requieren de la participación de los linfocitos T. La estimulación de los linfocitos B tiene lugar en los órganos linfoides secundarios y su traducción morfológica es la transformación de los folículos primarios en secundarios (v. cap. 54). Desde un punto de vista funcional, incluye varios procesos: *a) activación,* que consiste en la evolución del linfocito B maduro (con IgM e IgD en la superficie) desde la fase G0 hasta G1 inicialmente y posteriormente hasta la fase S; *b) proliferación,* incrementándose notablemente el número de linfocitos B a partir del/de los estimulado/s inicialmente; *c) maduración de la afinidad,* es decir, acoplado al proceso de proliferación, se producen mutaciones espontáneas que, desde un punto de vista funcional, pueden llevar a receptores antigénicos con una afinidad por el antígeno tanto similar como mayor o menor que la de la inmunoglobulina de superficie inicial; debido a la persistencia del antígeno en las células del folículo, se producirá un rescate de la apoptosis preferentemente de los linfocitos B que expresen receptores de mayor afinidad; *d) cambio de isotipo,* en el que, atendiendo a la localización de la respuesta inmune y a otros factores (p. ej., tipo de citocinas liberadas por las células T), se produce un cambio en la inmunoglobulina por reordenamiento de la fracción constante, que deja de ser Cμ y se sustituye por Cγ, Cα o Cε, y *e) diferenciación,* en la que las células B localizadas en los folículos primarios sufren modificaciones morfológicas que llevan a la formación del folículo secundario; el elemento final de este proceso de diferenciación es la célula plasmática. Además de estas células efectoras, se generan células de «memoria» responsables de la respuesta secundaria, de tal forma que la producción de inmunoglobulinas es más rápida, intensa, con anticuerpos de mayor afinidad y con isotipos más eficaces en la respuesta efectora.

Para que se desarrollen estos fenómenos, es preciso que los linfocitos B reciban varias señales: *a)* la información específica del *epítopo* que se unirá a la inmunoglobulina de superficie y mediante el sistema de traducción (inicialmente, CD79) activará diferentes cinasas; *b) moléculas correceptoras* (p. ej., CD19 y CD21); *c) señales de los linfocitos Thf,* proporcionadas tanto por citocinas, principalmente IL-21, como por el contacto intercelular (principalmente, el de la molécula CD40 de los linfocitos B con sus contrarreceptores de linfocitos), y *d) señales de las células presentadoras* (IL-1, IL-6, TGF-β). En la figura 12-8 se indica de forma esquemática este proceso.

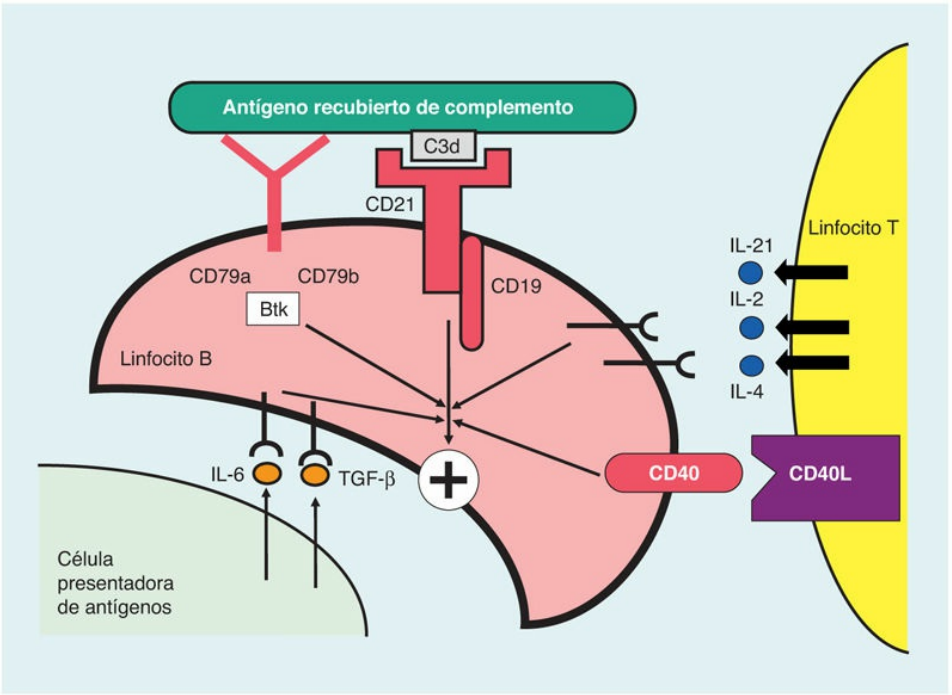


FIGURA 12-8 Estímulos necesarios para la activación linfocitaria B.

Respuestas celulares

Se caracterizan por que el mecanismo efector es la generación de células inmunocompetentes específicas. Además de la respuesta supresora (v. cap. 14), las dos formas de respuesta inmune celular se describen a continuación.

Mediadas por linfocitos T colaboradores

La activación *in vivo* requiere dos tipos de estímulos principales («dos señales»). La primera de ellas es el contacto entre el TCR y el epítopo unido a HLA de clase II (fig. 12-9). La segunda señal se debe a diferentes tipos de moléculas coestimuladoras. La más importante es el contacto de la molécula CD28 presente en la superficie de los linfocitos T con las moléculas CD80 o CD86 de las células presentadoras de antígenos. Otros factores involucrados en este proceso son: *a)* la activación de la proteína CD45; *b)* la producción de citocinas por las células presentadoras de antígenos (sobre todo, IL-1 e IL-6), y *c)* la adhesión intercelular mediada por la molécula CD2 (linfocitos) con su contrarreceptor CD58 en las células presentadoras.

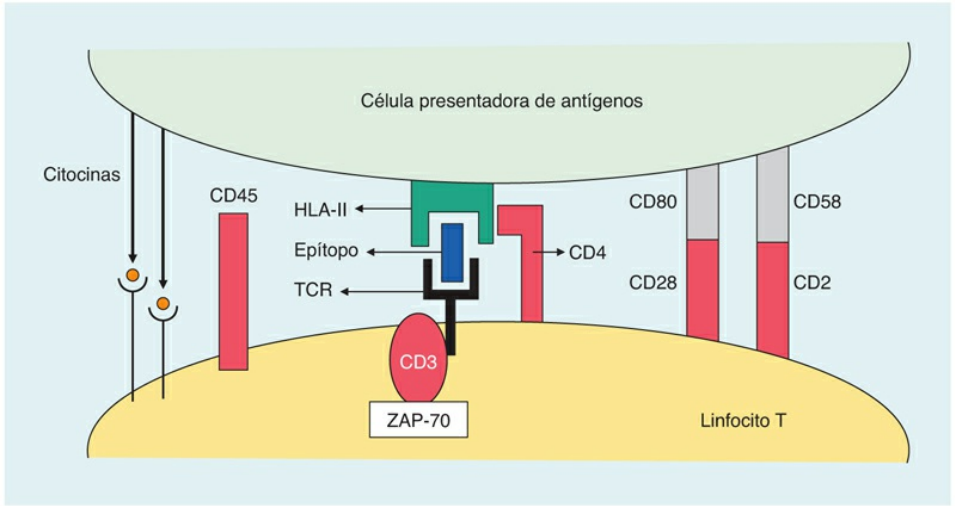


FIGURA 12-9 Estímulos necesarios para la activación linfocitaria T.

Un aspecto muy importante que debe indicarse en este contexto es que, si un linfocito T en reposo recibe solo una de las dos señales, en vez de activación linfocitaria se produce anergia, es decir, el linfocito no responde a una segunda estimulación con el antígeno. Por el contrario, en presencia de ambas señales tiene lugar la activación linfocitaria T, en la que la molécula CD3 (sistema de traducción de señales del TCR) y varias cinasas (p. ej., ZAP-70) son dos elementos esenciales. Un evento inicial es la producción de IL-2, que de forma autocrina lleva a la proliferación linfocitaria. El destino de estos linfocitos es doble: convertirse en células de memoria o diferenciarse hacia células efectoras.

Mediadas por linfocitos citotóxicos

Los linfocitos T citotóxicos son capaces de reconocer células extrañas (cargadas de virus o tumorales). En estos casos, los epítopos son presentados a los linfocitos citotóxicos unidos a HLA de clase I. La destrucción de la célula diana se realiza por dos métodos: la liberación de granzimas y citoperforinas, así como la estimulación de receptores letales (v. cap. 9).

Exploración de la respuesta inmune

Como es habitual en medicina, la historia clínica es básica en la sospecha inicial de una alteración de la respuesta inmune. Como señalaremos de forma más detallada en el capítulo 13, el aumento de la frecuencia de infecciones, el tipo de infecciones, las manifestaciones de la hipersensibilidad o el desarrollo de neoplasias son los datos esenciales que deben hacer sospechar una alteración de la respuesta inmune. Además, existen varias pruebas de laboratorio útiles en la clasificación de las alteraciones. Tradicionalmente, se clasifican en cuatro grupos que se indicarán a continuación.

Técnicas que evalúan la función de los fagocitos

Son estudiadas en detalle en el capítulo 53.

Técnicas que evalúan el sistema inmune innato

Las principales pruebas accesibles en la práctica clínica evalúan exclusivamente el sistema del complemento e incluyen dos tipos de métodos: la actividad hemolítica total (CH_{50} o AH_{50}) y la medida de componentes individuales. La evaluación de los receptores de PAMP y DAMP se realiza exclusivamente en laboratorios de investigación y se basa en estudios de biología molecular.

Actividad hemolítica total

Consiste en mezclar el suero del paciente con un sustrato (hematíes de carnero unidos a anticuerpos en la medida de CH_{50}; hematíes de carnero no sensibilizados en AH_{50}) y evaluar la presencia de hemólisis.

Si todos los factores de la vía clásica (de C1 a C9) son normales, tanto en lo que respecta a su cantidad como a su función, la CH_{50} será normal. Por el contrario, si alguno de los componentes de la vía clásica se encuentra disminuido, funciona anormalmente o existen inhibidores, el CH_{50} estará alterado.

El AH_{50} es una prueba equivalente en la que se mezcla suero humano con hematíes extraños, en presencia de un inhibidor de la vía clásica (EGTA). Sus resultados deben ser interpretados de forma similar a los del CH_{50}, de tal forma que un AH_{50} anormal con un CH_{50} normal sugiere un defecto de los

elementos exclusivos de la vía clásica (factor D, factor B o properdina).

Medida de componentes individuales

La concentración de los diversos factores individuales puede medirse mediante diversas técnicas (nefelometría, inmunodifusión radial, ELISA). El descenso de un determinado factor (p. ej., C3 o C4) puede deberse a una deficiencia en su síntesis o a un exceso de su consumo (p. ej., enfermedades por inmunocomplejos).

Técnicas que evalúan la respuesta humoral

Incluyen la evaluación de la concentración de los diferentes isotipos de inmunoglobulinas, la respuesta de producción de anticuerpos a diferentes antígenos, la cantidad de linfocitos B y la respuesta de linfocitos B a estímulos.

Inmunoglobulinas séricas

El estudio de la fracción γ del proteinograma proporciona una idea global de la concentración y distribución de las inmunoglobulinas (v. cap. 65). Además, puede medirse directamente la concentración total de IgG, IgA e IgM mediante nefelometría o inmunodifusión radial. La medida de los subtipos de IgG (IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4), los subtipos de IgA (IgA1, IgA2), IgD e IgE, cuyas concentraciones son menores, se determina mediante ELISA o radioinmunoanálisis. Un aspecto esencial en la evaluación de los resultados de inmunoglobulinas es la comparación con los valores normales para la edad del paciente.

Producción de anticuerpos

La respuesta humoral se puede evaluar de forma dinámica administrando un antígeno y evaluando la producción de anticuerpos. Habitualmente, se utilizan dos tipos de antígenos: proteicos (toxina tetánica y diftérica) y polisacáridos (cápsula de neumococo y de *Haemophilus influenzae*) que estimulan la producción de diferentes isotipos de inmunoglobulinas. Se deben realizar dos determinaciones, antes de la administración y 2-4 semanas después.

Número de linfocitos B

La cantidad total de linfocitos B puede determinarse en sangre periférica o en

tejidos (principalmente, ganglios linfáticos). El método más habitual es el empleo de anticuerpos frente a antígenos característicos de la estirpe, marcados con una sustancia fluorescente, y la detección mediante citometría de flujo. Los antígenos de superficie que se emplean en la medida del número de linfocitos B son CD19 y CD20, así como las inmunoglobulinas de superficie (IgM, IgD, IgG e IgA).

Respuesta de linfocitos B a estímulos

Para estudiar la capacidad proliferativa de linfocitos B (en presencia de linfocitos T), puede emplearse el mitógeno Pokeweed (fitolaca americana).

Técnicas que evalúan la respuesta celular

Incluyen la cuantificación del número total y las diferentes subpoblaciones de linfocitos T, así como pruebas funcionales realizadas tanto *in vivo* (pruebas cutáneas) como *in vitro.*

Número y tipo de linfocitos T

En el hemograma convencional, la medida del número total de linfocitos circulantes aporta una información indirecta sobre el número de linfocitos T. Además, empleando la metodología indicada previamente (anticuerpos marcados con sustancias fluorescentes y citometría de flujo) puede conocerse de forma más precisa el número total de linfocitos T y de las diferentes subpoblaciones. Así, la expresión de la molécula CD3 permite determinar el número total de linfocitos T. El empleo de anticuerpos monoclonales frente a CD4 y CD8 permite conocer el número de linfocitos T colaboradores y citotóxicos/supresores, respectivamente. Además, el empleo conjunto de anticuerpos permite estudiar diferentes subpoblaciones. Así, la coexpresión de CD4 y CD45 RO evalúa el número de linfocitos colaboradores de memoria, mientras que la coexpresión de CD4 y CD45 RA mide el número de linfocitos colaboradores vírgenes.

Reacciones cutáneas a antígenos

El fundamento de estas pruebas consiste en la administración de diversos antígenos por vía intradérmica. Los antígenos son procesados y presentados por las células de Langerhans a los linfocitos T, que posteriormente dan lugar a un reclutamiento y activación de macrófagos. Una prueba intracutánea positiva indica la eficacia de la respuesta celular, mientras que una respuesta negativa indica un fallo en alguno de sus elementos.

Desde un punto de vista práctico se emplean, de forma aislada o

combinada, antígenos frente a los que el individuo ha sido expuesto tanto de forma natural como por vacunación. Los más habituales son el toxoide tetánico, el antígeno de virus de la parotiditis, la tuberculina, la candidina, la histoplasmina, *Trichophyton* y *Proteus* sp. A las 48-72 h se evalúa la presencia de induración (no el eritema), y se considera positivo si es superior a 5 mm.

En algunos casos, y debido a determinadas enfermedades (p. ej., infecciones virales o sarcoidosis), puede desaparecer la respuesta cutánea a estos antígenos. En este contexto, interesa evaluar la respuesta celular *de novo*, para lo cual se emplea el test del dinitroclorobenceno (DNCB). Este test consiste en la pincelación cutánea con este antígeno, con lo que en el individuo normal se consigue sensibilizar frente a esta sustancia.

Respuesta de linfocitos T a estímulos

Son técnicas más complejas que consisten en la incubación de linfocitos T con diversos agentes que inducen su proliferación. La activación de linfocitos T puede producirse *in vitro* mediante dos métodos diferentes: mitógenos (lectinas vegetales que se unen a moléculas de membrana y desencadenan señales proliferativas) o anticuerpos que dan lugar a la unión cruzada de antígenos de membrana. Los mitógenos más utilizados son la fitohemaglutinina y la concanavalina A, mientras que los anticuerpos más utilizados se dirigen frente a CD3 o CD2.

Autoevaluación

Preguntas

1. ¿Cuál de las siguientes propiedades no es característica de la respuesta inmune innata?
    a) Movilidad
    b) Cooperación
    c) Especificidad
    d) Todas las anteriores
    e) Ninguna de las anteriores
2. ¿Cuál de los siguientes tipos celulares está involucrado en la defensa antivírica?
    a) Células dendríticas convencionales
    b) Células dendríticas linfoplasmocitoides
    c) Células foliculares dendríticas
    d) Todas las anteriores
    e) Ninguna de las anteriores
3. Los linfocitos Th foliculares:
    a) Tienen como factor de transcripción característico Bcl6
    b) Los principales estímulos para su diferenciación son IL-6 e

IL-21
c) Sintetizan y liberan IL-21
d) Están implicados en la cooperación con linfocitos B en los folículos linfoides
e) Todos los anteriores

4. ¿Cuál de los siguientes isotipos de inmunoglobulinas tiene una vida media más larga?
a) IgG
b) IgM
c) IgA
d) IgD
e) IgE

5. ¿Cuál de las siguientes citocinas tiene una función predominantemente inhibitoria?
a) IL-3
b) IL-10
c) IL-11
d) IL-16
e) IL-17

6. No está implicado en el procesamiento de los HLA de clase I:
a) Tapasina
b) TAP-1
c) HLA DM
d) Calnexina
e) LMP2 y LMP7

7. La principal función de las integrinas en la respuesta inmune es:
a) Recepción del antígeno
b) Coestimulación linfocitaria
c) Regulación del sistema del complemento
d) Procesamiento intracelular
e) Adhesión intercelular

8. La interacción entre las moléculas CD40 y CD40L es esencial en:
a) Activación y cambio de isotipo de los linfocitos B
b) Función de los linfocitos T citotóxicos
c) Adhesión al endotelio
d) Destrucción celular mediada por *natural killer*
e) Ninguna de las anteriores

9. El empleo de Pokeweed es útil en la evaluación de:
a) Sistema del complemento
b) Función de los fagocitos
c) Activación de los linfocitos B
d) Activación de los linfocitos T
e) Ninguna de las anteriores

10. La molécula CD45 RO se expresa en:
a) Linfocitos T citotóxicos

b) Linfocitos T vírgenes
c) Linfocitos T activados
d) Linfocitos T memoria
e) Linfocitos B

Respuestas

1. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: la respuesta inmune guarda una íntima relación con los sistemas de defensa naturales (v. cap. 6), tanto en la fase inicial (disminuyendo la entrada de sustancias extrañas) como en la fase final (destruyéndolas o neutralizándolas). Ambos sistemas de defensa comparten dos propiedades: la *movilidad* (definida como la posibilidad de circular en el organismo, tanto de los elementos solubles como de las células que los componen) y la *cooperación* entre ambos sistemas.

Sin embargo, el sistema inmune se diferencia de los sistemas naturales en varios aspectos: 1) es *específico,* en el sentido de que reconoce exactamente al antígeno (o, más concretamente, regiones concretas de este) debido a la existencia de receptores específicos en los linfocitos; 2) *posee memoria,* es decir, una nueva exposición al antígeno hace que la respuesta (respuesta secundaria) sea de mayor intensidad, más rápida, más específica y cualitativamente diferente; 3) *está sometido a una regulación* fina, y 4) *discrimina lo propio de lo extraño.*

2. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: las células dendríticas (CD) derivan de la médula ósea de un precursor mieloide común relacionado con la serie mononuclear fagocítica. Existen dos tipos principales de células dendríticas: *convencionales,* que a su vez se subdividen en epiteliales o células de Langerhans y dérmicas/intersticiales localizadas en los tejidos, y *linfoplasmocitoides,* implicadas en la defensa antiviral. No debe confundirse este tipo celular (células dendríticas) con las *células foliculares dendríticas,* de origen extramieloide, que se localizan en los centros germinales de los órganos linfoides secundarios. Estas últimas poseen múltiples prolongaciones citoplásmicas y captan antígenos recubiertos de inmunoglobulinas o complemento, capaces de estimular la proliferación de linfocitos B.

3. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: los linfocitos T *helper* foliculares son esenciales en la cooperación T-B en la síntesis de inmunoglobulinas. Expresan como factor de transcripción diferencial BCL6 y la citosina implicada en su diferenciación y

efectos es IL-21.

4. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: en general, las inmunoglobulinas tienen una vida media corta, a excepción de los isotipos IgG1, IgG3 e IgG4. Este hecho se debe a la unión en las células endoteliales a una molécula denominada FCn (fracción cristalizable neonatal) que protege a las inmunoglobulinas captadas por pinocitosis de la degradación lisosomal reciclándolas a la superficie celular.

5. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: la citosina antiinflamatoria más característica es la IL-10, producida por monocitos y linfocitos T de varios tipos, capaz de inhibir la producción de citocinas por linfocitos Th1, Th2, monocitos y células *natural killer,* así como la expresión de moléculas de membrana por las células presentadoras de antígenos.

6. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: en el procesamiento de antígenos de síntesis endógena, inicialmente se produce la síntesis de moléculas HLA de clase I en el retículo endoplásmico que, en ausencia de péptidos, se fijan a varias proteínas (p. ej., calnexina o calreticulina). Por otro lado, las proteínas de síntesis endógena (p. ej., partículas virales) son fragmentadas por proteosomas (LMP2, LMP7) generando péptidos. Los péptidos con un tamaño (8-10 aminoácidos) y una estructura adecuados son transportados a través del TAP hasta el retículo endoplásmico, transportando la tapasina el péptido a los HLA de clase I y debilitando la unión a la calnexina.

7. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: las adhesinas son moléculas implicadas en la adhesión intercelular o en la adhesión de células a elementos del tejido conjuntivo. Desde el punto de vista estructural, corresponden a tres grandes familias: selectinas, integrinas y miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas.

8. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: la interacción de las moléculas CD40 expresadas por los linfocitos B y su contrarreceptor CD40L es esencial en el cambio de

isotipo durante la síntesis de inmunoglobulinas.

9. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: para estudiar la capacidad proliferativa de linfocitos B (en presencia de linfocitos T), puede emplearse el mitógeno Pokeweed (fitolaca americana).

10. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: la expresión de la molécula CD3 permite determinar el número total de linfocitos T. El empleo de anticuerpos monoclonales frente a CD4 y CD8 permite conocer el número de linfocitos T colaboradores y citotóxicos/supresores, respectivamente. Además, el empleo conjunto de anticuerpos permite estudiar diferentes subpoblaciones. Así, la coexpresión de CD4 y CD45 RO evalúa el número de linfocitos colaboradores de memoria, mientras que la coexpresión de CD4 y CD45 RA mide el número de linfocitos colaboradores vírgenes.

CAPÍTULO 13

Mecanismos inmunológicos de la enfermedad (II)

Síndromes de inmunodeficiencia y reacciones de hipersensibilidad

Tras el recuerdo básico de la estructura y función del sistema inmune, así como de los métodos de exploración, en este capítulo estudiaremos dos de los tres síndromes por los que la alteración de la respuesta inmune ocasiona enfermedad. En primer lugar, señalaremos los aspectos generales de los *síndromes de inmunodeficiencia,* en los que, por el fallo de alguno de los elementos de este sistema biológico, la respuesta inmune no es eficaz. Posteriormente, se detallarán las características de las respuestas inmunes excesivas frente a antígenos exógenos, conocidas globalmente como *reacciones de hipersensibilidad.*

Síndromes de inmunodeficiencia

Se denominan *síndromes de inmunodeficiencia* las alteraciones de los mecanismos de defensa (naturales y específicos) que ocasionan manifestaciones clínicas. Habitualmente, se clasifican en cuatro grupos: *a)* alteraciones de las *células fagocíticas* (que serán descritas en el capítulo 53); *b)* alteraciones del *sistema inmune innato*; *c) inmunodeficiencias humorales*, y *d) inmunodeficiencias combinadas* (ya que la alteración de los linfocitos T suele asociarse a alteraciones funcionales de los linfocitos B). En este capítulo, en el que se estudian los mecanismos generales de las inmunodeficiencias, consideraremos de forma global los tres últimos tipos.

Deficiencias del sistema inmune innato

Incluyen las deficiencias de los elementos solubles. Las más importantes son las del sistema del complemento y las de los receptores celulares de PAMP y DAMP (v. cap. 6).

Deficiencias del sistema del complemento

Este grupo comprende tanto las alteraciones de las proteínas de las tres vías (clásica, alternativa y de la manosa) (v. cap. 6) como los defectos de los sistemas inhibidores y de los receptores para el complemento.

Mecanismos y causas

Estas alteraciones pueden aparecer de forma hereditaria o adquirida. Las formas hereditarias suelen ser recesivas, y el defecto puede corresponder a una disminución de síntesis (anomalías cuantitativas) o a una alteración funcional (anomalías cualitativas). Las formas adquiridas se deben habitualmente al excesivo consumo de factores del sistema del complemento.

Dos formas adquiridas tienen una importancia especial: la presencia del factor C3 nefritógeno y la deficiencia de reguladores del complemento. El *factor C3 nefritógeno* es un autoanticuerpo dirigido frente a la convertasa de la vía alterna, que aumenta la vida media de este complejo. La consecuencia es el consumo exagerado de C3 (que ocasiona un aumento de infecciones), el depósito de C3 en los glomérulos (glomerulonefritis membranoproliferativa) y la destrucción de adipocitos, fuente principal del factor D del complemento, cuya consecuencia es la aparición de lipodistrofia (v. cap. 64). El ejemplo más característico de las alteraciones de los sistemas reguladores del complemento (CD55 y CD59) aparece en la *hemoglobinuria paroxística nocturna* (v. cap. 51).

Consecuencias y manifestaciones

Las consecuencias van a ser diferentes atendiendo al sistema que se encuentra alterado.

Así, la deficiencia de los elementos de la *vía clásica* (C1q, C1r, C1s, C4 y C2) se asocia con enfermedades autoinmunes (sobre todo, lupus eritematoso sistémico), ya que los inmunocomplejos no pueden ser aclarados ni destruidos. Las alteraciones del *factor central del complemento (C3)* y de la *vía de la manosa* ocasionan infecciones de repetición por bacterias con cápsula polisacárida, lo que traduce la importancia de estos elementos en la opsonización y destrucción bacteriana. Finalmente, los defectos de la *vía alterna* y de la *vía común* se manifiestan habitualmente por infecciones recurrentes de microorganismos del género *Neisseria.*

Las deficiencias de las proteínas reguladoras también ocasionan manifestaciones clínicas diferentes. Así, la deficiencia del *inhibidor de C1* ocasiona angioedema, la alteración del *factor H y/o factor I* (encargados del control de la activación de C3) lleva a consecuencias similares a la deficiencia de factor 3, ya que este se consume en exceso y el *defecto de los reguladores de membrana* se asocia a diferentes síndromes: CD46 (MCP) a un síndrome hemolítico urémico atípico (v. cap. 56), CD55 al síndrome CHAPEL (enteropatía proteinorreica con hipercoagulabilidad) y CD59 a un cuadro de anemia hemolítica y polineuropatía.

El angioedema hereditario (edema de Quincke) es un síndrome caracterizado por la aparición de edema (no pruriginoso ni doloroso) en piel o mucosas (laríngea, digestiva), debido a la deficiencia cuantitativa o cualitativa de inhibidor de C1s. Esta proteína no solo previene la excesiva activación del complemento a través de C1, sino que también inhibe el factor XII de la coagulación y la calicreína. En presencia de determinados factores desencadenantes (p. ej., traumatismo, estrés, uso de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, estrógenos), la activación de estos sistemas no es inhibida, por lo que se activa la vía clásica del complemento (con generación de C4b) y se genera bradicinina, molécula responsable de las manifestaciones clínicas.

La alteración del receptor para el complemento de tipo 3 (CR3) aparece en el síndrome de deficiencia de adhesión leucocitaria de tipo 1 (v. cap. 53).

Deficiencias de los receptores celulares de PAMP y DAMP

En la tabla 13-1 se indican los principales defectos descritos, así como sus consecuencias clínicas.

Tabla 13-1

Principales deficiencias de los receptores celulares de PAMP y DAMP

Defecto	Manifestaciones
Sistemas de	Infecciones por *S. pneumoniae, S. aureus, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella*

Sistemas de transducción MyD88 IRAK	Infecciones por *S. pneumoniae, S. aureus, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella* spp.
TLR3 TRIF* UNC93B†	Encefalitis por virus herpes
TLR5	Infecciones por *Legionella* spp. y cistitis de repetición
CARD9	Infecciones mucocutáneas por hongos
NOD2	Lesiones granulomatosas (uveítis, artritis, enfermedad de Crohn)
NLPR-3	Síndromes autoinflamatorios

* TRIF, *TIR-domain-containing adapter-inducing interferon-β.*

† UNC93B, *uncoordinated 93b.*

Deficiencias de la inmunidad específica

Son las inmunodeficiencias más frecuentes y pueden afectar exclusivamente a la respuesta humoral o de forma combinada a la respuesta celular y humoral.

Causas

Las principales *causas* se engloban en dos grupos: genéticas y adquiridas. Dentro de las alteraciones genéticas (de las que se han descrito más de 350 tipos), las inmunodeficiencias se clasifican en primarias (en las que el componente inmunológico es el esencial) y sindrómicas (en las que la inmunodeficiencia se asocia con alteraciones de otros órganos y sistemas).

Debemos destacar algunas inmunodeficiencias sindrómicas como el síndrome de Di George, el síndrome de Wiskott-Aldrich, el síndrome de Louis-Barr y el síndrome de Job. El *síndrome de Di George* se debe a una alteración del desarrollo de la tercera y cuarta bolsa faríngea, cuyas consecuencias incluyen anomalías faciales, hipoparatiroidismo, alteraciones de los grandes vasos y una inmunodeficiencia celular por alteración del timo. El *síndrome de Wiskott-Aldrich* deriva de una alteración proteica característica (*Wiskott-Aldrich syndrome protein* [WASP]), cuyas consecuencias son eccema, trombocitopenia e inmunodeficiencia combinada (v. más adelante). El *síndrome de Louis-Barr* (caracterizado por una deficiencia de la proteína ATM *[ataxia-telangiectasia mutated]*) asocia telangiectasias oculocutáneas, ataxia cerebelosa y una alteración inmunológica predominantemente celular (por desarrollo anormal del timo). El síndrome de Job se debe a una deficiencia en el factor de transcripción STAT3 (v. fig. e13-1) cuyas consecuencias afectan a diferentes órganos (dientes, huesos, vasos) y, en el sistema inmune, da lugar a una disminución de linfocitos Th17, cuyas consecuencias son la formación de abscesos «fríos» y candidosis mucocutánea. Además, se produce una activación «compensatoria» de los linfocitos Th2 responsable de la aparición del aumento de IgE y la aparición de eccema.

Dentro de las causas adquiridas destacan los agentes físicos (radiaciones), químicos (corticoides, inmunosupresores y citostáticos) y biológicos (particularmente, la infección por el VIH, que depleciona al organismo de linfocitos CD4). Otras causas de inmunodeficiencia son los tumores (p. ej., algunos casos de timoma) o la pérdida de inmunoglobulinas hacia el exterior (p. ej., en el síndrome nefrótico [v. cap. 48] o en la enteropatía proteinorreica [v. cap. 38]).

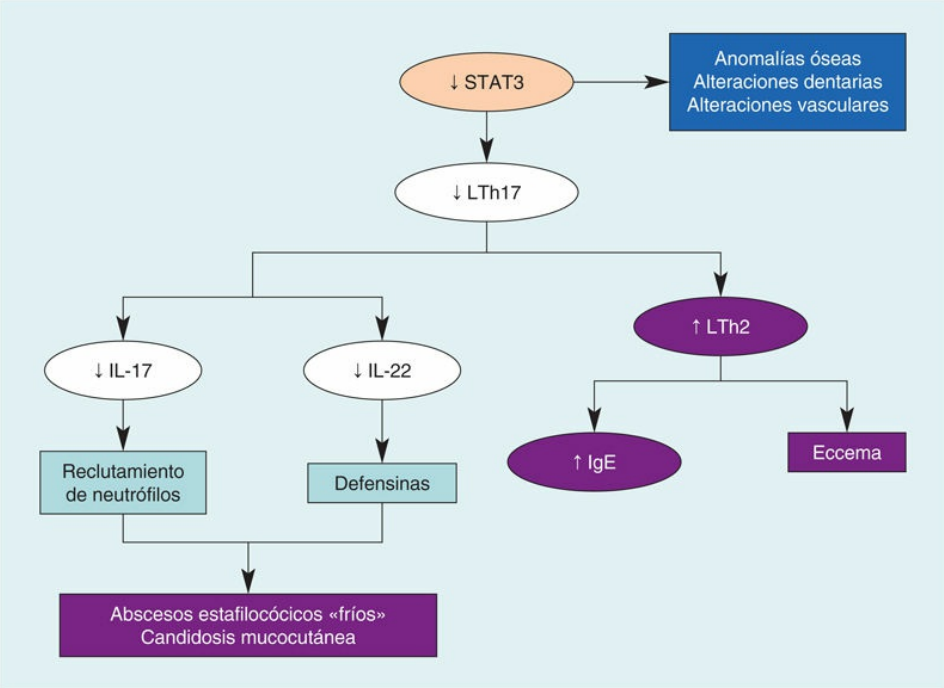


FIGURA E13-1 Patogenia del síndrome de Job.

Mecanismos[1]

A continuación se describen los *mecanismos* por los que las causas señaladas ocasionan inmunodeficiencia.

Destrucción de las células inmunes en diferentes fases del desarrollo. Este es el mecanismo por el que ocasionan inmunodeficiencia los agentes exógenos (p. ej., radiaciones, fármacos, virus), los fenómenos autoinmunes (p. ej., inmunodeficiencia asociada a timoma) y algunas alteraciones metabólicas.

Los principales errores del metabolismo asociados a inmunodeficiencia son la deficiencia de la adenosina desaminasa (ADA) y la deficiencia de purina nucleótido fosforilasa (PNP) (v. cap. 66) y adenilato cinasa 2 (AK2). En los dos primeros casos se produce la acumulación de metabolitos tóxicos que afectan al desarrollo del sistema inmune. En la deficiencia de ADA se afectan tanto linfocitos B como linfocitos T, mientras que en el defecto de PNP únicamente se afecta la serie T. La deficiencia de AK2 da lugar a la

disgenesia reticular de De Vaal con alteración de la serie mieloide y linfoide.

Alteraciones del desarrollo por defecto de receptores para el antígeno. En este apartado se incluyen las deficiencias de RAG-1 y RAG-2, y las deficiencias en la síntesis de inmunoglobulinas.

La deficiencia de RAG-1 y RAG-2 altera la síntesis de los receptores Pre-B y Pre-T, por lo que aparece una inmunodeficiencia combinada grave. Las principales alteraciones de la síntesis de inmunoglobulinas son las deficiencias de isotipos (p. ej., IgA o IgG2).

Alteraciones del desarrollo por defecto de la transducción de señales. Es un mecanismo muy habitual de producción de inmunodeficiencia y sus consecuencias suelen ser graves.

En la serie T se han descrito varios defectos (p. ej., cadena γ común de varios receptores de citocinas, cadena α del receptor de IL-7) que, junto con otros defectos (alteración de la recombinación de receptores, deficiencia de ADA), ocasionan un cuadro clínico común denominado *inmunodeficiencia combinada grave* (v. fig. e13-2). En la deficiencia de la cadena común γ se altera tanto la maduración de los linfocitos T como la de los *natural killer* (por disminución de IL-15), mientras que en la deficiencia de la cadena α solo se afecta la serie T.

En la serie B el defecto en la tirosina cinasa de Bruton *(btk)* ocasiona la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, en la que se observa una detención de la maduración linfocitaria B.

Defectos en la cooperación intercelular. Aparecen en las alteraciones de la expresión de antígenos de histocompatibilidad, en el síndrome hiper-IgM y en la inmunodeficiencia variable común.

El fallo en la expresión de HLA de clase I (por alteración de la proteína transportadora TAP o de la tapasina) conlleva lógicamente la selección de los linfocitos T citotóxicos. De forma similar, la deficiencia de expresión de HLA de clase II (síndrome del linfocito desnudo) por alteración de los factores reguladores de su expresión (RFX y CIITA), mencionados en el capítulo anterior, impide la adecuada presentación antigénica y, además, ocasiona alteraciones en la selección en el timo (v. cap. 14).

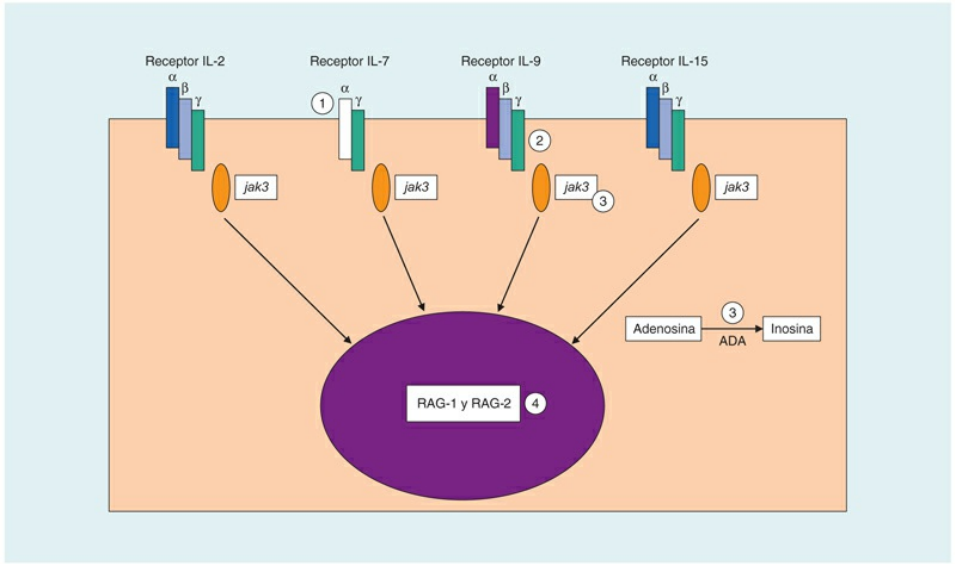


FIGURA E13-2 Mecanismos de inmunodeficiencia combinada grave. *1*, defecto de cadena α del receptor de IL-7; *2*, defecto de cadena γ común; *3*, defecto de adenosina desaminasa; *4*, alteración del reordenamiento génico.

El síndrome hiper-IgM clásico se debe a una deficiencia en la expresión del ligando de la molécula coestimuladora CD40 (CD40L). En esta circunstancia los linfocitos B son capaces de expresar en su superficie y sintetizar IgM, pero no se puede producir el cambio de isotipo necesario para que se sinteticen otros tipos de inmunoglobulinas. Una consecuencia similar aparece en la deficiencia de CD40 y de la molécula AID *(activation induced deaminase)*, proteína implicada en el cambio de isotipo.

La inmunodeficiencia variable común es un síndrome complejo caracterizado por la hipogammaglobulinemia global y la falta de respuesta humoral a antígenos, en presencia de un número de linfocitos B normales. Entre otros defectos asociados a este síndrome se encuentra la mutación del gen *ICOS* (coestimulador inducible del linfocito T), necesario para la generación de linfocitos T cooperadores foliculares.

Alteraciones en las células efectoras. Recientemente se han descrito alteraciones del eje interferón-γ e IL-12 (fallo en la producción o defecto de los receptores) en las células efectoras de la respuesta inmune.

En estos casos, los macrófagos son incapaces de destruir microorganismos intracelulares (particularmente, micobacterias y *Salmonella* spp.).

Alteraciones de la regulación inmune. La deficiencia de IL-10, citocina inhibidora, se asocia a foliculitis, artritis y aumento de neoplasias.

Alteración del desarrollo de órganos linfoides primarios. Además del síndrome de Di George, las mutaciones de los genes FOX N1 y CORONIN 1A dan lugar a alteraciones del desarrollo del timo.

En la figura 13-1 se indica la localización de los principales defectos que ocasionan inmunodeficiencia específica.

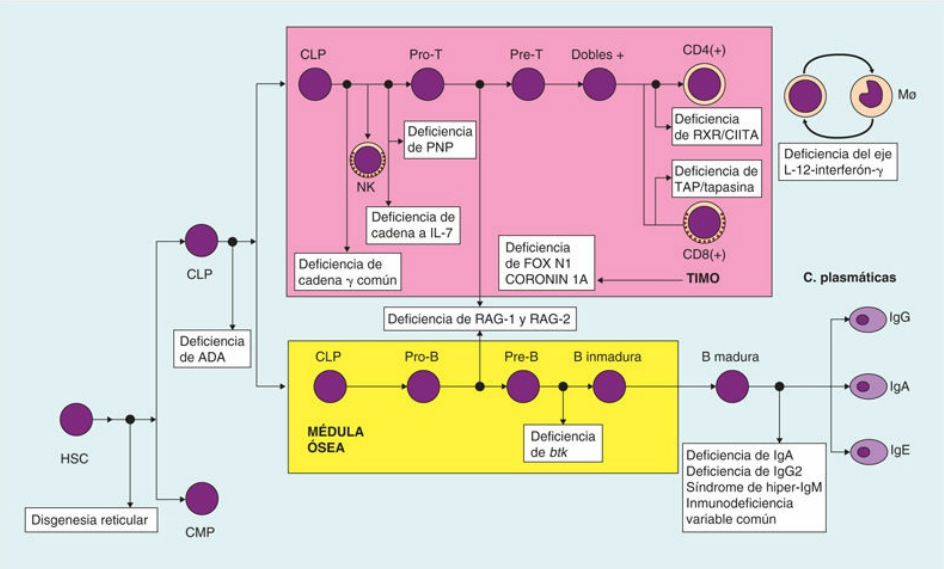


FIGURA 13-1 Topografía de las principales inmunodeficiencias.

Consecuencias y manifestaciones

En líneas generales, la alteración de los linfocitos B eficaces cursa con inmunodeficiencia humoral y la de los linfocitos T con deficiencia de ambos tipos de inmunidad, aunque en algunos síndromes de inmunodeficiencia T se conserva, al menos parcialmente, la respuesta humoral.

Las consecuencias de la inmunodeficiencia son de tres tipos.

Aumento de las infecciones

En general, los pacientes con inmunodeficiencias presentan infecciones más frecuentes, más graves, más prolongadas y con recidivas frecuentes. Las localizaciones principales de las infecciones son el aparato respiratorio, el tubo digestivo y el sistema nervioso central.

En las *inmunodeficiencias humorales* los agentes responsables de las infecciones son habitualmente bacterias con cápsula tanto grampositivas (p. ej., *S. pneumoniae, S. aureus*) como gramnegativas *(H. influenzae, P. aeruginosa), Ureaplasma urealyticum* (responsable de artritis), enterovirus (causantes de meningoencefalitis), virus B de la hepatitis y protozoos *(Giardia lamblia).* En los casos congénitos, las infecciones aparecen a partir del sexto mes del nacimiento, ya que previamente el niño está protegido por la transferencia de inmunoglobulinas de la madre.

Las infecciones en los pacientes con *inmunodeficiencia celular* están producidas por virus (sobre todo, *Herpesviridae*), hongos (*Candida* spp. y *Pneumocystis jiroveci*), micobacterias y algunos parásitos (p. ej., *Criptosporidium* spp.).

Aumento de la frecuencia de tumores

En algunos síndromes de inmunodeficiencia aparecen neoplasias con mayor frecuencia que en la población normal. Los tipos más frecuentes de neoplasia son los linfomas y los tumores digestivos. Los mecanismos responsables son: *a)* una disminución en la defensa antitumoral, y *b)* una mayor exposición a antígenos ambientales.

Además, en inmunodeficiencias concretas (p. ej., el síndrome de Louis-Barr o ataxia-telangiectasia), el defecto proteico da lugar a una alteración en la reparación del ADN tras la exposición a radiaciones ionizantes.

Incremento en las reacciones de hipersensibilidad

En algunas inmunodeficiencias, además de las consecuencias previas, aparecen manifestaciones que traducen una reacción de hipersensibilidad (v. más adelante), lo que se ha justificado como un intento de compensar la ineficacia de los sistemas defensivos.

Así, en el síndrome de Wiskott-Aldrich se ha aclarado la patogenia del eccema que caracteriza a esta entidad. El defecto básico es una alteración en el citoesqueleto, por lo que las funciones celulares dependientes (p. ej., movilidad) están alteradas. En concreto, la limitación de movilidad de las células de Langerhans cutáneas tiene como consecuencia una disminuida presentación en los órganos linfoides secundarios (por lo que aparece la inmunodeficiencia) y una persistencia del antígeno en la piel, lo que condiciona la aparición de eccema.

Respuestas inmunológicas anormales

Algunas alteraciones genéticas se asocian a respuestas inmunológicas excesivas. Los dos síndromes más representativos son los síndromes autoinflamatorios (v. cap. 14) y los síndromes hemofagocíticos.

En la patogenia de los síndromes hemofagocíticos el aspecto básico es la disminución en la generación, transporte o excreción de granzimas y citoperforinas por los linfocitos T citotóxicos y *natural killer*. Por ello, en presencia de infecciones víricas o por microorganismos intracelulares, se desencadena una producción excesiva de citocinas proinflamatorias (especialmente, TNF-α), siendo la hemofagocitosis (que da lugar a pancitopenia) una de las consecuencias patológicas.

La exploración de laboratorio es clave para el diagnóstico específico de cada tipo de inmunodeficiencia. A modo de ejemplo, en la tabla 13-2 se indican las alteraciones presentes en algunos síndromes característicos.

Tabla 13-2

Exploración de la inmunidad en las principales inmunodeficiencias

Inmunodeficiencia	IgG	IgM	IgA	Respuesta anticuerpos	Linfocitos B	Linfocitos T	Test cutáneos	Proliferación T *in vitro*
Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X	↓	↓	↓	↓	↓	N	N	N
Síndrome de hiper-IgM	↓	↑	↓	Solo IgM	N	N	N	N
Deficiencia de IgA	N	N	↓	N	N	N	N	N
Inmunodeficiencia combinada grave	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Síndrome de Di George	↓	↓	↓	↓	N	↓	↓	↓
Síndrome de Wiskott-Aldrich	N	↓	↑	V	↓	↓	V	V
Ataxia-telangiectasia	↓	N	↓	V	N	N	V	V

↓, descenso; ↑, aumento; N, normal; V, variable.

Reacciones de hipersensibilidad

El término *hipersensibilidad* indica cualquier reacción anormal, cuantitativa o cualitativa, desencadenada por una sustancia extraña, que no aparece en la población general. Las reacciones de hipersensibilidad pueden ser de dos tipos: inmunológicas o no. Por otro lado, se denomina *alergia* a una reacción inmunológica adversa que se dirige frente a una sustancia extraña y que solo tiene lugar en una parte de los individuos expuestos de forma natural. Por ello, los términos alergia e hipersensibilidad inmunológica son sinónimos. De cualquier forma, ambos conceptos incluyen tres aspectos fundamentales: *a)* el carácter patológico de la respuesta, en contraposición a la respuesta inmune normal; *b)* el desencadenamiento por sustancias exógenas (antígenos que en este contexto se denominan alérgenos), y *c)* la importancia de factores individuales (ya que otras personas expuestas a los mismos antígenos no desarrollan efectos nocivos).

Las reacciones de hipersensibilidad fueron clasificadas por Gell y Coombs en cuatro tipos atendiendo a la velocidad de la respuesta, el tipo de anticuerpo implicado y la localización de las lesiones (tabla 13-3). Algunas de estas reacciones también participan en la respuesta excesiva a antígenos endógenos (v. cap. 14).

Tabla 13-3

Reacciones de hipersensibilidad (Gell y Coombs)

	Tipo I	Tipo II	Tipo III	Tipo IV
Rapidez	Inmediata (min)	Rápida (h)	Rápida (h)	Lenta (días)
Mecanismo	IgE	IgG e IgM	Inmunocomplejos	Linfocitos T
Mediadores patogénicos	Mediadores de la anafilaxia	Complemento Fagocitos	Complemento Neutrófilos	Linfocitos Macrófagos
Ejemplos clínicos	Anafilaxia Rinitis Asma Urticaria Angioedema	Citopenias por fármacos	Glomerulonefritis Vasculitis	Dermatitis de contacto

Reacción de tipo I o anafiláctica

Mecanismos y causas

La fase inicial de la reacción de hipersensibilidad de tipo I es la *generación de IgE específicas* (reaginas) frente a antígenos que, en la población normal, desencadenan una leve respuesta a expensas de IgG1 e IgG4. Los elementos que influyen en la inducción de esta forma de respuesta son de varios tipos: *a) factores genéticos*, existiendo una predisposición genética a desarrollar

respuestas de tipo IgE, lo que se conoce con el término de atopia; en este sentido, se han identificado polimorfismos de diferentes genes (p. ej., receptor de IgE, IL-4, IL-13) en pacientes atópicos; *b) antígenos específicos:* aunque teóricamente múltiples antígenos T-dependientes pueden desencadenar una respuesta de tipo I, en la práctica los alérgenos son bastante limitados, a saber, fármacos, venenos de insectos, alimentos (mariscos, frutos secos), pólenes o ácaros del polvo de casa (desde un punto de vista químico, habitualmente son sustancias de bajo peso molecular, estables, glucosiladas e hidrosolubles), y *c) modificación de la respuesta inmune:* los alérgenos mencionados, en personas predispuestas, inducen una respuesta Th2, con producción de IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13, lo que da lugar a un cambio de isotipo hacia IgE.

Existen datos epidemiológicos y experimentales que sugieren la importancia del contacto en los primeros años de la vida con antígenos bacterianos en la prevención de reacciones de tipo I (hipótesis de la higiene). El mecanismo propuesto es que los antígenos bacterianos, al inducir una respuesta Th1, bloquearían la respuesta Th2.

Las IgE producidas tras el primer contacto con el alérgeno se fijan a través del fragmento Fc a receptores específicos (Fcε I y Fcε II). En la respuesta de tipo I tiene especial interés *la fijación de IgE a receptores Fcε I de los mastocitos* y *basófilos*.

Un contacto posterior con el antígeno lleva a la activación de los mastocitos a través de la entrada de calcio y la generación de AMPc. La consecuencia posterior es la *liberación de mediadores químicos* (mediadores de la anafilaxia). Estos mediadores químicos son de dos tipos: primarios (o preformados) y secundarios (sintetizados tras la estimulación).

Los principales *mediadores preformados,* almacenados en los gránulos de secreción, son los siguientes: aminas vasoactivas (histamina), proteoglucanos (heparina en los mastocitos, condroitina sulfato en los basófilos) y proteasas neutras (la principal es la triptasa).

La histamina actúa sobre las células diana a través de la unión con tres tipos de receptores específicos (H1, H2 y H3). La interacción entre la histamina con los receptores H1 estimula la hidrólisis del fosfatidilinositol y da lugar a un aumento del calcio iónico intracelular. Por el contrario, la unión a los receptores H2 da lugar a un aumento del AMPc intracelular. Los efectos de la histamina en las fases iniciales de la inflamación son: *a) retracción endotelial,* que lleva a un aumento de la permeabilidad vascular y a la aparición de edema; *b) estímulo de la síntesis de sustancias vasodilatadoras* (p. ej., óxido nítrico y prostaciclina) por las células endoteliales; *c) prurito* por estimulación de las terminaciones nerviosas, y *d) constricción del músculo liso extravascular* (bronquial o intestinal).

Los principales mediadores secundarios son biolípidos, ya estudiados en el capítulo 10, y varios tipos de citocinas. En concreto, los mastocitos sintetizan leucotrienos C4 y D4, prostaglandina D_2 y PAF. Las citocinas mencionadas reclutan hacia la zona de la reacción eosinófilos y neutrófilos.

En la figura 13-2 se resumen los fenómenos esenciales de la reacción de tipo I.

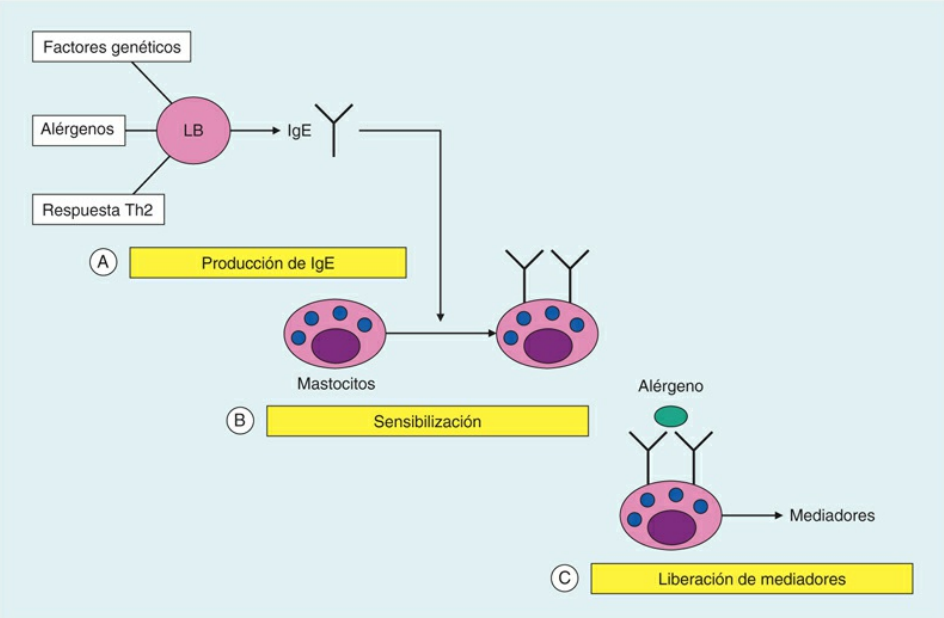


FIGURA 13-2 Reacción de hipersensibilidad de tipo I.

Este perfil temporal de secreción de mediadores explica el carácter bifásico de las reacciones de tipo I. Así, a los pocos minutos de la exposición al alérgeno aparece una *reacción inmediata* caracterizada por vasodilatación, edema y constricción del músculo liso. Posteriormente, aparece una *respuesta de fase tardía,* que comienza a las 3-4 h y persiste hasta 24-48 h. Esta es una auténtica reacción inflamatoria inducida por los mismos mediadores y por los leucocitos (neutrófilos y eosinófilos) atraídos al foco.

Consecuencias y manifestaciones

El perfil clínico de las respuestas anafilácticas se expresa en forma de paroxismos que surgen cuando el paciente, previamente sensibilizado, establece de nuevo contacto con el antígeno (alérgeno). Las manifestaciones son diferentes en la respuesta local y general (anafilaxia).

Respuesta local

Si el antígeno accede por uno de los conductos naturales y solo establece contacto con las mucosas, la reacción es localizada y, por tanto, también lo son sus manifestaciones. El caso más característico es el de los antígenos inhalados (p. ej., polen). La actuación sobre la mucosa nasal desencadena

crisis de rinitis alérgica o «fiebre del heno», con estornudos y abundante rinorrea por el edema de la mucosa y la hipersecreción de moco. La respuesta de la mucosa bronquial a alérgenos da lugar a crisis de asma bronquial alérgica que cursan con disnea, ya que disminuye el calibre bronquial por la contracción del músculo liso, el edema de la mucosa y el aumento de la secreción de moco (v. cap. 17).

Anafilaxia

En estos casos, el antígeno suele penetrar por vía parenteral (p. ej., al inyectar un antibiótico o sufrir la picadura de una abeja), de tal forma que tiene acceso rápido a todos los tejidos. Las manifestaciones afectan a múltiples tejidos como la piel (aparece urticaria y angioedema), el aparato respiratorio (con broncoespasmo y/o edema laríngeo), el aparato digestivo (náuseas, vómitos) y el sistema circulatorio (insuficiencia circulatoria aguda por dilatación y aumento de la permeabilidad de los pequeños vasos; v. cap. 32).

La reacción de hipersensibilidad de tipo I cursa con eosinofilia sanguínea y también son abundantes los eosinófilos en los focos que pueden incorporarse a las secreciones (p. ej., al esputo).

Exploración

En las enfermedades producidas por reacción de hipersensibilidad de tipo I, las pruebas complementarias pueden aportar dos tipos de datos.

Identificación del antígeno causal

Puede conseguirse mediante técnicas *in vivo* o *in vitro:*

- **Intradermorreacciones y epidermorreacciones.** Son técnicas *in vivo* que consisten en inyectar directamente o aplicar sobre la piel y luego puncionar *(prick test)* extractos de los productos sospechosos de contener el alérgeno (p. ej., polen, polvo de la casa). En este caso, la respuesta (enrojecimiento e infiltración) es rápida por tratarse de una reacción humoral.
- **Determinación de IgE específica frente a un alérgeno concreto.** Se realiza habitualmente mediante el *radioallergosorbent test* (RAST).

Demostración del mecanismo patogénico

Estas pruebas se basan en la determinación de los mediadores de la anafilaxia. Están indicadas en el diagnóstico sindrómico de anafilaxia cuando los datos clínicos son equívocos. Las más utilizadas son:

- **Determinación de metabolitos de la histamina.** La histamina se libera a los 5-10 min de la activación de los mastocitos y sus niveles plasmáticos descienden a los 30-60 min. Por ello, su determinación plasmática no es muy útil. Sin embargo, la determinación de su metabolito (N-metil-histamina) en orina de 24 h puede tener valor orientador.
- **Determinación de triptasa plasmática.** Debido a su cinética (elevación a los 60 min, permaneciendo elevada durante 6 h), la medida en plasma u orina tiene utilidad en el diagnóstico de anafilaxia.

Reacción de tipo II, citotóxica o citolítica

Mecanismos y causas

En este caso, los antígenos exógenos, localizados sobre superficies celulares o componentes extracelulares, desencadenan una respuesta a expensas de anticuerpos de tipo IgG y, más rara vez, IgM. La respuesta efectora es de dos formas: *citolítica* (activando el sistema del complemento) o *citotóxica* (opsonizando al antígeno que es fagocitado y destruido por las células del sistema mononuclear fagocítico).

Consecuencias y manifestaciones

El ejemplo más característico es el de las citopenias hemáticas (anemia, leucopenia y/o trombopenia) desencadenadas por anticuerpos dirigidos contra fármacos que se han fijado en la superficie de las células sanguíneas. En la figura 13-3 se indican los mecanismos principales de este tipo de reacción.

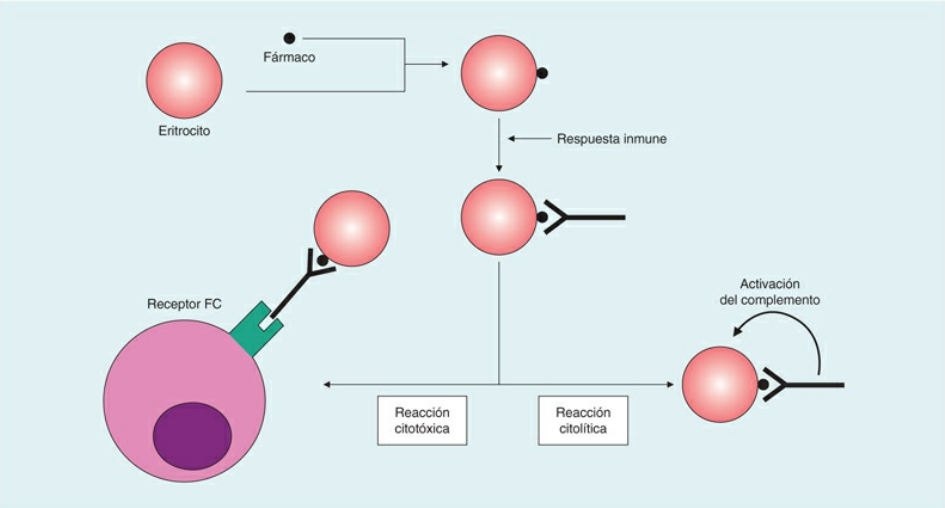


FIGURA 13-3 Patogenia de la reacción de hipersensibilidad de tipo II.

Exploración

Los anticuerpos fijados a las células sanguíneas pueden ser identificados por varios métodos. Uno de los más utilizados en el caso de los eritrocitos es el test de Coombs directo, que se describe con detalle en el capítulo 52.

Reacción de tipo III o mediada por inmunocomplejos

Mecanismos y causas

El elemento básico de este tipo de reacción es la acumulación de complejos antígeno-anticuerpo (inmunocomplejos). Los dos factores que pueden llevar al exceso de inmunocomplejos son un aumento en su producción y/o una disminución de su eliminación. Una vez depositados, los inmunocomplejos desencadenan efectos nocivos a través de la activación del sistema del complemento.

Formación de inmunocomplejos

Los inmunocomplejos implicados en la reacción de hipersensibilidad de tipo III están formados por inmunoglobulinas (habitualmente de tipo IgG) y antígenos exógenos (p. ej., fármacos, bacterias o virus). Los inmunocomplejos pueden formarse en las tres localizaciones que se detallan a continuación.

Constitución de los complejos en la región intersticial de los tejidos. Este es el mecanismo del fenómeno experimental conocido como reacción de Arthus.

El fenómeno de Arthus, descrito en 1903, se produce cuando se inmuniza inicialmente a un animal con un determinado antígeno y, posteriormente, este se inocula por intradérmica. La respuesta es una inflamación cutánea localizada que posteriormente sufre una necrosis.

En esta circunstancia, el antígeno que penetra en el tejido reacciona en el intersticio con los anticuerpos circulantes, por lo que aparece una lesión local.

***Formación de los complejos* in situ.** Otro mecanismo de formación local de inmunocomplejos es la fijación del antígeno a diversos tejidos antes de que se produzca la combinación con los anticuerpos.

Inmunocomplejos circulantes. En esta situación, la unión entre los antígenos y los anticuerpos tiene lugar en el torrente sanguíneo, circulando hasta depositarse en los vasos de varios tejidos. Las localizaciones habituales en las que se acumulan los inmunocomplejos son los glomérulos, las articulaciones y la piel.

Los factores que influyen en el depósito de los complejos inmunes son de varios tipos: *a)* el *tamaño de los inmunocomplejos* (los más importantes en la inducción de lesiones son los de tamaño mediano, que aparecen cuando la

concentración de antígenos y la de anticuerpos son equivalentes); *b)* las *características estructurales y fisiológicas de los órganos* (p. ej., el gran volumen del flujo glomerular y la abundancia de cargas negativas en la membrana basal del glomérulo), y *c)* las *modificaciones de la permeabilidad* endotelial producidas por los propios inmunocomplejos. Así, la activación inicial del complemento, a través de las sustancias anafilotóxicas (principalmente, histamina y serotonina), da lugar a una retracción de las células endoteliales, lo que permite el depósito de los inmunocomplejos en la membrana basal.

Eliminación de inmunocomplejos

Los complejos inmunes circulantes son inicialmente «fijados» a eritrocitos y posteriormente «aclarados» por el sistema monocito-macrófago. En ambos procesos es esencial la participación del sistema del complemento.

El fragmento del complemento que interviene es el C3b y su acción es fijar los complejos a los eritrocitos —que disponen de muchos receptores CRI para el C3b—. Los eritrocitos transportan los inmunocomplejos hasta el hígado y el bazo, en los que las células del sistema mononuclear fagocítico los captan sin que se destruyan los eritrocitos transportadores.

El fallo de esta actividad depuradora por diversos motivos (p. ej., sobrecarga del sistema cuando la formación de complejos es masiva o respuesta por anticuerpos de tipo IgA que no activan el complemento por la vía clásica) facilita el desarrollo de lesiones por inmunocomplejos.

Mecanismos efectores

Una vez depositados en los tejidos, los inmunocomplejos activan el sistema del complemento a través de la vía clásica, generando fragmentos solubles (C4a, C3a, C5a) que ocasionan la desgranulación de mastocitos, activan la agregación plaquetaria y ocasionan el reclutamiento de neutrófilos hacia la zona de depósito de inmunocomplejos. La liberación de productos de los mastocitos, las plaquetas y los neutrófilos ocasiona inflamación local (fig. 13-4).

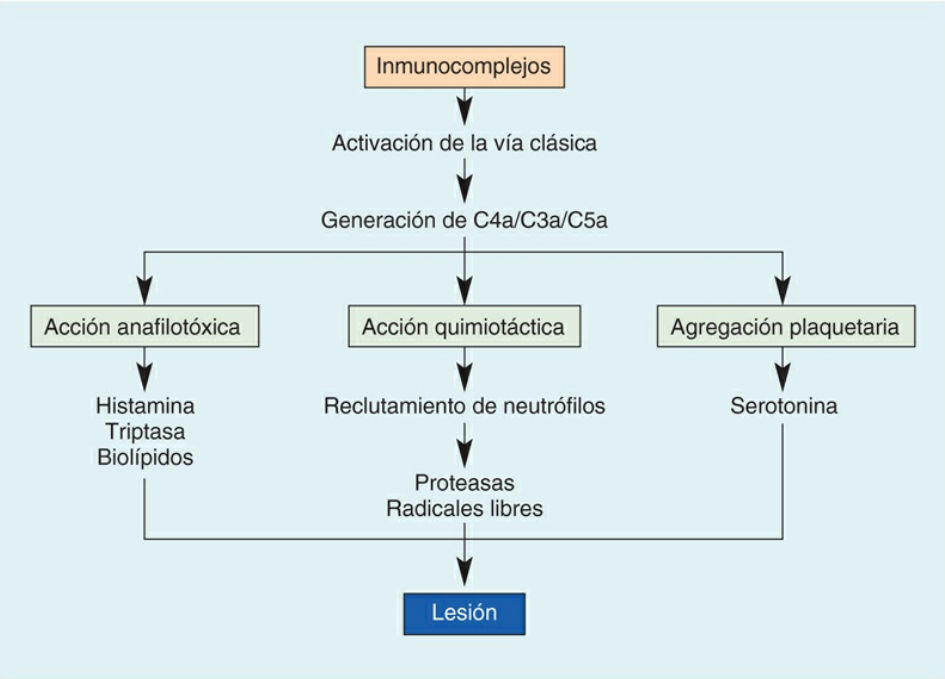


FIGURA 13-4 Patogenia de la reacción de hipersensibilidad de tipo III.

Consecuencias y manifestaciones

Son ejemplos de enfermedades por complejos inmunes las siguientes:

- **Por inmunocomplejos constituidos en los tejidos.** El ejemplo más característico es el de las neumonitis por hipersensibilidad (también conocidas como alveolitis alérgicas extrínsecas). En estas entidades, tiene lugar inicialmente una sensibilización a antígenos inhalados (p. ej., bacterias, hongos, heces de pájaros). La entrada ulterior de estos antígenos lleva a la formación de complejos inmunes en la región alveolointersticial, con activación del complemento y reclutamiento de células hacia el alvéolo.
- **Por complejos inmunes formados *in situ*.** Es el mecanismo de producción de algunas glomerulonefritis.
- **Por depósito de inmunocomplejos circulantes en los vasos.** El ejemplo clásico es la «enfermedad del suero» (actualmente excepcional), que se producía al administrar sueros antiinfecciosos. Al cabo de unos días y coincidiendo con la formación de los inmunocomplejos, aparecía un cuadro clínico caracterizado por fiebre, artritis y glomerulonefritis (v. fig. e13-3).

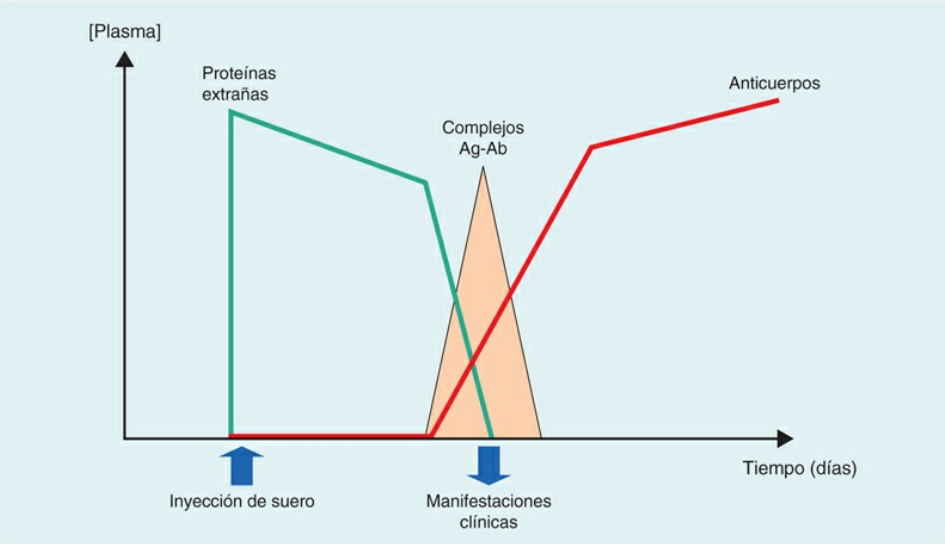


FIGURA E13-3 Esquema de la enfermedad del suero.

Otras enfermedades por hipersensibilidad mediadas por complejos inmunes son las glomerulonefritis postinfecciosas (p. ej., postestreptocócica), la panarteritis nudosa asociada a virus B de la hepatitis o las vasculitis por hipersensibilidad. La púrpura de Schönlein-Henoch, una forma de vasculitis por hipersensibilidad, es una forma prototípica de lesión por inmunocomplejos circulantes en la que se afectan la piel (púrpura palpable), los vasos sinoviales (artritis) y los glomérulos (microhematuria).

Exploración

El dato clave es la determinación de complejos inmunes en la sangre y/o en los tejidos. No obstante, los datos de estas pruebas deben ser interpretados de acuerdo con la clínica, ya que la existencia de inmunocomplejos es parte de la respuesta inmune normal.

Inmunocomplejos circulantes. Existen múltiples técnicas que permiten su identificación (p. ej., precipitación con polietilenglicol, fijación a C1q, unión a células Raji o unión a proteína A estafilocócica). Estas técnicas se basan en la capacidad de los inmunocomplejos para unirse a complemento, a proteínas bacterianas o a receptores FC celulares.

Inmunocomplejos en los tejidos. La presencia de complejos inmunes en biopsias de órganos lesionados puede ser comprobada con el microscopio electrónico y la de sus componentes —antígenos, anticuerpos y complemento ligado a ellos— mediante el microscopio de fluorescencia, al emplear marcadores específicos marcados con sustancias fluorescentes.

Reacción de tipo IV, ligada a la presencia de células, o tardía

Mecanismos y causas

En este tipo de reacción de hipersensibilidad, el antígeno exógeno desencadena una respuesta mediada por linfocitos T que ocasiona *lesión* de los tejidos. Por ello, esta reacción se diferencia de la respuesta celular «normal», ya que esta cursa sin lesiones (v. cap. 10).

Consecuencias y manifestaciones

Son ejemplos de reacciones por hipersensibilidad celular diversas situaciones clínicas (tabla 13-4):

Tabla 13-4

Tipos de reacciones de hipersensibilidad celular

Tipo	Tiempo de aparición	Ejemplo
Reacción de Jones-Mote	24 h	Vacunación antirrábica
Reacción tuberculínica	48-72 h	Control inicial de tuberculosis
Reacción de contacto	48-72 h	Dermatitis por contacto
Reacción granulomatosa	14 días	Micobacterias/hongos

- **Reacción de Jones-Mote.** Se caracteriza por un infiltrado basofílico en respuesta a antígenos solubles.
- **Reacción tuberculínica.** Tanto en los sujetos inmunocompetentes como en los inmunodeprimidos, la entrada del bacilo de Koch por vía respiratoria desencadena la formación de linfocitos T citotóxicos. Estos son capaces de frenar inicialmente la progresión de la infección, ocasionando necrosis tisular (reacción de hipersensibilidad). Los individuos inmunocompetentes desarrollan, además, una respuesta inmune celular, que controla la infección en los tejidos.
- **Reacción de contacto.** Es característica de las dermatitis por contacto inducidas por metales pesados (cromo, níquel), colorantes o productos vegetales. En estos casos, los agentes químicos mencionados actúan como haptenos y son presentados al sistema inmune a través de las células de Langerhans. Estas enfermedades se manifiestan como una lesión cutánea con eritema, edema y vesículas.
- **Reacción granulomatosa.** Aparece en la respuesta a micobacterias, micosis primarias (p. ej., histoplasmosis) y algunas parasitosis.

Exploración

Para comprobar si el individuo está sensibilizado a un antígeno y en condiciones de desarrollar una respuesta inmunológica celular a este, pueden realizarse estudios *in vivo* o *in vitro*.

Pruebas *in vivo*

Consisten en la inoculación intracutánea del antígeno purificado (p. ej., PPD en tuberculosis o histoplasmina en histoplasmosis) y evaluar a las 48-72 h la aparición de induración local.

Pruebas *in vitro*

Son más complejas de realizar y consisten en enfrentar a los linfocitos de individuos sensibilizados con células portadoras del antígeno. La respuesta es la lisis celular (respuesta citotóxica) o la proliferación y/o liberación de citocinas (respuesta colaboradora).

Autoevaluación

Preguntas

1. La deficiencia congénita de CD46 (MCP) se asocia a:
    a) Lupus eritematoso sistémico
    b) Glomerulonefritis
    c) Infecciones por bacterias del género *Neisseria*
    d) Síndrome hemolítico urémico atípico
    e) Angioedema hereditario
2. La alteración del TLR5 se asocia a:
    a) Infecciones por neumococos
    b) Infecciones por herpesvirus de tipo I
    c) Infecciones por *Legionella* spp.
    d) Infecciones recurrentes por hongos
    e) Síndrome autoinflamatorio
3. La presencia de eccema, trombocitopenia e inmunodeficiencia combinada caracteriza a:
    a) Síndrome de Di George
    b) Síndrome de Louis-Barr
    c) Síndrome de Wiskott-Aldrich
    d) Disgenesia reticular de De Vaal
    e) Enfermedad de Bruton
4. NO es causa de inmunodeficiencia combinada grave:
    a) Deficiencia de la cadena común γ de los receptores de IL-7 e IL-15
    b) Deficiencia de la cadena α de la IL-7
    c) Deficiencia de btk *(Bruton tirosine kinase)*
    d) Deficiencia de los genes RAG-1 y RAG-2
    e) Deficiencia de adenosina desaminasa (ADA)
5. La alteración de ICOS (coestimulador inducible del linfocito T) es una de las causas de:
    a) Inmunodeficiencia combinada grave
    b) Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X

c) Inmunodeficiencia variable común
d) Ninguna de las anteriores
e) Cualquiera de las anteriores

6. No es una característica común de los alérgenos:
   a) Carácter timodependiente
   b) Bajo peso molecular
   c) Estabilidad estructural
   d) Glucosilación
   e) Liposolubilidad
7. No es una acción característica de la histamina:
   a) Retracción de las células endoteliales
   b) Estimulación de la liberación de óxido nítrico
   c) Prurito
   d) Vasodilatación
   e) Dilatación del músculo liso bronquial
8. La medida de triptasa en sangre u orina es útil en el diagnóstico sindrómico de las reacciones de hipersensibilidad de tipo:
   a) I
   b) II
   c) III
   d) IV
   e) V
9. Las manifestaciones de las reacciones de hipersensibilidad de tipo III (mediadas por inmunocomplejos) afectan a:
   a) Piel
   b) Articulaciones
   c) Riñón
   d) Todos los anteriores
   e) Ninguno de los anteriores
10. ¿En qué tipo de reacción de hipersensibilidad es característica la participación de los mastocitos?
    a) Reacción de Jones-Mote
    b) Reacción de tipo tuberculínico
    c) Lesión por contacto
    d) Reacción de tipo granulomatoso
    e) En ninguno de los anteriores

Respuestas

1. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: el *defecto de los reguladores de membrana* del complemento se asocia a diferentes síndromes: CD46 (MCP) a un síndrome hemolítico urémico atípico, CD55 al síndrome CHAPEL (enteropatía proteinorreica con

hipercoagulabilidad) y CD59 a un cuadro de anemia hemolítica y polineuropatía.

2. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: la deficiencia de TLR5 (receptor de flagelina) se asocia a infecciones por *Legionella* spp. y cistitis de repetición.

3. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: el síndrome de Wiskott-Aldrich deriva de una alteración proteica característica (*Wiskott-Aldrich syndrome protein* [WASP]), cuyas consecuencias son eccema, trombocitopenia e inmunodeficiencia combinada.

4. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: en la serie T se han descrito varios defectos (p. ej., cadena γ común de varios receptores de citocinas, cadena α del receptor de IL-7) que, junto con otros defectos (alteración de la recombinación de receptores, deficiencia de ADA), ocasionan un cuadro clínico común denominado inmunodeficiencia combinada grave. La deficiencia de btk ocasiona inmunodeficiencia humoral.

5. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: la inmunodeficiencia variable común es un síndrome complejo caracterizado por la hipogammaglobulinemia global y la falta de respuesta humoral a antígenos, en presencia de un número de linfocitos B normales. Entre otros defectos asociados a este síndrome se encuentra la mutación del gen *ICOS* (coestimulador inducible del linfocito T), necesario para la generación de linfocitos T cooperadores foliculares.

6. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: aunque teóricamente múltiples antígenos T-dependientes pueden desencadenar una respuesta de tipo I, en la práctica los alérgenos son bastante limitados: fármacos, venenos de insectos, alimentos (mariscos, frutos secos), pólenes o ácaros del polvo de casa. Desde un punto de vista químico, habitualmente son sustancias de bajo peso molecular, estables, glucosiladas e hidrosolubles.

7. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: los efectos de la histamina en las fases iniciales de la inflamación son: 1) retracción endotelial, que lleva a un aumento de la permeabilidad vascular y a la aparición de edema; 2) estímulo de la síntesis de sustancias vasodilatadoras (p. ej., óxido nítrico y prostaciclina) por las células endoteliales; 3) prurito por estimulación de las terminaciones nerviosas, y 4) constricción del músculo liso extravascular (bronquial o intestinal).

8. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: en las enfermedades producidas por reacción de hipersensibilidad de tipo I, las pruebas complementarias pueden demostrar el mecanismo patogénico. Debido a su cinética (elevación a los 60 min, permaneciendo elevada durante 6 h), la medida en plasma u orina de triptasa tiene utilidad en el diagnóstico de anafilaxia.

9. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: las localizaciones habituales en las que se acumulan los inmunocomplejos son los glomérulos, las articulaciones y la piel.

10. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: la activación de los linfocitos T que lleva a respuestas de hipersensibilidad de tipo IV puede expresarse por cuatro patrones diferentes: 1) reacción de Jones-Mote, en la que colaboran los mastocitos; 2) reacción tuberculínica, con infiltración de linfocitos y macrófagos; 3) lesión por contacto, en formas cutáneas, y 4) reacción granulomatosa.

---

[1] Se recomienda al lector la lectura previa del recuerdo anatómico y fisiológico de los capítulos 14 y 54, además de los capítulos previos del bloque 1.

CAPÍTULO 14

Mecanismos inmunológicos de la enfermedad (III)

Tolerancia y autoinmunidad

Concluimos en este capítulo el estudio de los mecanismos inmunológicos de la enfermedad con la descripción de la autoinmunidad y las enfermedades autoinmunes. En este grupo de entidades se altera una de las propiedades fundamentales de la respuesta inmune: la discriminación de lo propio y de lo extraño. Como es habitual, en la primera parte de este capítulo se describen varios aspectos fisiológicos básicos; en concreto, los conceptos de tolerancia y autotolerancia a antígenos propios.

En capítulos posteriores de este manual se estudiarán otros aspectos inmunológicos de la enfermedad; en concreto, la participación de la respuesta inmune en las neoplasias (v. cap. 15) o los trastornos proliferativos de las células inmunes (v. cap. 54).

Tolerancia a los antígenos propios

Un elemento esencial del sistema inmune es la presencia de receptores específicos para el antígeno en las células inmunocompetentes (linfocitos B y T). Hasta hace unos años existían dos hipótesis para explicar esta especificidad: la teoría «instructiva», según la cual los antígenos serían los encargados de «moldear» sus propios receptores, y la teoría «selectiva», en la que los receptores específicos estarían preformados y el antígeno elegiría el más adecuado. Aunque muchos datos experimentales sugerían que la teoría selectiva era la correcta, una crítica esencial era que, debido al gran número de antígenos, prácticamente todo el genoma debería estar dedicado a la síntesis de receptores antigénicos. En la actualidad, y debido a los estudios de Tonegawa que explicaban razonablemente cómo era posible la generación de un elevado número de receptores específicos mediante un limitado número de genes (fragmentos génicos), se ha confirmado la teoría selectiva.

En el siguiente apartado revisaremos los mecanismos de generación de receptores antigénicos específicos y sus consecuencias, tanto beneficiosas como perjudiciales.

Generación de receptores antigénicos específicos

Existen múltiples tipos diferentes de receptores antigénicos (p. ej., se calcula que existen más de 10^{16} tipos de receptores para el antígeno de las células T [TCR] α/β y aproximadamente 10^{11} tipos de inmunoglobulinas de superficie). Para conseguir esta diversidad con un número relativamente pequeño de genes, se precisan varios mecanismos complementarios que se detallan a continuación (tabla 14-1).

Tabla 14-1

Diversidad de los receptores antigénicos*

	TCR-II (α/β)		*TCR-I (γ/δ)*		*sIg*	
	α	β	γ	δ	H	κ
Segmentos V	75	25	7	10	250-1.000	250
Segmentos D	—	2	—	2	12	—
Segmentos J	50	12	2	2	4	4
Fenómenos de la unión	Frecuentes		Muy frecuentes		Menos frecuentes	
Posibilidades	~10^{16}		~10^{18}		~10^{11}	

* Datos obtenidos en ratones. En humanos los datos son similares, aunque difiere el número de segmentos

de cada tipo.

Multiplicidad de segmentos génicos. Los genes que codifican los dos tipos de TCR y las inmunoglobulinas (receptores para el antígeno de las células B) poseen una estructura diferente en las células linfoides maduras y en las células linfoides progenitoras (o en células no linfoides).

En las células no linfoides y en las células linfoides progenitoras, la configuración de los genes que codifican cada una de las cadenas de los receptores para el antígeno se denomina *germinal* y está constituida por múltiples segmentos agrupados en dos o tres regiones (segmentos V [variables], segmentos J [*joining* o unión] y segmentos D [diversidad]) y un número limitado de segmentos en la región C (constantes).

En humanos, los locus que codifican la cadena β del TCR-II y la cadena γ del TCR-I se encuentran en el cromosoma 7, los que codifican la cadena α del TCR-II y la cadena δ del TCR-I se localizan en el cromosoma 14, el que codifica la cadena pesada de las inmunoglobulinas (H) está en el cromosoma 14, el que codifica la cadena ligera κ de las inmunoglobulinas se sitúa en el cromosoma 2 y el que codifica la cadena ligera λ de las inmunoglobulinas se localiza en el cromosoma 22. A modo de ejemplo, en la figura e14-1 se representa esquemáticamente la estructura del locus H.

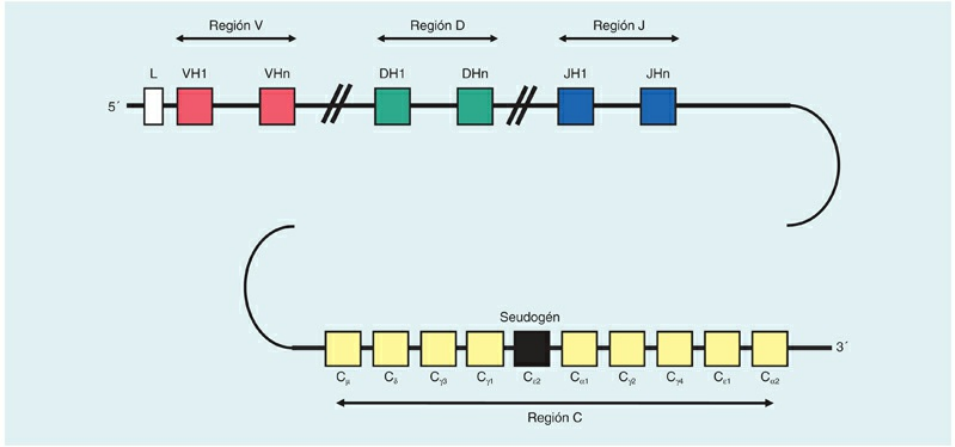


FIGURA E14-1 Estructura «germinal» del locus H.

Las células no hematopoyéticas normales no reordenan estos segmentos génicos y permanecen en estructura germinal a lo largo del ciclo vital.

Reordenamiento génico. Las células linfoides normales (y las de algunas neoplasias hematopoyéticas), durante su maduración en los órganos linfoides primarios, reordenan estos segmentos génicos al azar, de tal forma que se produce la unión de un determinado segmento V con un segmento J y un segmento D (en el caso de que exista). Este proceso de reordenamiento presenta varias características: *a) está mediado por complejos enzimáticos específicos* (recombinasa o complejo recombinásico), que son tipo-específicos, actúan en células inmaduras (v. cap. 54) y reconocen secuencias que flanquean las regiones 3′ y 5′ de los diferentes segmentos; estas secuencias

están formadas por heptámeros y nonámeros conservados y complementarios, separados por 12 o 23 pares de bases no conservadas; el complejo recombinásico reconoce estas secuencias al promover la unión de un fragmento que posea una separación de 12 pb con otro que posea una separación de 23 pb (regla 12-23); en la figura e14-2 se esquematiza este proceso; *b)* una vez que actúa el complejo recombinásico se produce la *escisión*, habitualmente por deleción, *del ADN situado entre ambos fragmentos*, y *c)* en el individuo normal, *la recombinación sigue un proceso jerárquico*. Por ejemplo, en lo que respecta a las cadenas de los TCR, inicialmente se produce un reordenamiento de las cadenas γ y δ. Si los reordenamientos son productivos (es decir, las células son viables), las células expresarán TCR de tipo I, inhibiéndose el reordenamiento de las cadenas del receptor α/β. Si, por el contrario, los reordenamientos no son productivos, se iniciará el reordenamiento de una cadena β de forma secuencial. Inicialmente se une un fragmento Dβ con un fragmento Jβ. Si el reordenamiento es productivo, se asociará un fragmento Vβ que dará lugar a la transcripción de ácido ribonucleico mensajero (ARNm), con posterior eliminación de intrones y asociación del fragmento reordenado con un fragmento C ($C_{\beta 1}$ o $C_{\beta 2}$). La transcripción de la cadena β llevará a la inhibición del reordenamiento del locus TCRβ del otro cromosoma y al estímulo del reordenamiento de una cadena α. Evidentemente, este proceso descrito es una simplificación de lo que acontece en la realidad, pero permite ejemplificar la jerarquía cronológica de los procesos de reordenamiento.

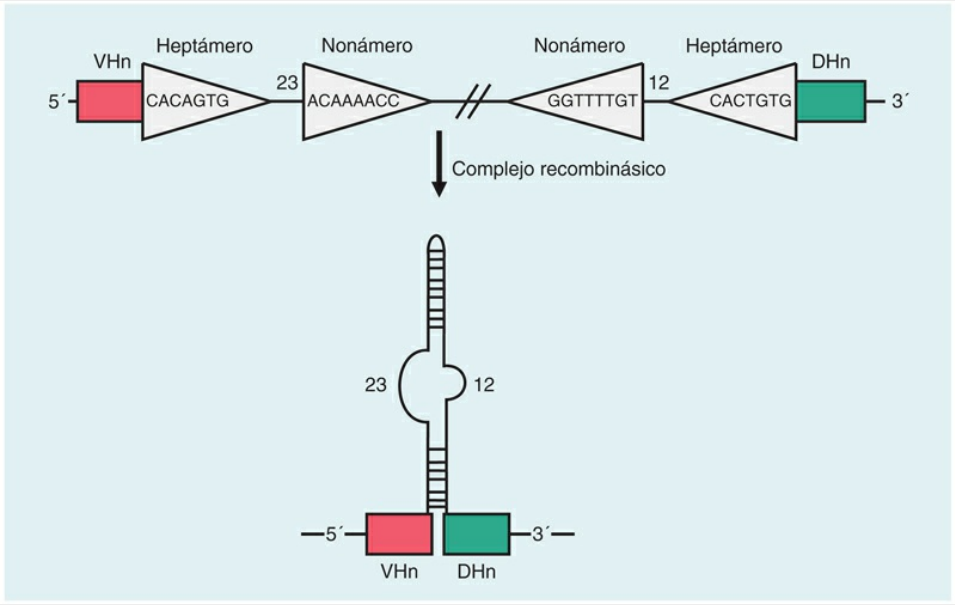


FIGURA E14-2 Actuación del complejo recombinásico y regla 12-23.

Fenómenos de la unión. En la zona en la que se produce la asociación entre los diversos segmentos variables (V, D y J), se pueden producir tres fenómenos que incrementan la diversidad estructural de los receptores

antigénicos: *a)* adición al azar de nucleótidos mediante la enzima desoxirribonucleotidil transferasa terminal (TdT), formando la denominada región N; *b)* deleción de uno o varios nucleótidos, y *c)* lecturas alternativas de los segmentos D.

Un hecho esencial a destacar en este momento es que la recombinación de segmentos génicos tiene lugar de forma aleatoria y, por lo tanto, no solo se generan linfocitos que reconocen a antígenos extraños, sino que también aparecen linfocitos B y T que reconocen a antígenos propios (linfocitos autorreactivos). Sin embargo, un hecho obvio es que en el individuo normal, la respuesta inmunológica no está dirigida frente a «lo propio», sino enfocada hacia «lo extraño». Los mecanismos que permiten la ausencia de respuesta inmunológica frente a un antígeno determinan la *tolerancia inmune* y, en el caso concreto de la ausencia de respuesta a antígenos propios, la denominada *autotolerancia.*

Mecanismos de autotolerancia

La tolerancia a los antígenos propios se establece por varios mecanismos complementarios que serán revisados a continuación (fig. 14-1).

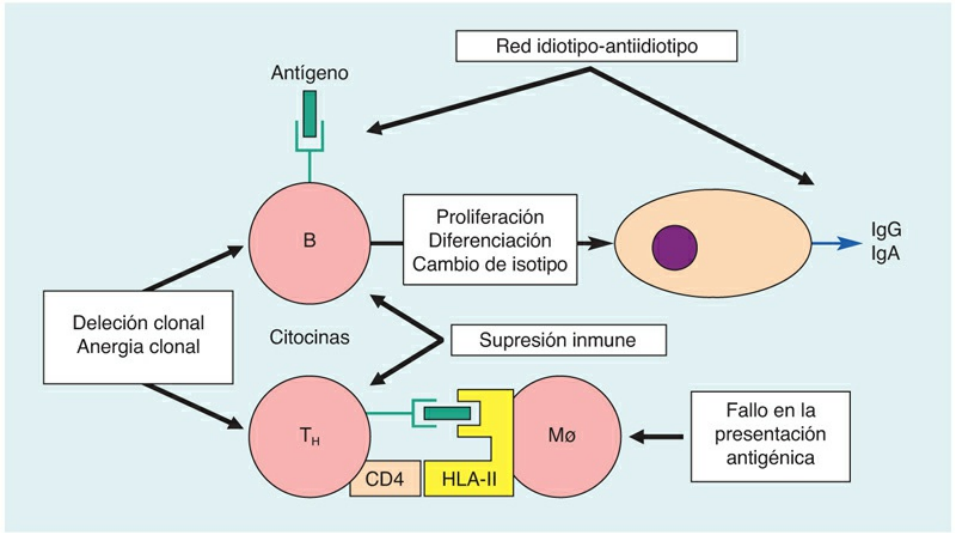


FIGURA 14-1 Mecanismos de tolerancia a lo propio.

Deleción clonal

Se entiende por deleción clonal la destrucción de linfocitos T o B autorreactivos en los órganos linfoides primarios (timo y médula ósea). Este proceso, postulado inicialmente por Burnet y Lederberg, ha sido demostrado inequívocamente de forma experimental. Presenta varias características de interés:

- Es específico, en el sentido de que la deleción afecta selectivamente a los linfocitos autorreactivos.
- Se establece en los primeros estadios del desarrollo, lo que ha sido demostrado experimentalmente.
- Es más efectivo sobre los linfocitos T que sobre los linfocitos B, hecho que posee un significado teleológico claro, ya que, si no existen linfocitos T, a pesar de que existan linfocitos B autorreactivos no se produce la respuesta timodependiente.

El mecanismo de deleción clonal de los linfocitos T está bastante bien caracterizado en el timo. Inicialmente tiene lugar una selección positiva que se ejerce sobre los timocitos que expresan TCR y son «doblemente positivos» (TCR[+], CD4[+], CD8[+]), es decir, expresan CD4 y CD8. Esta selección positiva permite el rescate de la apoptosis de aquellos linfocitos capaces de reconocer epítopos en el contexto de una restricción por HLA. Posteriormente, tiene lugar la selección negativa de timocitos CD4 o CD8, mediada por la interacción con las células del estroma que expresan algunos autoantígenos dominantes, produciéndose la muerte por apoptosis de linfocitos autorreactivos (v. cap. 54). En este proceso de expresión por las células epiteliales tímicas de antígenos restringido a tejidos periféricos, desempeña un papel fundamental la proteína AIRE *(autoimmune regulator).*

El proceso de selección negativa de los linfocitos B en la médula ósea, aunque peor caracterizado desde el punto de vista cronológico, está perfectamente demostrado. A pesar de que en algunos casos también está mediado por la apoptosis, también interviene un mecanismo diferente denominado *reedición receptorial* (v. cap. 54). Debemos destacar que los linfocitos B1 no sufren procesos de deleción clonal.

La deleción clonal es un mecanismo muy importante en el mantenimiento de la tolerancia inmune, aunque, evidentemente, no es el único implicado, ya que en individuos sanos se ha demostrado claramente la presencia de linfocitos B y T autorreactivos en la sangre periférica.

Anergia clonal

Se denomina *anergia clonal* a la presencia de linfocitos B o T con potencial autorreactivo, pero que en condiciones normales no responden al antígeno. Los mecanismos por los que se establece la anergia clonal son diversos. Señalaremos brevemente algunos de los mejor caracterizados:

- Una de las hipótesis de mayor tradición en la inmunidad actual es la de la «doble señal» según la cual, para que tenga lugar la activación linfocitaria, es precisa una doble información. Por un lado, el contacto antígeno-receptor antigénico y, por otro lado, una «segunda señal» (contacto intercelular, principalmente CD28-B7 o producción de

citocinas). En presencia de la doble señal se produciría la activación, mientras que, si solo se produce el contacto con una de las señales, se produciría anergia clonal (mediada por tirosina fosfatasas y por la ubiquitinación de los TCR que los dirigen hacia su degradación en proteosomas).

- Un mecanismo importante en la anergia clonal es la expresión de receptores linfocitarios inhibidores *(check point).* Los dos principales son CTLA-4 y PD-1. La molécula CTLA-4 también se une a B-7, pero en lugar de ocasionar una activación linfocitaria induce su inhibición por dos mecanismos complementarios: *a)* activación de fosfatasas que inactivan la señalización del TCR, y *b)* reducción de la disponibilidad de B7 (v. fig. e14-3). La molécula PD-1 *(programmed death 1)* se une a receptores de las células presentadoras de antígenos (PD-L1 y PD-L2) promoviendo la inactivación linfocitaria. Aunque CTLA-4 y PD-1 son receptores inhibidores de la misma familia, sus funciones no se solapan: el CTLA-4 es más importante para controlar la activación inicial de los linfocitos T CD4, mientras que el PD-1 es esencial para terminar las respuestas periféricas de los linfocitos CD8 citotóxicos.
- Otro mecanismo que contribuye a la anergia clonal es la inhibición de la expresión de receptores (aborto clonal). La demostración clásica de este fenómeno se realizó incubando linfocitos B maduros y linfocitos B neonatales con anticuerpos antiinmunoglobulina. En el primer caso, tenía lugar una endocitosis de las inmunoglobulinas, pero a las 24 h se producía una nueva expresión. Sin embargo, la exposición de los linfocitos neonatales llevaba a una regulación receptorial negativa definitiva, aunque sin muerte celular.

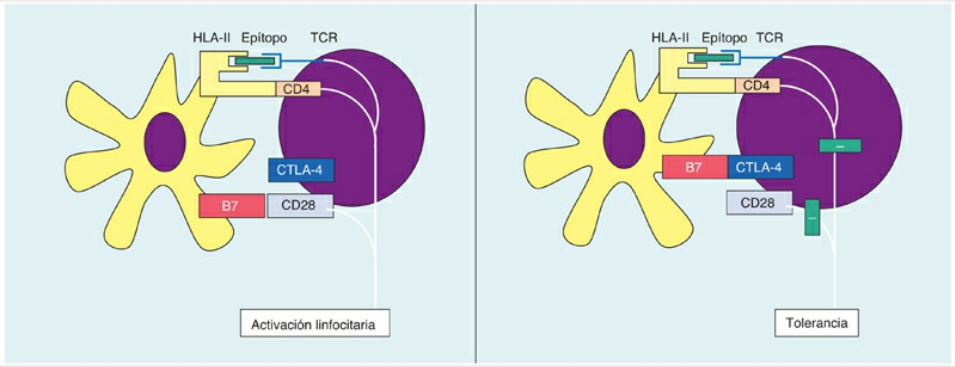


FIGURA E14-3 Papel del CTLA-4 en la tolerancia inmune.

También parece bien aclarado que no todos los linfocitos (T o B) autorreactivos son anérgicos, ya que en condiciones adecuadas pueden ser estimulados. Sin embargo, en el individuo sano, la presencia de una adecuada supresión inmune y el fallo en la presentación de determinados antígenos condiciona una escasa activación de los linfocitos anergizados centralmente.

Supresión inmunológica

Aunque el concepto de supresión inmune, es decir, la capacidad de bloquear funcionalmente la actividad linfocitaria, ha sido confirmado de forma experimental, únicamente en los últimos años se ha clarificado la existencia de «linfocitos supresores», denominados en la actualidad linfocitos T reguladores (Treg).

Los linfocitos Treg se caracterizan fenotípicamente por la expresión de CD4, CD25 (cadena α del receptor de IL-2), CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4) o CD152 y el factor de transcripción $FoxP_3$ (v. fig. e14-4). La generación de los linfocitos Treg tiene lugar en el timo (Treg naturales) y en los órganos linfoides secundarios. La generación y el mantenimiento de esta estirpe linfocitaria dependen de la producción de IL-2 y factor de crecimiento transformante (TGF-β). Como en cualquier respuesta inmunológica, la respuesta supresora consta de una fase de reconocimiento y una fase efectora.

La fase de reconocimiento, que se ejerce a través del receptor $\alpha\beta$, requiere un menor número de células presentadoras de antígenos (CPA) que en la respuesta inductora/colaboradora, y la célula presentadora más eficaz es el macrófago. Además, los macrófagos eficaces como CPA en la supresión se caracterizan operativamente por su sensibilidad a la ciclofosfamida y a la luz ultravioleta.

Los factores efectores fundamentales en la supresión inmune son las citocinas supresoras (IL-10 y TGF-β) y la inhibición de las CPA para estimular a los linfocitos B. Los principales efectos de las citocinas supresoras se indican en la figura 14-2. La inhibición de las células presentadoras de antígenos tiene lugar por la expresión de CTLA-4 que, al unirse a la molécula B7 de estas, impide la adecuada coestimulación a través de la molécula CD28 (v. cap. 12).

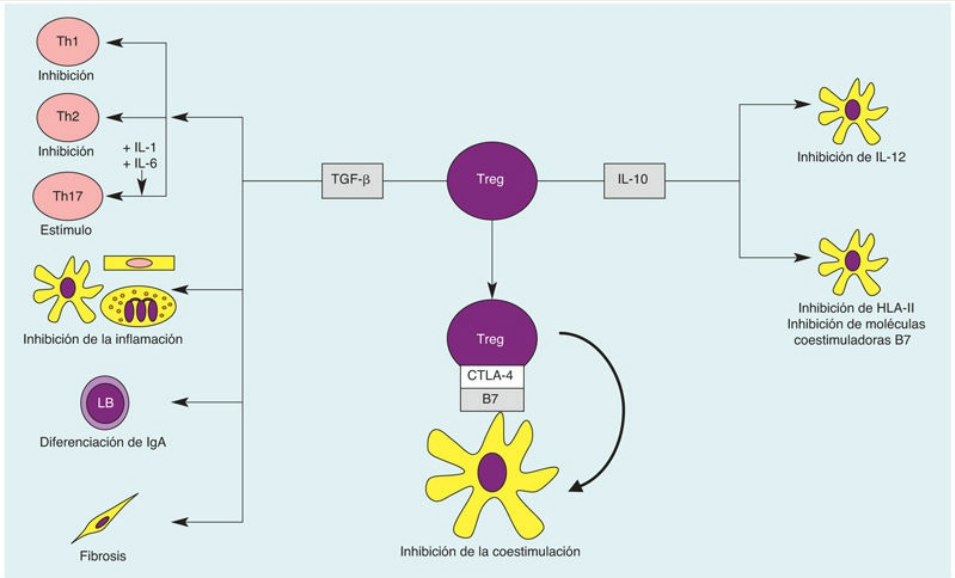


FIGURA 14-2 Acciones de los linfocitos T reguladores.

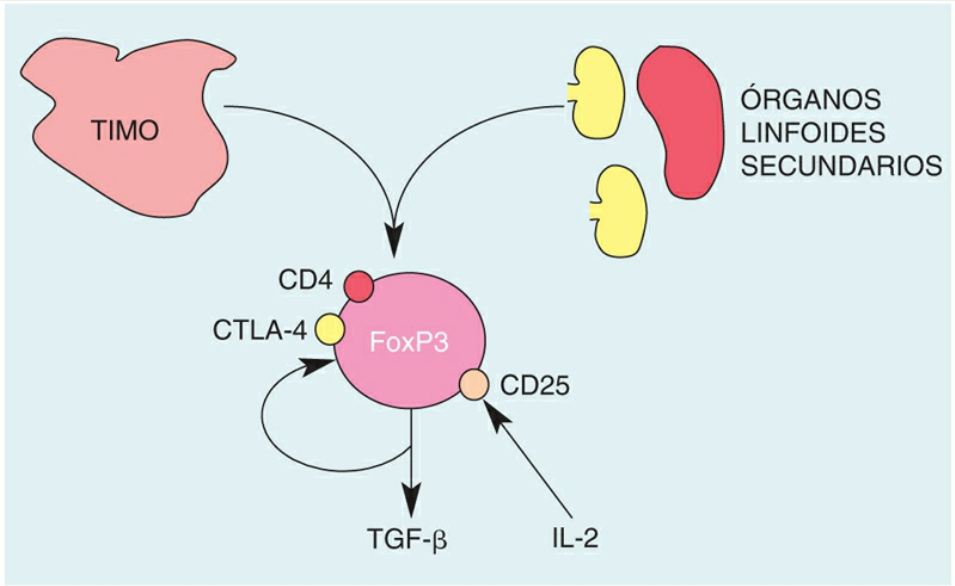


FIGURA E14-4 Características de los linfocitos T reguladores.

Fallo en la presentación antigénica

Por los datos señalados en los apartados anteriores, podría suponerse que debido a los mecanismos de tolerancia (deleción y anergia clonal) y por la supresión inmune no existirían fenómenos autoinmunitarios. Esta apreciación es claramente falsa, ya que existe la evidencia experimental de que en el individuo sano persisten clones de linfocitos autorreactivos capaces, en condiciones adecuadas de presentación antigénica, de activarse. Como se ha indicado en el capítulo 12, la presentación de los antígenos a los linfocitos T está restringida por el sistema mayor de histocompatibilidad. Un aspecto importante que debemos recordar en este contexto es que la expresión en condiciones basales de HLA de clase II es muy restringida (linfocitos B, células dendríticas, macrófagos), por lo que, aunque existan antígenos en un tejido, en el individuo sano estos no son presentados a los linfocitos T inductor/colaborador. Además, en determinados tejidos (p. ej., cámara anterior del ojo, testículo, sistema nervioso central), existe una situación inmunológicamente privilegiada debida a factores anatómicos (p. ej., barrera hematoencefálica en el sistema nervioso central), fisiológicos (baja temperatura en el testículo), o a la existencia de factores supresores (altos niveles de TGF-β en la cámara anterior del ojo).

Red idiotipo-antiidiotipo

Teniendo en cuenta los mecanismos mencionados, cabría esperarse que en el

individuo sano no debieran existir autoanticuerpos debido a todos estos mecanismos. Sin embargo, en personas sanas es posible detectar autoanticuerpos y, además, su título aumenta a medida que la edad es más avanzada. Una teoría inmunológica que explica adecuadamente este fenómeno es la red idiotipo-antiidiotipo enunciada, en su planteamiento original, por Niels Jerne. Los anticuerpos antiidiotipo son aquellos que se dirigen frente a epítopos de la región variable diferentes en un mismo individuo. Las células inmunológicas serían capaces de reconocer como «extraños» estos idiotipos, sintetizando anticuerpos frente a los mismos, fenómeno que se repetiría para los nuevos anticuerpos sintetizados. Así, se establecerá un equilibrio en el cual una parte del sistema inmune reaccionaría frente a la otra manteniendo un equilibrio dinámico.

Autoinmunidad

En términos simples, aunque probablemente reduccionistas, la autoinmunidad supone una rotura de la autotolerancia. En otros términos, la autoinmunidad implica el reconocimiento por el sistema inmune de estructuras propias y la reacción frente a ellas. La existencia de autoinmunidad no es, en sí misma, un fenómeno patológico. De hecho, la restricción mediante HLA o la red idiotipo-antiidiotipo son dos ejemplos claros de autoinmunidad «fisiológica». Sin embargo, en ocasiones, la respuesta autoinmune es capaz de ocasionar lesión de órganos y tejidos, generando enfermedad autoinmune. Estas lesiones, a su vez, pueden ser generalizadas (enfermedades autoinmunes sistémicas) o localizadas (enfermedades autoinmunes localizadas). Aunque existen ejemplos claramente establecidos de ambos tipos de enfermedades, lo más frecuente es que junto con un predominio de datos locales, más o menos acentuado, existan manifestaciones generalizadas. Existe, por lo tanto, una autoinmunidad fisiológica, diferente de la patológica que es la que vamos a considerar en este capítulo.

Mecanismos

Aparecen fenómenos —y enfermedades— autoinmunes cuando se alteran los mecanismos de autotolerancia indicados previamente (tabla 14-2).

Tabla 14-2

Mecanismos de autoinmunidad

Mecanismo	Ejemplo
Rotura de la deleción clonal	Síndrome poliendocrino autoinmune
Activación de linfocitos B1	Síndrome de Sjögren
Rotura de la anergia clonal	
• Aporte de la segunda señal	Administración de IL-2
• Activación de «abortos clonales»	Manifestaciones autoinmunes de la infección por virus de Epstein-Barr
Fallo en la supresión inmune	IPEX *(immune dysregulation polyendocrinopathy enteropathy)*
Alteración de la presentación antigénica	
• Reacción cruzada	Fiebre reumática
• Autopresentación antigénica	Tiroiditis autoinmune
• Rotura de santuarios	Oftalmía simpática
Alteración de la red idiotipo-antiidiotipo	Lupus eritematoso Anemia hemolítica autoinmune

Rotura de la deleción clonal

Algunos síndromes de inmunodeficiencia presentan un aumento de manifestaciones autoinmunes, lo que lleva a sospechar que, junto con el fallo en la generación de linfocitos reactivos frente a lo extraño, se produce una inadecuada deleción clonal. Por otro lado, la deficiencia de la proteína AIRE *(autoimmune regulator)* en las células epiteliales medulares (v. cap. 54) altera la selección negativa frente a antígenos expresados en las células endocrinas, desencadenando el denominado *síndrome poliglandular autoinmune.*

Activación de linfocitos B1

En modelos experimentales de patología autoinmune y en humanos con enfermedades autoinmunes clásicas (artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, tiroiditis de Hashimoto), se ha observado un aumento en el número de linfocitos B1. Teniendo en cuenta que estos linfocitos poseen una gran capacidad de generación de autoanticuerpos, podemos entender que la activación de esta estirpe linfocitaria pueda ser un mecanismo capaz de desencadenar respuestas autoinmunes.

Rotura de la anergia clonal

Un mecanismo demostrado de rotura de la anergia clonal es el ejercido por la administración de IL-2. Así, se han observado fenómenos de autoinmunidad tanto en animales de experimentación como en humanos sometidos a la administración terapéutica de IL-2. En este caso, la administración de IL-2 sería la «segunda señal» para que actuaran los linfocitos autorreactivos.

Los nuevos fármacos inhibidores del *check point* también se asocian a enfermedades autoinmunes.

La activación policlonal mediante virus (p. ej., virus de Epstein-Barr) sería otro de los mecanismos por los que los linfocitos B autorreactivos, en los que se ha producido un aborto clonal, son capaces de ser estimulados.

Fallo en la supresión inmune

El ejemplo característico, aunque excepcional, del fallo de linfocitos Treg tiene lugar en la *immune dysregulation polyendocrinopathy enteropathy* (IPEX), que se debe a mutaciones del gen FoxP3.

Alteraciones en la presentación antigénica

La aparición de una respuesta autoinmune por alteraciones en la presentación antigénica puede establecerse en tres niveles que veremos a continuación (fig. 14-3).

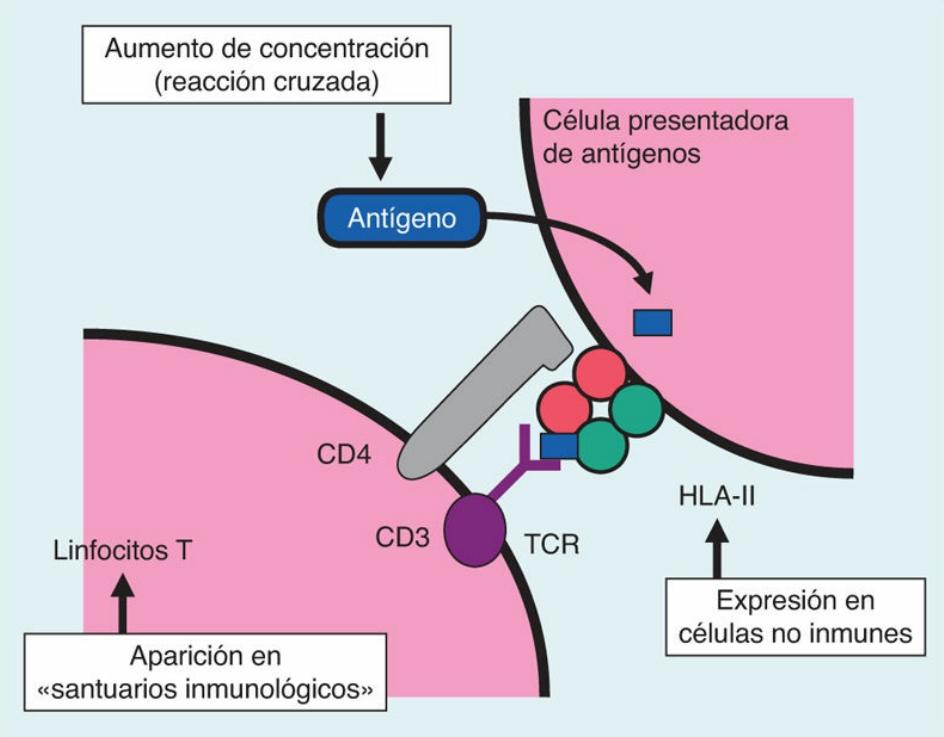


FIGURA 14-3 Alteraciones de la presentación antigénica que llevan a la autoinmunidad.

Modificación de los antígenos a los que se había establecido tolerancia de forma cualitativa o cuantitativa

Así, por ejemplo, está bien demostrado que la infección de un determinado tejido genera autoanticuerpos. Otro mecanismo es la modificación cuantitativa que se ejemplifica en la «respuesta cruzada».

Si una sustancia exógena (p. ej., antígenos de *Streptococcus* spp.) comparte antígenos con estructuras propias (mimetismo molecular), la respuesta inmune dirigida frente a los antígenos exógenos llevará a una lesión de estructuras propias (válvulas cardíacas). En este contexto, es necesario recordar que la concentración de un determinado antígeno es clave para inducir una respuesta inmune. Por ello, aunque en condiciones normales existe antígeno en las válvulas cardíacas, la baja concentración es incapaz de desencadenar la activación del sistema inmune.

Modificación de la expresión de HLA

En algunos tejidos que poseen autoantígenos dominantes, la expresión de HLA-II (p. ej., al ser sometidos a la acción de interferón γ [IFN-γ]) puede llevar a la autopresentación antigénica y, de esta forma, al inicio de una respuesta autoinmune.

Rotura de los «santuarios» inmunológicos

La agresión (por traumatismos o infecciones) de regiones privilegiadas inmunológicamente llevaría a la exposición de nuevos antígenos al sistema inmune.

Alteración en la red idiotipo-antiidiotipo

Un desequilibrio en la red idiotipo-antiidiotipo puede llevar a la autoinmunidad, como se ha demostrado en modelos murinos. También se ha comprobado que, en algunas enfermedades autoinmunes humanas (p. ej., lupus eritematoso sistémico, citopenias autoinmunes), existe una alteración de este sistema.

Causas

Las enfermedades autoinmunes aparecen con mayor frecuencia en determinados grupos de población. Obviamente, estos factores no se pueden considerar como causales, aunque sí como *agentes predisponentes.* A continuación, se detallan los principales.

Edad. El título de autoanticuerpos aumenta con la edad, lo que ha llevado a postular que este factor incide en la aparición de autoinmunidad.

Las razones que explicarían el aumento de fenómenos autoinmunes serían varios: *a)* mayor tiempo de exposición a agentes externos; *b)* acumulación de alteraciones genéticas, y *c)* disminución de la eficacia del sistema inmune para su autocontrol.

No obstante, las enfermedades autoinmunes tienen un «pico» de máxima incidencia en la edad media de la vida, y no en edades avanzadas, lo que cuestiona el papel de la edad en este tipo de enfermedades.

Sexo. En la práctica totalidad de las enfermedades autoinmunes existe un claro predominio femenino.

Este hecho ha sido explicado por factores hormonales, y cuenta con pruebas experimentales (p. ej., la administración de andrógenos retrasa la aparición de manifestaciones en cepas de ratones que desarrollan un lupus espontáneo). El papel de los estrógenos en la inducción de autoinmunidad no está aclarado totalmente, aunque al menos se han descrito dos posibles «conexiones»: *a)* aumentan la producción de IFN-γ y, de esta forma, la expresión de HLA de clase II, y *b)* activan linfocitos B1 con potencial autorreactivo.

Raza. Las enfermedades autoinmunes son más frecuentes en la raza negra.

Una atractiva hipótesis que explicaría este fenómeno ha sido postulada por Jacob, basándose en datos experimentales. Así, se ha observado una relación

inversa entre la capacidad de producción de factor de necrosis tumoral α (TNF-α) y el desarrollo de enfermedades autoinmunes. Teniendo en cuenta la elevada prevalencia del paludismo en África y su capacidad para desencadenar la producción de TNF-α con los posibles efectos letales de esta citocina, es posible que esta infección haya actuado generando una presión evolutiva que seleccionara a aquellos sujetos con una menor capacidad de producción de TNF-α y que, por lo tanto, estarían más predispuestos al desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Herencia. Las enfermedades autoinmunes tienden a acumularse familiarmente, lo que sugiere una participación genética. Uno de los factores más relacionados con este aspecto es la asociación de determinadas enfermedades autoinmunes con determinados tipos de antígenos de histocompatibilidad. Debemos insistir en que la presencia de un determinado tipo de HLA no condiciona la enfermedad, sino que únicamente predispone a ella. El mecanismo por el que la presencia de un determinado HLA predispone a la autoinmunidad puede ser múltiple:

- La influencia sobre los procesos de selección positiva y negativa en el timo.
- La respuesta cruzada entre epítopos bacterianos y de las proteínas HLA (p. ej., ciertas enterobacterias y HLA B-27).
- La estimulación específica de linfocitos T supresores (sobre todo, determinados HLA-DQ).
- La mayor o menor capacidad de presentación de péptidos a los receptores antigénicos.

A continuación se detallan los *factores desencadenantes* conocidos de autoinmunidad.

Agentes físicos. Así, la exposición a la luz ultravioleta es un clásico desencadenante de manifestaciones cutáneas en el lupus eritematoso.

Una posible explicación a este fenómeno es la lesión selectiva de las células presentadoras de antígenos capaces de estimular a los linfocitos Treg. También la apoptosis celular aumenta la exposición de autoantígenos.

Por otro lado, la presencia de traumatismos o cirugía de lugares inmunológicamente privilegiados puede llevar a respuestas autoinmunes (p. ej., oftalmía simpática, orquitis).

Agentes químicos. Un gran número de fármacos son capaces de desencadenar respuestas autoinmunes por varios mecanismos:

- Modificando la estructura inmunológica de antígenos propios (p. ej., α-metildopa).

- Desencadenando respuestas «fisiológicas» contra ellos que, de forma inevitable, lesionan las estructuras en las que se encuentran depositados (anemia hemolítica por penicilina).
- Modificando el equilibrio inmunológico y desencadenando de esta forma una respuesta sistémica (lupus inducido por fármacos).

Agentes biológicos. Ya se ha mencionado previamente el papel que pueden desempeñar ciertos epítopos bacterianos en la generación de una respuesta cruzada y en la modificación de antígenos propios. Un aspecto de gran interés es la posibilidad de que varias enfermedades autoinmunes en las que se desconoce el autoantígeno no sean sino respuestas atípicas provocadas frente a infecciones bacterianas lentas.

Por otro lado, los virus pueden generar enfermedades autoinmunes por varios mecanismos:

- Induciendo la producción de IFN-γ que, al inducir la expresión de HLA-II en células que habitualmente no lo hacen, llevaría a la autopresentación antigénica (p. ej., diabetes de tipo 1, tiroiditis).
- Alterando la red idiotipo-antiidiotipo.
- Activando policlonalmente linfocitos B anergizados.

Consecuencias de la autoinmunidad

Independientemente del mecanismo que pone en marcha la respuesta autoinmune, los mecanismos efectores de la autoinmunidad son muy estereotipados: la generación de autoanticuerpos y/o la generación de linfocitos T autorreactivos (citotóxicos o ayudadores). Una vez generados, la respuesta patológica se ejerce según los patrones clásicos de respuesta inmune no regulada, estudiados parcialmente en el capítulo anterior. Estos mecanismos son mencionados frecuentemente en este contexto como «reacciones de hipersensibilidad», lo que es incorrecto, ya que la hipersensibilidad es una reacción a antígenos *exógenos.*

Los mecanismos efectores de la inmunidad se detallan a continuación.

Mecanismo citotóxico-citolítico (tipo II). En varias enfermedades hematológicas (p. ej., anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombopénica idiopática), los autoanticuerpos van dirigidos contra epítopos de las *células circulantes,* condicionando, bien su destrucción directa, bien su captación y ulterior destrucción por las células del sistema mononuclear fagocítico. Otro ejemplo de enfermedad autoinmune es la generación de autoanticuerpos frente a epítopos de la membrana basal glomerular (enfermedad de Goodpasture).

Exceso de inmunocomplejos (tipo III). En el lupus eritematoso sistémico, la gran cantidad de autoanticuerpos y la relativa disponibilidad de antígeno llevan a la formación de inmunocomplejos que se depositan en diversos

tejidos (p. ej., riñón, articulación, piel, serosas) y allí ejercen su efecto activando el sistema del complemento.

Activación excesiva de linfocitos T colaboradores (tipo IV). La acción efectora de los linfocitos T colaboradores autorreactivos se produce fundamentalmente por la activación macrofágica a través de la producción de citocinas macrofágicas. Este mecanismo se ha demostrado en las tiroiditis autoinmunes y en la diabetes *mellitus* de tipo 1.

Mediada por anticuerpos frente a receptores celulares (tipo V). Los anticuerpos dirigidos frente a receptores de la membrana celular pueden tener un efecto estimulante o inhibidor. Un ejemplo característico de autoanticuerpos *estimulantes* son los que actúan sobre los receptores de la hormona TSH en las células de los folículos tiroideos. Estos autoanticuerpos estimulan su función y desencadenan una forma especial de hipertiroidismo, la enfermedad de Graves-Basedow (v. cap. 58). Otra situación más habitual es la generación de autoanticuerpos inhibidores de los receptores celulares. Un ejemplo característico es el de la *miastenia gravis,* en la que aparecen autoanticuerpos frente a los receptores de acetilcolina en la región postsináptica de la placa motora, dando lugar a debilidad muscular (v. cap. 80).

Mediada por células con actividad citotóxica dependiente de anticuerpos (tipo VI). La actividad citotóxica mediada por anticuerpos (ADCC) la ejercen todas las células con receptores para la porción FC de las inmunoglobulinas (macrófagos y células NK). Estas células se unen a otras reconocidas como «extrañas» al estar recubiertas de anticuerpos. Existen datos que sugieren el papel de este mecanismo en las tiroiditis autoinmunes.

Síndrome general de enfermedad autoinmune

Aunque la variabilidad clínica de las enfermedades autoinmunes es grande, es posible delimitar una serie de elementos comunes a todas ellas:

- La asociación familiar de casos.
- Un curso clínico subagudo.
- Un predominio en el sexo femenino y en la edad media de la vida.
- Las manifestaciones clínicas que pueden ser debidas a la afectación de un órgano (en el caso de las enfermedades organoespecíficas) y que habitualmente traducen hipofunción (excepcionalmente en el caso de la enfermedad de Graves-Basedow existe hiperfunción tiroidea) o afectan a varios sistemas (en el caso de las enfermedades no organoespecíficas), en tal caso los órganos que se lesionan principalmente son riñón, articulaciones, pulmón, piel y serosas.
- La infiltración tisular por células mononucleares en los tejidos afectados (linfocitos y macrófagos), especialmente si existe restricción en el empleo de genes de la región V.
- La asociación con determinados antígenos del sistema mayor de

histocompatibilidad (p. ej., HLA B-27 en la espondilitis anquilosante).

- La frecuente asociación de varias enfermedades autoinmunes en un mismo sujeto (p. ej., gastritis atrófica y enfermedad tiroidea autoinmune).

Todos los datos previos se consideran evidencias circunstanciales de enfermedad autoinmune, aunque no demuestran fehacientemente que esta sea la responsable. Para la demostración del carácter autoinmune de una determinada enfermedad, es preciso que a los datos anteriores se asocien varios tipos de pruebas directas o indirectas:

- Dentro de las *pruebas directas* se incluyen la transferencia de la enfermedad mediante anticuerpos o mediante linfocitos de los pacientes. En lo que respecta a la transferencia de la enfermedad mediante anticuerpos, existen ejemplos de transmisión maternofetal (*miastenia gravis*, enfermedad de Graves) y de transmisión a animales experimentales (pénfigo o *miastenia gravis*). Aunque es más complejo, en algunos animales singénicos (p. ej., ratones *Scid*, portadores de una inmunodeficiencia grave) se ha conseguido reproducir la enfermedad autoinmune mediante la transferencia de linfocitos (lupus eritematoso o tiroiditis autoinmune).
- Las *pruebas indirectas* que sustentan el carácter autoinmune de una enfermedad son de dos tipos. Un primer grupo consiste en la reproducción de la enfermedad autoinmune en modelos experimentales animales inducidos por el presunto autoantígeno (p. ej., uveítis, tiroiditis crónica) o en modelos genéticos (p. ej., lupus eritematoso, diabetes autoinmune). El segundo grupo consiste en el aislamiento de autoanticuerpos o linfocitos T autorreactivos en los órganos diana del ataque autoinmune (p. ej., demostración de anticuerpos antimembrana basal glomerular en la enfermedad de Goodpasture o de linfocitos citotóxicos en el tiroides de pacientes con enfermedad de Graves). En el anexo se indican los principales autoanticuerpos utilizados en la práctica clínica.

Autoevaluación

Preguntas

1. ¿En qué cromosoma se localiza el gen que codifica la cadena δ del receptor de las células T de tipo I?
    a) 2
    b) 7
    c) 11
    d) 14
    e) 22
2. ¿Cuál de los siguientes marcadores fenotípicos NO es característico de los linfocitos T reguladores?

a) CD4
b) CD25
c) CTLA-4
d) CD8
e) Ninguno de los anteriores

3. ¿Cuál de los siguientes efectos NO es característico del TGF-β?
a) Estimulación de los linfocitos Th17
b) Inhibición de los linfocitos Th1 y Th2
c) Efecto antiinflamatorio
d) Efecto antifibrogénico
e) Cambio de isotipo de inmunoglobulinas a IgA

4. NO expresan antígenos de clase II:
a) Células dendríticas
b) Macrófagos
c) Células estimuladas con IFN-γ
d) Linfocitos B
e) Linfocitos T

5. ¿Cuál de los siguientes mecanismos se altera en la deficiencia de la molécula AIRE *(autoimmune regulator)*?
a) Deleción clonal
b) Anergia clonal
c) Supresión inmune
d) Fallo en la presentación antigénica
e) Red idiotipo-antiidiotipo

6. La administración de IL-2 puede dar lugar a fenómenos autoinmunes por una alteración de:
a) Deleción clonal
b) Anergia clonal
c) Supresión inmune
d) Fallo en la presentación antigénica
e) Red idiotipo-antiidiotipo

7. Las enfermedades autoinmunes son más frecuentes en:
a) Edad media de la vida
b) Varones
c) Africanos
d) Todos los anteriores
e) Ninguno de los anteriores

8. El mecanismo de lesión en la púrpura trombopénica idiopática es:
a) Reacción citotóxico-citolítica
b) Formación de inmunocomplejos
c) Activación excesiva de linfocitos T colaboradores
d) Anticuerpos frente a receptores celulares
e) Actividad citotóxica mediada por anticuerpos

9. En la enfermedad de Graves-Basedow, el mecanismo de autoinmunidad es:

a) Reacción citotóxico-citolítica
b) Formación de inmunocomplejos
c) Activación excesiva de linfocitos T colaboradores
d) Anticuerpos frente a receptores celulares
e) Actividad citotóxica mediada por anticuerpos

10. En las enfermedades autoinmunes no organoespecíficas, NO es frecuente la afectación de:
    a) Riñón
    b) Articulaciones
    c) Piel
    d) Serosas
    e) Tiroides

Respuestas

1. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: en humanos, los locus que codifican la cadena β del TCR-II y la cadena γ del TCR-I se encuentran en el cromosoma 7, los que codifican la cadena α del TCR-II y la cadena δ del TCR-I se localizan en el cromosoma 14, el que codifica la cadena pesada de las inmunoglobulinas (H) está en el cromosoma 14, el que codifica la cadena ligera κ de las inmunoglobulinas se sitúa en el cromosoma 2 y el que codifica la cadena ligera λ de las inmunoglobulinas se localiza en el cromosoma 22.

2. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: los linfocitos Treg se caracterizan fenotípicamente por la expresión de CD4, CD25 (cadena α del receptor de IL-2), CTLA-4 *(cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4)* o CD152 y el factor de transcripción $FoxP_3$.

3. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: todos los efectos señalados son propios del TGF-β, a excepción de la acción antifibrogénica. De hecho es un claro factor fibrogénico.

4. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: la expresión en condiciones basales de HLA de clase II es muy restringida (linfocitos B, células dendríticas, macrófagos), aunque cualquier estirpe celular estimulada con IFN-γ es capaz de expresar HLA-II.

5. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: la deficiencia de AIRE impide la selección negativa de los linfocitos T autorreactivos en el timo, alterando, por lo tanto, la deleción clonal.

6. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: un mecanismo demostrado de rotura de la anergia clonal es el ejercido por la administración de IL-2. Así, se han observado fenómenos de autoinmunidad tanto en animales de experimentación como en humanos sometidos a la administración terapéutica de IL-2. En este caso, la administración de IL-2 sería la «segunda señal» para que actuaran los linfocitos autorreactivos.

7. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: el título de autoanticuerpos aumenta con la edad, lo que ha llevado a postular que este factor incide en la aparición de autoinmunidad. No obstante, las enfermedades autoinmunes tienen un «pico» de máxima incidencia en la edad media de la vida, y no en edades avanzadas, lo que cuestiona el papel de la edad en este tipo de enfermedades.

8. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: en varias enfermedades hematológicas (p. ej., anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombopénica idiopática), los autoanticuerpos van dirigidos contra epítopos de las células circulantes, que condicionan, bien su destrucción directa, bien su captación y ulterior destrucción por las células del sistema mononuclear fagocítico.

9. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: los anticuerpos dirigidos frente a receptores de la membrana celular pueden tener un efecto estimulante o inhibidor. Un ejemplo característico de autoanticuerpos estimulantes son los que actúan sobre los receptores de la hormona TSH en las células de los folículos tiroideos. Estos autoanticuerpos estimulan su función y desencadenan una forma especial de hipertiroidismo, la enfermedad de Graves-Basedow.

10. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: las manifestaciones clínicas de las enfermedades autoinmunes pueden ser debidas a la afectación de un órgano (en el caso de las enfermedades organoespecíficas) y habitualmente traducen hipofunción (excepcionalmente en el caso de la enfermedad de Graves-Basedow existe hiperfunción tiroidea) o afectan a varios sistemas (en el caso de las enfermedades no organoespecíficas), en tal caso los órganos que se lesionan principalmente son riñón, articulaciones, pulmón, piel y serosas.

CAPÍTULO 15

Patología general de las neoplasias

En este capítulo estudiaremos la patogenia y la fisiopatología general de las neoplasias. En un sentido amplio, la aparición de una neoplasia supone la alteración simultánea en la proliferación, la diferenciación y la supervivencia de las células. Sin embargo, la alteración aislada de cualquiera de las propiedades celulares mencionadas no es suficiente para definir estos procesos. Así, por ejemplo, la hiperplasia (v. cap. 9) constituye una alteración de la proliferación aislada; en la metaplasia se altera principalmente la diferenciación celular (v. cap. 9), mientras que en los tumores benignos existe un aumento de supervivencia celular sin modificaciones de las otras características.

En este apartado, es pertinente señalar las diferencias conceptuales entre tres términos que, frecuentemente, son utilizados de forma equivalente: tumor, cáncer y neoplasia. Así, *tumor* es un concepto macroscópico que implica un aumento de tamaño de un órgano sin prejuzgar su naturaleza. El término *cáncer* hace referencia a la morfología (similar a un cangrejo) de algunos tumores sólidos. *Neoplasia* es un término más preciso que incluye los tres aspectos mencionados (alteraciones de la proliferación, la diferenciación y la supervivencia). De esta forma, las leucemias, que cumplen todos los criterios para ser consideradas neoplasias, no pueden ser estimadas estrictamente ni «tumores» ni «cánceres». Una denominación equivalente a neoplasia es la de tumor maligno, cuyas diferencias con las formas benignas se incluyen en la tabla 15-1.

Los tumores malignos se clasifican atendiendo a varios criterios. Los más utilizados son las características histológicas y el grado de extensión. Atendiendo a las *características histológicas*, los dos grandes tipos de neoplasias malignas son los *carcinomas* (derivados de tejido epitelial) y los *sarcomas* (si derivan de tejido conjuntivo). Algunos tipos de neoplasias frecuentes reciben denominaciones particulares, por ejemplo, los *linfomas* y las *leucemias* derivan de células linfoides o mieloides (v. caps. 53 y 54), o los gliomas, derivados de células de soporte en el sistema nervioso central. Los carcinomas suelen subclasificarse atendiendo a su tipo de diferenciación en escamosos (si forman queratina) y adenocarcinomas (si forman estructuras glandulares o fabrican mucina). También los sarcomas se subclasifican atendiendo al tipo de diferenciación en fibrosarcomas (tejido fibroso), liposarcomas (tejido adiposo), condrosarcomas (tejido cartilaginoso), osteosarcomas (tejido óseo), rabdomiosarcomas (músculo estriado) y leiomiosarcomas (músculo liso). Para indicar la *extensión* de una neoplasia, habitualmente se emplea el sistema TNM, en el que se incluyen tres tipos de datos: T *(tumor)*, que expresa la extensión local de 0 a 4; N *(nodes)*, que indica

la afectación de los ganglios linfáticos de 0 a 3, y M *(metástasis),* que se califica como 0 (ausencia) o 1 (presencia).

Tabla 15-1

Diferencias entre tumores benignos y malignos

	Tumores benignos	**Tumores malignos**
Características estructurales	Similares a las de las células de las que proceden	Diferentes a las de las células de las que proceden
Diferenciación	Bien diferenciados	Mal diferenciados
Modo de crecimiento		
• Expansivo	Sí	No
• Infiltrante	No	Sí
• Desplazamiento/encapsulación	Sí	No
• Ritmo de crecimiento	Más lento	Más rápido
• Mitosis	Escasas	Múltiples
Consecuencias clínicas		
• Secreción de sustancias	Sí	Sí
• Complicaciones locales	Sí	Sí
• Complicaciones sistémicas:		
• Caquexia	No	Sí
• Síndromes paraneoplásicos	Posibles	Posibles
• Metástasis	No	Sí

En los próximos apartados estudiaremos los principales factores etiológicos de las neoplasias, los mecanismos de oncogénesis que explican las propiedades características de las células malignas, las consecuencias generales de las neoplasias y las manifestaciones de estos procesos.

Factores etiológicos

El desarrollo de una neoplasia implica una afectación del ADN celular, que tiene lugar de forma adquirida y ocasionada por la acumulación de lesiones. De esta forma, en cada tipo de neoplasia no es correcto hablar de una causa concreta, sino de factores exógenos que, en combinación variable con factores endógenos, desencadenan de forma secuencial la transformación neoplásica. La necesidad de una acumulación de lesiones se pone de manifiesto por la mayor incidencia de neoplasias en edades avanzadas.

Agentes exógenos

Todos los tipos de causas exógenas son capaces de inducir una transformación neoplásica: agentes físicos, sustancias químicas o microorganismos. En todos los casos, la lesión afecta al ADN celular, aunque no se manifiesta en todos los individuos expuestos, lo que sugiere la necesidad de factores endógenos. A continuación se describen los principales factores implicados (tabla 15-2).

Tabla 15-2

Factores exógenos de las neoplasias

Factores exógenos	Neoplasias asociadas
Físicos	
Irritación mecánica	Colangiocarcinoma
Radiaciones	Hemopatías malignas Neoplasias cutáneas
Químicos	
Aflatoxinas	Hepatocarcinoma
Andrógenos	Hepatocarcinoma
Arsénico	Pulmón, piel, hígado
Asbesto	Mesotelioma
Benceno	Leucemias
Cromo	Bronquiales
Fármacos alquilantes	Leucemias
Humo de tabaco	Región orofaríngea, laringe, esófago, páncreas, vejiga
Biológicos	
Bacterias *(Helicobacter pylori)*	Linfomas gástricos (MALT)
Virus:	
• Virus de Epstein-Barr	Linfomas, carcinoma nasofaríngeo
• Herpes virus de tipo 8	Sarcoma de Kaposi
• Papiloma humano	Carcinoma genital

• Hepatótropos primarios (B y C)	Hepatocarcinoma
• HTLV-1	Leucemia-linfoma T del adulto
Hongos (*Aspergillus* spp.)	Hepatocarcinoma
Parásitos:	
• *Clonorchis sinensis*	Colangiocarcinoma
• *Schistosoma haematobium*	Carcinoma de vejiga

Agentes físicos. Los dos principales agentes físicos relacionados con la aparición de neoplasias son la irritación mecánica continuada y las radiaciones ionizantes.

Son ejemplos de neoplasias producidas por irritación continuada los colangiocarcinomas secundarios a litiasis biliar (v. cap. 44). Por otro lado, está bien documentada la asociación entre radiaciones ionizantes y neoplasias. Así, las personas expuestas sin protección de forma continuada a rayos X por motivos profesionales o a radiaciones atómicas (en accidentes nucleares) desarrollan con mayor frecuencia leucemias y otras neoplasias. También la exposición continuada a rayos ultravioletas (UV) (por razones profesionales o recreativas) promueve la aparición de neoplasias cutáneas (tanto epiteliales como melanomas).

Agentes químicos. Existen datos epidemiológicos, clínicos y experimentales que sustentan de forma clara el papel de varios tipos de sustancias químicas en la transformación neoplásica.

El contacto con estas sustancias es muy frecuente, tanto por razones laborales (carcinógenos en el aire o el agua) como por hábitos patológicos (tabaco) o tratamiento médico. En este sentido, algunos fármacos antineoplásicos (p. ej., agentes alquilantes) pueden ser responsables de la aparición de una segunda neoplasia. Unos carcinógenos ejercen la acción directamente, mientras que otros requieren la transformación de sustancias precursoras (procarcinógenos) por las células humanas o por las bacterias intestinales.

Agentes biológicos. Todos los tipos de seres vivos se han relacionado con la aparición de neoplasias.

El mayor número de ejemplos corresponde a virus, aunque también se ha comprobado en bacterias (*Helicobacter pylori* y linfomas gástricos), hongos (a través de la producción de aflatoxinas) y helmintos (por irritación continuada de epitelios).

Agentes endógenos

Es un hecho conocido desde hace mucho tiempo que determinadas familias poseen una especial predisposición al desarrollo de neoplasias. En la

actualidad, los factores hereditarios que intervienen en la aparición de una neoplasia pueden clasificarse en dos grupos: neoplasias con elevado componente hereditario y estados paraneoplásicos.

El ejemplo clásico de *neoplasia con elevado componente hereditario* es el retinoblastoma, tumor que puede aparecer de forma esporádica o familiar. El estudio molecular de este tipo de neoplasias llevó al descubrimiento de los antioncogenes u oncogenes recesivos (v. más adelante).

Los *estados preneoplásicos* se clasifican, según Fraumeni, en cuatro grupos:

1. Síndromes hamartomatosos (o facomatosis). Son síndromes, en la mayor parte de los casos autosómicos dominantes, caracterizados por una anormal incidencia de neoplasias. Se denomina *hamartoma* a la acumulación, en cantidades anormales, de un tejido normalmente presente en un órgano.
2. Genodermatosis. Son trastornos autosómicos recesivos cuya manifestación más frecuente es cutánea. Destaca la xerodermia pigmentaria, en la que se encuentra alterado el sistema de reparación del ADN y, por lo tanto, la exposición a los rayos UV, que al lesionar el ADN inducen neoplasias cutáneas.
3. Síndromes de fragilidad cromosómica (v. cap. 8).
4. Síndromes de inmunodeficiencia. Se asocian con una alta incidencia de neoplasias linfoides, atribuyéndose este fenómeno a la disminución de la vigilancia inmunológica (v. cap. 13).

Mecanismos de oncogénesis

Para que una neoplasia aparezca y se exprese es preciso que, por acción de los factores mencionados previamente, una célula adquiera diversas capacidades y que los mecanismos de defensa no la destruyan (fig. 15-1).

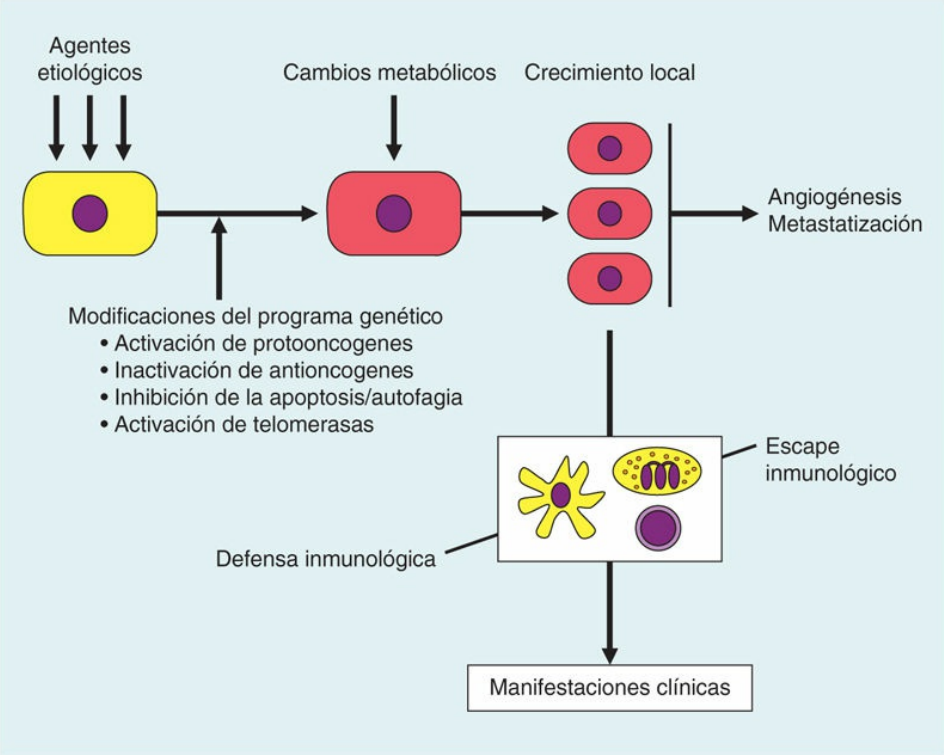


FIGURA 15-1 Esquema general de la oncogénesis.

Capacidades adquiridas por las células neoplásicas

El análisis bioquímico, estructural y genético de un número muy elevado de neoplasias ha permitido delimitar siete características compartidas por sus células («hallmarks»). Estas características son: *a)* autosuficiencia en las señales de crecimiento (activación de protooncogenes) y/o insensibilidad a las señales antiproliferativas (inactivación de antioncogenes); *b)* evasión de los mecanismos de apoptosis y autofagia; *c)* potencial replicativo ilimitado; *d)* cambios metabólicos; *e)* capacidad angiogénica; *f)* invasión tisular y metastatización, y *g)* evasión de la respuesta inmune. La adquisición de estas características, no necesariamente en este orden, transforma una célula normal en neoplásica. Tampoco está suficientemente aclarada la importancia relativa de cada una de estas características ni su orden preciso de actuación.

Además de estas características propias de las células tumorales, cada vez es más evidente en el proceso oncogénico la importancia de la *interrelación con otros sistemas* como el estroma, los vasos, el sistema inmune y el sistema endocrino.

El estudio genético de múltiples neoplasias indica un diferente *esquema patocrónico* dependiendo del tipo de neoplasia. Así, en los carcinomas, el primer evento oncogénico suele ser la pérdida de función de antioncogenes, seguida de la activación de oncogenes o nuevas alteraciones de antioncogenes. Sin embargo, en las neoplasias hematológicas y en los sarcomas sucede el fenómeno contrario, el fenómeno inicial suele ser la activación de oncogenes, seguido de la alteración de antioncogenes.

En los últimos años se ha identificado un nuevo mecanismo que participa en la oncogénesis: la expresión de genes que codifican *microARN.* Estos genes dan lugar a ARN monocatenario de aproximadamente 21 a 23 nucleótidos, capaces de unirse a ARNm, impidiendo la síntesis proteica o facilitando su degradación. Un microARN puede funcionar como un antioncogén si su ARN diana es un oncogén o, por el contrario, funcionar como un oncogén si su ARN diana es un antioncogén.

Autosuficiencia en las señales de crecimiento y/o insensibilidad a las señales antiproliferativas

Las células normales requieren para su proliferación señales externas que se conocen de forma colectiva como «factores de crecimiento».

Estos factores de crecimiento poseen varias características comunes: *a)* actúan principalmente durante el desarrollo embrionario, aunque también poseen acciones en tejidos adultos normales; *b)* ejercen su acción por interacción con receptores localizados en la membrana plasmática, la mayor parte de los cuales poseen actividad tirosina cinasa; *c)* actúan de forma coordinada, como se indicó en los mecanismos de fibrogénesis (v. cap. 10); *d)* su actividad se encuentra compartimentalizada; por ejemplo, el factor transformante de crecimiento β (TGF-β) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) se encuentran en los gránulos α plaquetarios; los factores de crecimiento fibroblásticos (FGF) se encuentran unidos físicamente a las proteínas de la matriz extracelular, mientras que el factor de crecimiento epitelial (EGF) y el TGF-α están unidos a membranas, y *e)* la alteración (por exceso o defecto) de estos factores de crecimiento contribuye a la aparición de procesos patológicos diferentes de las neoplasias (p. ej., la aterosclerosis [PDGF], los síndromes fibróticos [TGF-β], la microangiopatía diabética [FGF] o algunos tipos de enanismos [*insulin-like growth factor;* ILGF]).

Los genes que codifican estos factores de crecimiento, sus receptores celulares o proteínas encargadas de la traducción de la señal al núcleo se denominan habitualmente *protooncogenes.*

La clasificación más habitual de los protooncogenes se basa en su actividad funcional (fig. 15-2). De este modo, existen protooncogenes que codifican:

- Factores de crecimiento: directos como *c-sis* similar al PDGF o indirectos como mutaciones APC *(adenomatous polyposis coli)* que al inhibir la fosforilación de la β-catenina y, por lo tanto, su degradación llevan a la acumulación de β-catenina no fosforilada que activa factores de crecimiento (v. fig. e15-1).
- Receptores para factores de crecimiento: *c-fms* similar al receptor para M-CSF o *c-erb* similar al receptor para el EGF.
- Señales de transducción no ligadas a receptores de tipo cinasa (tirosina cinasas [p. ej., *c-src* o *c-abl*] o serina-treonina cinasas *[c-mos]*) o proteínas ligadas a GTP (protooncogenes de la familia *c-ras*).
- Proteínas nucleares que controlan la expresión génica *(c-myc, c-fos, c-jun).*

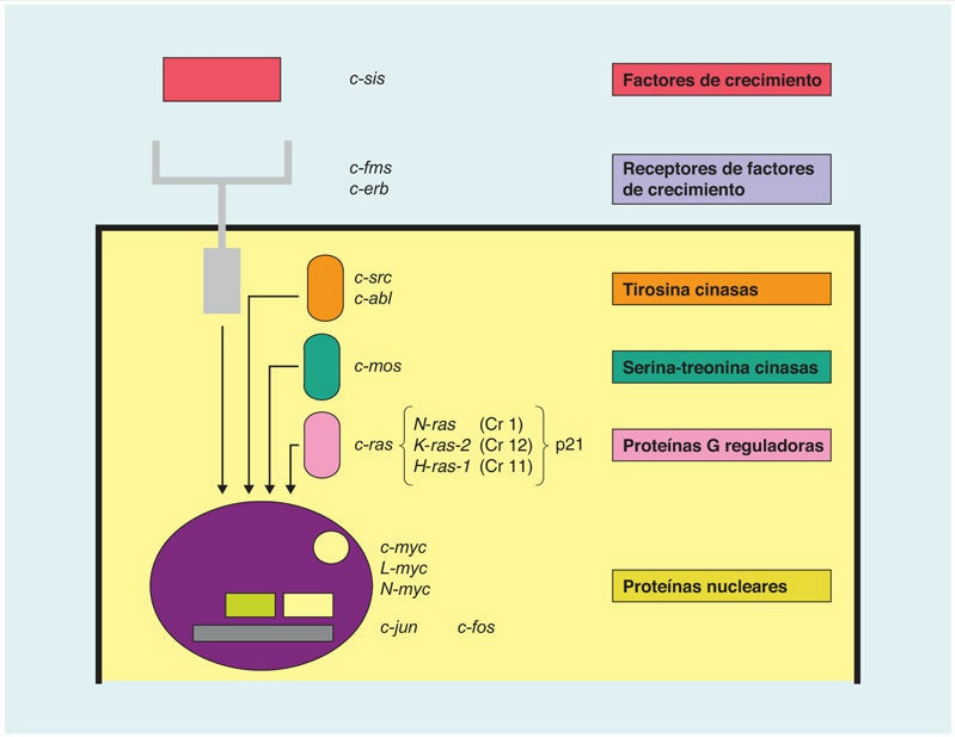


FIGURA 15-2 Tipos de protooncogenes.

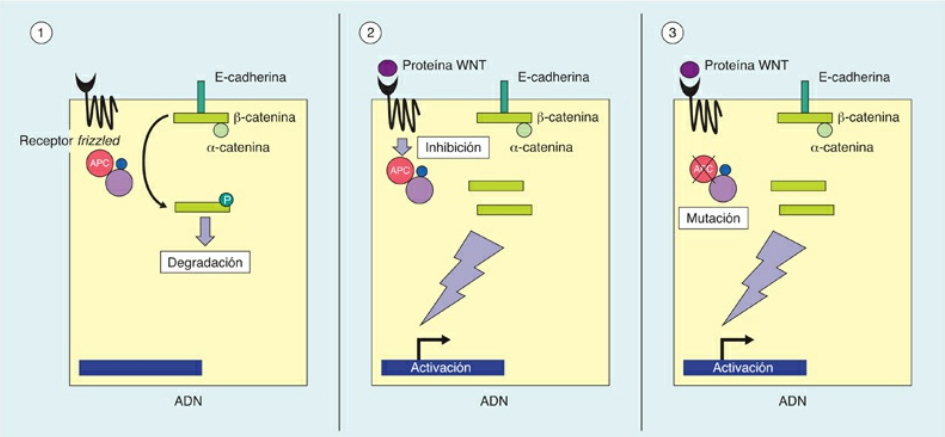


FIGURA E15-1 Sistema WNT, β-catenina y oncogénesis. El gen APC *(adenomatous polyposis coli)* desempeña un papel importante en el control de la forma de β-catenina celular. La β-catenina no fosforilada forma parte junto con la α-catenina y la E-cadherina de la unión intercelular. *1,* en condiciones basales, es decir, en ausencia de activación de la vía WNT *(wingless-related integration site),* la β-catenina es fosforilada por un complejo del que forma parte la APC, siendo posteriormente degradada; *2,* en presencia de activación de la vía WNT, se inhibe la fosforilación, por lo que se acumula β-catenina que accede al núcleo y activa diferentes factores de transcripción; *3,* la mutación del APC ejerce el mismo efecto que la vía WNT promoviendo la proliferación celular.

Los protooncogenes son los elementos diana sobre los que intervienen los diversos agentes causales, alterando su expresión (tanto en sentido cualitativo como en sentido cuantitativo) y convirtiéndolos en *oncogenes.* Los cuatro principales mecanismos de activación de protooncogenes son:

- *Mutación puntiforme.* Es el mecanismo habitual de activación de los protooncogenes de la familia *ras* (*H-ras, N-ras* y *K-ras*). Estos protooncogenes se activan característicamente por exposición a carcinógenos ambientales, apareciendo mutaciones puntiformes en tumores de pulmón, colon y vejiga.
- *Reorganización cromosómica.* Los ejemplos clásicos son la leucemia mieloide crónica, el linfoma de Burkitt, la leucemia aguda promielocítica y el sarcoma de Ewing (v. fig. e15-2).
- *Amplificación génica.* En algunas neoplasias (p. ej., el neuroblastoma) se encuentran múltiples copias del oncogén *c-myc* que pueden demostrarse en estudios genéticos como zonas de tinción homogénea o «dobles diminutos». Otros oncogenes activados por amplificación génica son la ciclina 1 y el receptor del EGF.
- *Activación viral.* Es el mecanismo clásico que permitió el descubrimiento de los oncogenes. Así, virus oncogénicos captarían protooncogenes que, por mutaciones durante el transporte o por control de regiones promotoras del virus, llevarían, al ser integrados en las células dianas, a una expresión anormal.

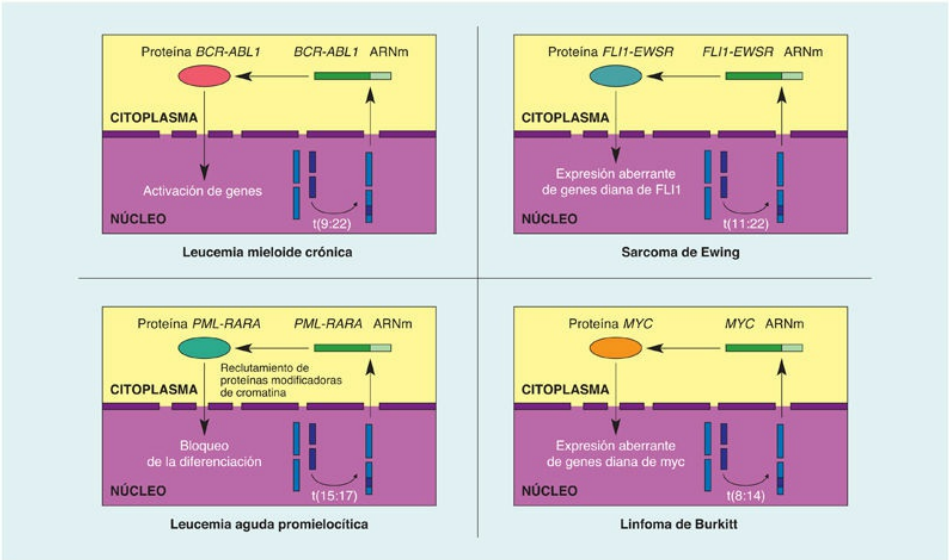


FIGURA E15-2 Reorganización cromosómica y oncogénesis.

Por otro lado, en los tejidos normales, existen múltiples señales que mantienen la homeostasis celular, evitando la proliferación celular. Estas señales actúan en ciclo celular a través de dos sistemas principales: la proteína del retinoblastoma (Rb) y la proteína p53 (fig. 15-3).

La *proteína del retinoblastoma* (Rb) puede encontrarse en dos estados: fosforilada o desfosforilada. Cuando la proteína Rb está fosforilada, se desbloquea el factor de transcripción E2F, de tal forma que la célula progresa hacia la fase S. Por el contrario, si la proteína Rb está desfosforilada, se inhibe este paso. El principal factor que regula este paso es el complejo ciclina D/cdk 4/6 sobre el que intervienen de forma inhibidora las proteínas p16, p21 y p27 (v. fig. e15-3).

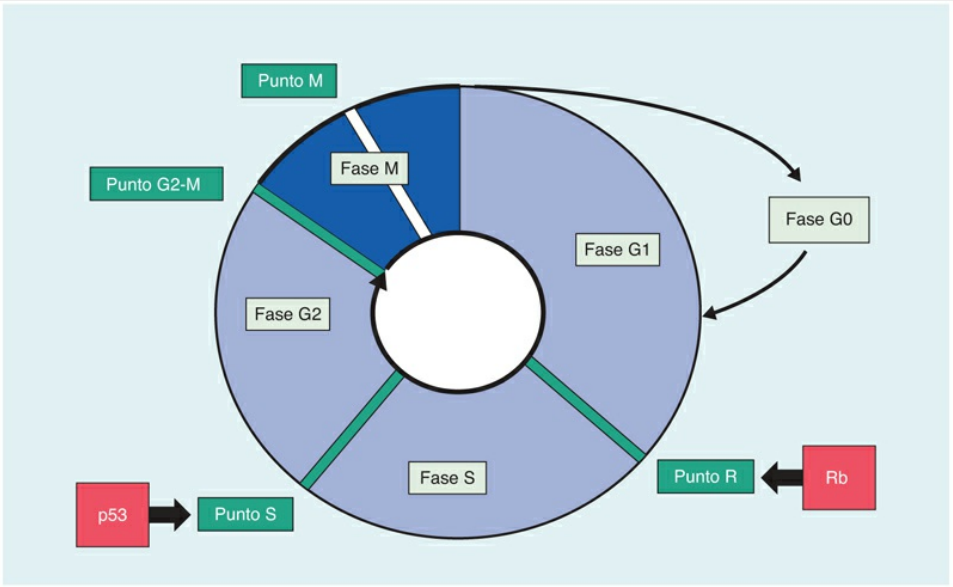


FIGURA 15-3 Punto de acción de los antioncogenes.

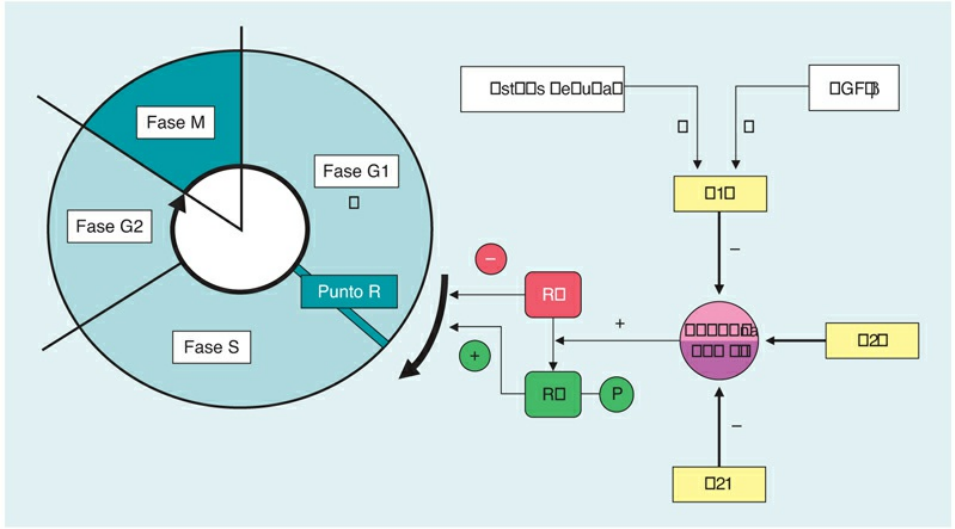


FIGURA E15-3 Regulación del ciclo celular por la proteína del retinoblastoma (Rb).

La *proteína p53* («el guardián del genoma») se encuentra en condiciones basales unida a mdm2 que la transporta fuera del núcleo para su degradación en los proteosomas. La p53 se activa por dos vías diferentes (v. fig. e15-4). Una vía importante está mediada por la proteína ATM (*ataxia-telangiectasia mutated;* v. cap. 13), que se activa por múltiples estímulos: hipoxia, radiaciones, acortamiento de los telómeros o depleción de ribonucleótidos. Esta proteína ATM fosforila mdm2, con lo que p53 bloquea el ciclo celular (a través de la p21) y pone en marcha la reparación del ADN (en casos leves) o activa los mecanismos de apoptosis si el daño es importante. La otra vía de activación de la p53 es la inducción por oncogenes (*myc,* E2F) de la proteína 14 (*alternate reading frame* [ARF]). Esta proteína compite con p53 por mdm2 y permite la acumulación de p53.

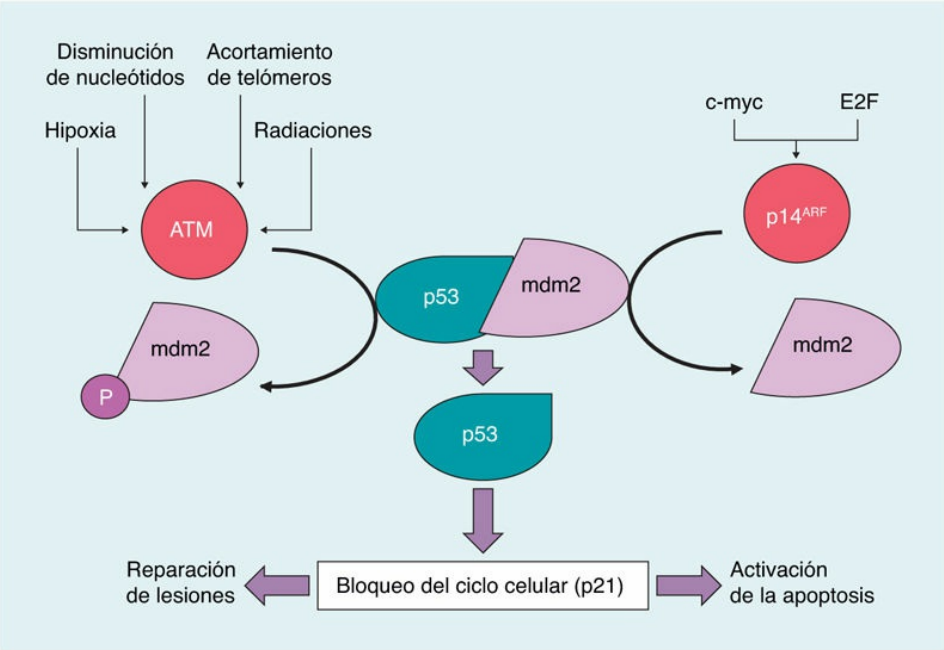


FIGURA E15-4 Activación y efectos de la p53.

Una alteración de las proteínas de este sistema lleva a la proliferación incontrolada de las células.

Señalaremos tres ejemplos de alteraciones de estos antioncogenes. Así, el síndrome de Li-Fraumeni, heredado de forma autosómica dominante, presenta mutaciones en el gen de la p53 y se asocia a neoplasias múltiples (p. ej., sarcomas, carcinoma de mama, etc.). La aflatoxina ocasiona una mutación puntual del gen de la p53 que conduce a la aparición de hepatocarcinoma. Los papilomavirus poseen dos proteínas oncogénicas denominadas *E6* y *E7*. E6 es capaz de incrementar el catabolismo de p53, mientras que E7 inhibe la proteína Rb, por lo que se produce la malignización de la célula infectada.

Evasión de los mecanismos de apoptosis/autofagia

Otra cualidad adquirida por las células neoplásicas es la inhibición del proceso apoptótico y de la autofagia (v. cap. 9), de tal forma que las células se acumulan sin producirse la muerte celular.

Aunque existen múltiples ejemplos de este mecanismo, únicamente citaremos tres de ellos. Así, en los linfomas centrofoliculares es habitual encontrar la translocación del gen *bcl-2* que se sobreexpresa. Como indicábamos en el capítulo 9, la proteína bcl-2 ejerce efectos antiapoptóticos. Por otro lado, la alteración de la proteína p53 (presente en muchas neoplasias humanas) lleva a una sobreexpresión de bcl-2 y, por lo tanto, a una inhibición de la apoptosis. Finalmente, en la deficiencia heterocigótica de beclina, relacionada con la autofagia, aumenta la incidencia de neoplasias (mama, ovario y próstata).

Potencial replicativo ilimitado

En estudios realizados sobre cultivos celulares normales se ha comprobado que las células poseen una capacidad replicativa limitada (fenómeno de Hayflick). Una vez que transcurren estos ciclos replicativos, cesa la división celular. Dentro de los factores responsables de este fenómeno, uno de los más importantes es la pérdida progresiva de una parte de los telómeros en cada división celular. A medida que el proceso se repite, la célula pierde los telómeros, lo que altera la estructura de los cromosomas y lleva a su inestabilidad con fusión o pérdida de estas estructuras. La pérdida de los telómeros, por lo tanto, lleva a la limitación de la replicación celular. Sin embargo, las células germinales normales y las células embrionarias no sufren este proceso gracias a un complejo enzimático denominado *telomerasa* que repara los extremos de los cromosomas.

En este contexto, cabe indicar que la mayor parte de las neoplasias (si no todas) vuelven a expresar la actividad telomerasa, lo que convierte su potencial replicativo en ilimitado.

Cambios metabólicos

Los dos nutrientes esenciales para el crecimiento celular son la glucosa y la glutamina. En las células tumorales se ha objetivado un incremento de la captación de ambas moléculas, mejor caracterizado en el caso de la glucosa. Así, en muchos tipos de neoplasias se produce una sobreexpresión de receptores GLUT-2 que determina una mayor captación de esta molécula.

Este mecanismo es el que explica la utilidad de la tomografía de emisión de positrones con [^{18}F]-fluorodesoxiglucosa en la detección de células tumorales.

En las células tumorales, aunque también en algunas células normales, se produce un fenómeno inusual denominado efecto Warburg, que consiste en que, a pesar de que las células disponen de oxígeno para su utilización a través del ciclo de Krebs y la fosforilación oxidativa, se incrementa de forma muy notable la glucólisis anaeróbica. Existen pruebas de que este efecto no tiene como misión esencial aumentar la generación de ATP, sino que permite la generación de NADPH, esencial en la neutralización de radicales libre de oxígeno, evitando sus efectos deletéreos.

Capacidad angiogénica

Para la supervivencia y el funcionamiento celular es preciso el aporte de oxígeno y nutrientes, así como la eliminación de los productos de desecho. En la inmensa mayoría de los tejidos corporales, el aporte sanguíneo desde los capilares permite que tengan lugar ambos procesos. De hecho, es obligado que las células se encuentren a menos de 100 μm del capilar.

Por ello, una capacidad esencial de las células neoplásicas es la de inducir

factores angiogénicos y/o bloquear las señales antiangiogénicas fisiológicas. Las principales sustancias promotoras de neovascularización tumoral son los factores de crecimiento fibroblásticos (FGF) y el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF). Por el contrario, en algunas neoplasias, disminuye la expresión de factores inhibidores de la angiogénesis (p. ej., trombospondina).

El proceso de neovascularización tiene lugar en tres fases acopladas: quimiotaxis de células endoteliales (procedentes de los vasos normales), proteólisis de la matriz extracelular y proliferación de las células endoteliales.

Invasión tisular y metastatización

Durante el crecimiento tumoral, antes o después, las células neoplásicas invaden los tejidos adyacentes y penetran en los vasos (linfáticos y/o sanguíneos). Este fenómeno, importante en la evolución tumoral, se ha denominado *transición epitelial-mesenquimal* y se asocia a cambios morfológicos y funcionales de las células neoplásicas (p. ej., cambio del tipo de cadherinas o de filamentos intermedios). Desde los vasos, las células acceden a tejidos distantes donde dan lugar a metástasis. Así, puede definirse *metástasis* como el conjunto de células neoplásicas activas, procedentes de un tumor originado en un lugar diferente y sin relación espacial con aquel.

Aunque tradicionalmente se ha admitido que la metastatización es un fenómeno tardío en la biología de los tumores, en la actualidad se ha observado que en algunos se expresan muy precozmente proteínas (p. ej., de la familia SNAIL que suprimen la expresión de E-cadherina) que facilitan la metastatización precoz.

Las metástasis tienen lugar por vía sanguínea o linfática —la diseminación por otras rutas, por ejemplo, a través de las cavidades serosas, es poco frecuente—. Las metástasis linfáticas se asientan en ganglios próximos o lejanos y las hemáticas en cualquier órgano —aunque en el bazo o en el riñón son excepcionales—, también próximo o alejado del tumor primitivo. Clásicamente se considera que los carcinomas y los linfomas metastatizan por vía linfática, mientras que los sarcomas metastatizan por vía hemática.

Las capacidades que deben adquirir las células para poder invadir los tejidos circundantes y ocasionar metástasis afectan a varias propiedades: la *adhesión celular,* la *proteólisis* y la *migración celular* (fig. 15-4).

Además de las modificaciones previas descritas, un mecanismo demostrado recientemente implicado en la capacidad de metastatización es la liberación de exosomas y ectosomas (vesículas de diferente tamaño liberadas por las células tumorales) que poseen pre-microARN y moléculas implicadas en su

transformación en microARN (p. ej., DICER) responsables de aumentar el potencial metastático.

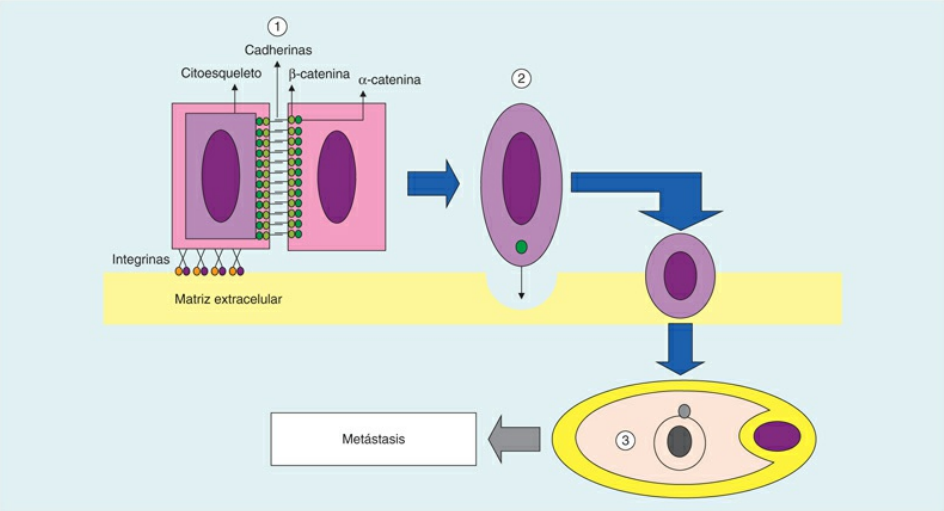


FIGURA 15-4 Elementos básicos de la metastatización. *1,* pérdida de la adhesión celular; *2,* proteólisis; *3,* acceso a los vasos.

Así, en un gran número de tumores se altera la expresión de moléculas relacionadas con la adhesión intercelular (cadherinas y cateninas) y las relacionadas con la unión de las células a la matriz extracelular (integrinas).

Las cadherinas son proteínas responsables de la unión entre las células de un mismo tejido. Varios tipos de cadherinas se asocian a diferentes tipos celulares: N-cadherina (tejido nervioso), M-cadherina (mesénquima) o E-cadherina (epitelio). El extremo citoplásmico de las cadherinas está unido a β-catenina y esta a través de la α-catenina al citoesqueleto.

La *progresión* de las células a través del tejido conjuntivo depende de la expresión de enzimas proteolíticas por las células tumorales.

Los principales sistemas proteolíticos relacionados con la invasión tumoral y la metastatización son el activador plasmático del plasminógeno y varios tipos de metaloproteasas de la matriz (MMP), principalmente MMP2, MMP3 y MMP7.

Finalmente, las células tumorales acceden a los vasos, ocasionando una embolización proximal. Este proceso lleva a la lisis de un gran número de células tumorales, aunque las que subsisten pueden viajar hacia otros tejidos. La detención en un órgano distal con penetración y desarrollo de las células dará lugar a la aparición de metástasis. La localización de las metástasis de un determinado tumor depende de varios factores: *a)* anatómicos (p. ej., metástasis hepáticas en los tumores de colon); *b)* fisiológicos (p. ej., flujo de

sangre que recibe un determinado órgano); *c)* número de células liberadas por el tumor, y *d)* tropismo de las células tumorales por el órgano metastatizado.

El tropismo de las células tumorales por el órgano en el que metastatizan es el factor más importante de todos. Las pruebas de esta afirmación son las siguientes:

- Por ejemplo, el melanoma maligno ocular selectivamente metastatiza en el hígado, o las neoplasias de mama frecuentemente originan metástasis en el hueso, y no en el pulmón como cabría esperar por factores anatómicos.
- Por otro lado, algunos órganos que reciben un limitado flujo sanguíneo (adrenales) poseen una amplia carga metastásica, mientras que otros que reciben una importante parte del flujo total (corazón, intestino, riñón o bazo) son rara vez asiento de metástasis.
- Finalmente, el empleo paliativo de los *shunts* peritoneovenosos en ascitis carcinomatosas, que lleva a la irrupción de millones de células neoplásicas en las cavidades derechas, no da lugar a un número apreciable de metástasis pulmonares.

Los factores concretos que conducen a que una determinada neoplasia desarrolle metástasis en un determinado órgano dependen de los dos elementos implicados, en lo que se conoce como la «teoría del suelo y de la semilla» enunciada hace más de 100 años por Paget.

En los últimos años se han encontrado algunos elementos que explican la selectividad concreta. Así, por ejemplo, la expresión de determinadas integrinas y el predominio de laminina o fibronectina en los tejidos pulmonar o hepático, respectivamente, explican la mayor frecuencia de metástasis pulmonares en los carcinomas y de metástasis hepáticas en los linfomas. Por otro lado, la expresión de quimiocinas concretas (CXCL12) y receptores específicos (CXCR4) explica la frecuencia de metástasis de neoplasias de mama en hueso y su ausencia en riñón.

Defensa del hospedador frente a las células neoplásicas

Los individuos en los que se desarrolla un tumor se ven obligados a proporcionarle los materiales —principios inmediatos, vitaminas y minerales — que requiere para su desarrollo y a recibir los productos de su metabolismo, los derivados de la lisis tumoral y, a veces, sus secreciones. Sin embargo, el tumor supone un elemento extraño para el organismo, desencadenando una respuesta de los sistemas de defensa inespecíficos y

específicos. De cualquier forma, el desarrollo clínico de una neoplasia supone, en la práctica, que los tumores desarrollan mecanismos de escape a los sistemas de defensa. En los siguientes apartados revisaremos brevemente estos tres aspectos.

Defensa inespecífica

Un elemento inicial en la defensa inespecífica es la resistencia mecánica proporcionada por la cohesión intercelular y la unión de las células a elementos de la matriz extracelular. Además, las células *natural killer,* los neutrófilos y las células del sistema mononuclear fagocítico son capaces de destruir células neoplásicas. Estos efectos son potenciados por citocinas inflamatorias (IL-1β y TNF-α) y derivadas de los linfocitos T colaboradores (IL-2 y IFN-γ). La destrucción celular puede producirse por fagocitosis (macrófagos) o por diversos mecanismos citotóxicos (liberación de mediadores inflamatorios por neutrófilos, TNF-α por macrófagos o citoperforinas y granzimas por células *natural killer*).

Defensa inmunológica

Durante mucho tiempo se ha mantenido una teoría, atractiva desde el punto de vista teórico, denominada *vigilancia inmunológica.* Según esta teoría, el sistema inmunológico normal sería capaz de destruir muy precozmente las células neoplásicas anormales que se están produciendo. Los datos que fundamentan esta teoría son de varios tipos: *a)* la presencia de múltiples tumores en síndromes de inmunodeficiencia; *b)* la respuesta cutánea a antígenos tumorales, y *c)* la producción de citocinas por linfocitos en respuesta a antígenos tumorales. Sin embargo, otros datos experimentales (ausencia de una mayor incidencia de neoplasias en ratones atímicos) o clínicos (aparición de neoplasias en sujetos con un estado inmunitario normal) contradicen esta hipótesis.

De cualquier forma, es indudable que las células tumorales poseen antígenos específicos y que estos inducen una respuesta celular, principalmente a expensas de linfocitos citotóxicos y, en menos ocasiones, mediante linfocitos CD4. Estos linfocitos reaccionan con las células tumorales destruyéndolas mediante las reacciones de tipos II, IV y VI, descritas en los capítulos 13 y 14.

Escape de las neoplasias al sistema inmune

Los datos clínicos que indican que las células tumorales escapan a la defensa inmune son obvios, ya que en algunos individuos se desarrolla la neoplasia. Los mecanismos por los que las células neoplásicas evitan la destrucción por las células inmunológicas son de varios tipos:

- Escasa capacidad antigénica.
- Enmascaramiento antigénico al quedar oculto por mucinas celulares.
- Fallo en la presentación antigénica a los linfocitos T citotóxicos, al disminuir o alterar la expresión de HLA de clase I.
- Bloqueo químico de la respuesta inmune por sustancias liberadas por el tumor (p. ej., α-fetoproteína).

Características específicas de las células neoplásicas

Como consecuencia de la adquisición de las capacidades mencionadas, las células neoplásicas poseen tres características especiales: monoclonalidad, anaplasia y autonomía.

Monoclonalidad

Uno de los rasgos característicos de las neoplasias es la monoclonalidad, es decir, que todas las células tumorales derivan de una única célula original en la que se produjo la adquisición de las capacidades indicadas y que escapó a los mecanismos de defensa.

Existen varios tipos de pruebas biológicas que indican que todas las células de una neoplasia derivan de una célula inicial que ha adquirido propiedades tumorales debido a la actuación de eventos oncogénicos. Las evidencias son de varios tipos: *a) citogenéticas,* como la presencia del cromosoma Philadelphia en la leucemia mieloide crónica, la translocación t (8:14) en los linfomas de Burkitt o la translocación t (18:14) en los linfomas centrofoliculares; *b) enzimáticas,* de tal forma que todas las células neoplásicas de los sujetos con leucemia mieloide crónica poseen el mismo patrón de isoenzimas de la glucosa 6-fosfato deshidrogenasa, y *c) moleculares,* por ejemplo, la detección de amplificación de oncogenes (*c-myc* en neuroblastomas, *c-neu* en carcinomas de mama) o de proteínas oncogénicas como la proteína de fusión ABL-BCR en la leucemia mieloide crónica.

En general, se ha asumido de forma automática que los términos monoclonal y neoplasia son equivalentes. Sin embargo, esta afirmación no es totalmente cierta, ya que en algunos procesos benignos (p. ej., síndrome de Sjögren) existen poblaciones celulares monoclonales. Además, en el seno del tejido neoplásico, aunque las células comparten muchas características comunes transmisibles a la descendencia, en su evolución adquieren otras características (p. ej., anomalías cariotípicas, sensibilidad a fármacos o expresión de nuevas moléculas) que incrementan el potencial maligno del tumor.

El ejemplo clásico es la aparición de deleción del brazo corto del cromosoma 7 en la transformación blástica de una leucemia mieloide crónica (v. cap. 51).

Anaplasia

Las células tumorales presentan varios rasgos que traducen una alteración en la diferenciación, tanto morfológica como funcional.

De este modo, aunque las células neoplásicas poseen características morfológicas similares a las de las células de las que se originan (p. ej., secreción de moco por los adenocarcinomas, secreción de queratina por las células epiteliales, etc.), también exhiben rasgos que las diferencian de las células normales (p. ej., núcleos grandes, nucléolos prominentes, cromatina laxa, células con mitosis anormales, multinucleación).

Por otro lado, las células tumorales difieren de su contrapartida normal en dos características funcionales: un metabolismo peculiar (ya indicado previamente) y la síntesis anormal (cuantitativa o cualitativamente) de unas moléculas denominadas *marcadores tumorales.* La alteración del perfil habitual de síntesis metabólica por las células malignas da lugar a la síntesis de «marcadores tumorales» que pueden permanecer en el interior de la célula (marcadores tisulares) o ser liberados al medio extracelular (marcadores de secreción). Los marcadores de secreción «clásicos» pueden encuadrarse en tres grupos:

1. ***Antígenos embrionarios o fetales.*** Son sustancias normales en el embrión y en el feto, presentes en el adulto en baja concentración. Los más importantes son la α-fetoproteína, característica del carcinoma hepatocelular, y el antígeno carcinoembrionario (CEA), propio del cáncer de colon y recto.
2. ***Hormonas eutópicas o ectópicas.*** Así, en tumores endocrinos puede producirse una excesiva producción de las hormonas propias de la célula de la que derivan (p. ej., calcitonina en el carcinoma medular de tiroides, hormonas esteroideas por los carcinomas suprarrenales). Por otro lado, en otras neoplasias puede aparecer una secreción ectópica de hormonas (p. ej., ACTH o ADH por el cáncer de pulmón, coriogonadotropina en tumores trofoblásticos o tumores testiculares).
3. ***Enzimas.*** Son ejemplos de liberación excesiva o anormal de enzimas los carcinomas de próstata (que segregan fosfatasa ácida) y algunos tipos de neoplasias de pulmón (que liberan isoenzimas de la creatina cinasa y enolasa neuronal).

En cuanto al origen de estos «marcadores», se asume que su origen es la «desrepresión genética», de tal forma que, por la transformación neoplásica, las células segregan productos cuya síntesis estaba reprimida.

Estos «marcadores tumorales clásicos» son utilizados en el seguimiento de neoplasias (nunca en el diagnóstico), ya que ninguno de ellos es totalmente sensible ni específico (v. anexo).

En los últimos años se han descrito otros marcadores que traducen las diferentes capacidades de las células neoplásicas (p. ej., elevación de E-cadherinas, factores de crecimiento, proteasas, etc.). La utilidad práctica de

estos «nuevos» marcadores permanece sin definir por el momento.

Autonomía

Las células neoplásicas poseen un alto grado de autonomía, lo que puede demostrarse por su capacidad para formar colonias en agar en presencia de escasos e incluso ningún factor de crecimiento. En algunos casos, la autonomía es parcial, ya que las células neoplásicas responden a factores hormonales fisiológicos (p. ej., neoplasias de mama o de próstata).

Los mecanismos que explican la autonomía son de varios tipos (fig. 15-5):

- Producción autóctona de factores de crecimiento que ejercen estimulación celular por un mecanismo autocrino (p. ej., TGF-α en tumores de próstata).
- Incremento en la expresión de receptores para factores de crecimiento (p. ej., receptores para EGF en el carcinoma de células renales).
- Activación espontánea de tirosina cinasas habitualmente ligadas a factores de crecimiento (p. ej., *raf* en carcinomas de ovario).

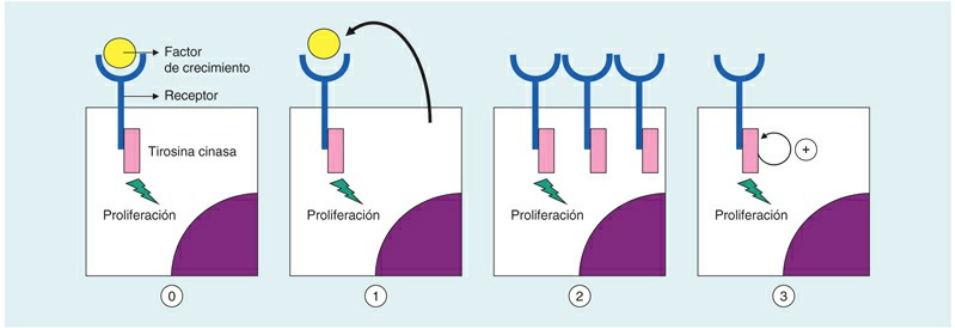


FIGURA 15-5 Mecanismos básicos de la autonomía de las células neoplásicas. *0,* normal; *1,* factores autocrinos; *2,* aumento de receptores; *3,* autoactivación de tirosina cinasas.

El crecimiento tumoral depende de dos factores: la proliferación celular (ya considerada previamente) y la disminución de la muerte celular. El análisis cinético ha demostrado que ambos procesos participan en la acumulación de células neoplásicas.

El tiempo de duplicación de la masa tumoral, generalmente entre 50 y 250 días, disminuye a medida que aumenta el tamaño del tumor, ya que el tiempo de duplicación se va alargando, lo que da lugar a una curva de crecimiento gompertziano (fig. 15-6). La explicación es que se reduce el ritmo proliferativo o que aumenta la pérdida de células —por exfoliación, lisis o abandono del foco para constituir metástasis—, o que concurren ambos

fenómenos.

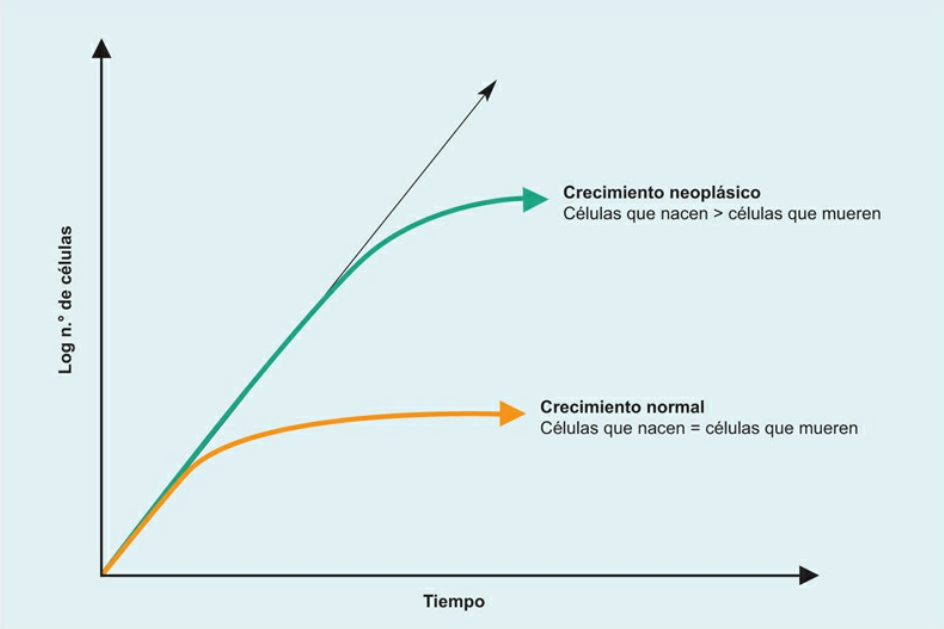


FIGURA 15-6 Crecimiento normal y tumoral.

Manifestaciones de las neoplasias

Las manifestaciones de las neoplasias son de tres tipos: locales, generales y a distancia.

Manifestaciones locales

Dependen de la presencia del tumor y, por lo tanto, de la localización de estas lesiones. En este capítulo únicamente se indicarán los mecanismos responsables de la producción de síntomas y signos, que se detallan a continuación.

Aumento de volumen y sustitución de la estructura normal del órgano. Este mecanismo es el responsable de la producción de *masas extrañas* (visibles, palpables o demostrables por métodos de imagen), de la producción de *dolor* (por compresión o irritación de terminaciones nerviosas) y de la *insuficiencia funcional* de los órganos afectados.

Creación de conflictos de espacio. Si el aumento de tamaño tiene lugar en cavidades poco distensibles (p. ej., cavidad craneal o mediastínica), se producen manifestaciones clínicas que traducen la compresión de las estructuras presentes en esa cavidad (p. ej., síndrome mediastínico [v. cap. 24] o síndrome de hipertensión intracraneal [v. cap. 79]).

Estenosis u obstrucción de los órganos huecos. Si el tumor invade un órgano hueco o lo comprime desde el exterior, se produce una detención del tránsito a ese nivel. Este hecho condicionará, en la zona previa a la obstrucción, varias consecuencias: *distensión* (si se trata de un órgano con pared mucomuscular), *hiperfunción inicial* (motora y/o secretora) en un intento de «luchar» contra la obstrucción seguida de *hipofunción* (consecuencia del agotamiento muscular) e *infección* (facilitada por la acumulación de las secreciones y la presencia de bacterias).

Si la tumoración asienta en un bronquio, la consecuencia será una atelectasia obstructiva (v. cap. 23). La afectación del tubo digestivo da lugar a los síndromes de estenosis y obstrucción del segmento correspondiente (v. cap. 36). La obstrucción del sistema biliar ocasiona un síndrome de colestasis (v. cap. 41), mientras que la de las vías urinarias da lugar a una nefropatía obstructiva (v. cap. 50). Finalmente, la obstrucción de los vasos linfáticos o del sistema venoso ocasiona edema de la extremidad afecta.

Ulceración del tumor. Cuando la neoformación de vasos no sigue el ritmo del crecimiento de la masa celular, se produce la necrosis de parte del tumor por isquemia. Si la pérdida de sustancia afecta a la pared de los vasos, surgen hemorragias tanto en el seno del tumor como hacia al exterior (p. ej., hemoptisis, melena, hematuria).

Manifestaciones generales

Incluyen los siguientes datos: astenia, anorexia, adelgazamiento, palidez y, en algunos casos, fiebre. Son manifestaciones inespecíficas (en el sentido de que aparecen en otro tipo de procesos) y poco sensibles (ya que sujetos con neoplasias pueden no presentarlas hasta fases avanzadas). Sin embargo, tienen interés en el contexto de una neoplasia, ya que pueden ser el primer dato que conduzca a su diagnóstico. En su producción intervienen múltiples factores:

- Alteraciones del gusto y del control del apetito.
- Alteraciones locales del tracto digestivo que dificultan la deglución, la digestión o la absorción de los alimentos ingeridos.
- Producción de sustancias que estimulan el catabolismo (p. ej., el TNF-α).
- Producción de otros pirógenos endógenos.

Además de las manifestaciones clínicas, pueden aparecer alteraciones hematológicas (anemia, leucocitosis, neutrofilia) y datos analíticos que traducen el aumento de los reactantes de fase aguda (v. cap. 11).

Manifestaciones a distancia

Incluyen dos tipos de síndromes: los derivados de la presencia de metástasis y los síndromes paraneoplásicos.

Síndromes derivados de la presencia de metástasis

Son similares a los ocasionados por el tumor original, pero en otra localización anatómica.

Síndromes paraneoplásicos

Son el conjunto de manifestaciones clínicas y/o biológicas, que evolucionan de manera paralela al tumor, se expresan en órganos o sistemas situados a distancia del mismo, no dependen de la existencia de metástasis en esos órganos y pueden presentarse como enfermedad primitiva durante un tiempo más o menos largo de latencia clínica del tumor original.

Globalmente, las neoplasias pulmonares son los tumores malignos que con mayor frecuencia dan lugar a síndromes paraneoplásicos, seguidos de los adenocarcinomas renales.

Los principales mecanismos fisiopatológicos implicados en la génesis de los síndromes paraneoplásicos son de tres tipos: la síntesis de sustancias reguladoras (hormonas o citocinas), la inducción de respuesta inmune a

antígenos tumorales o la liberación de productos tóxicos.

Los síndromes paraneoplásicos son muchos; en este apartado se señalan únicamente los más característicos.

Endocrinológicos. Se han descrito síndromes derivados de la liberación de todas las hormonas peptídicas, incluidas las hipotalámicas. Algunos ejemplos son el síndrome de Cushing, por secreción ectópica de ACTH o de CRH; el síndrome de secreción inadecuada de ADH, y la seudopubertad precoz si el tumor segrega gonadotropinas.

Metabólicos. Por ejemplo, la hipoglucemia si el tumor segrega sustancias de acción similar a la de la insulina (v. cap. 63) o la hipercalcemia por la secreción de proteínas específicas (v. cap. 62).

Hematológicos. Los dos síndromes característicos son la policitemia por secreción ectópica de eritropoyetina (v. cap. 52) y la coagulación intravascular diseminada (CID) si el tumor libera material procoagulante (v. cap. 56). Las tromboflebitis, frecuentes en el carcinoma de páncreas, también se deben a la producción de sustancias procoagulantes.

Neuromusculares. Son muy diversos y afectan a todos los elementos del sistema nervioso, desde el encéfalo hasta la unión neuromuscular y músculo estriado. Uno de los mecanismos principales de este grupo de síndromes paraneoplásicos es la reacción cruzada entre antígenos tumorales y proteínas del sistema nervioso (v. anexo).

Renales. Principalmente, glomerulopatías mediadas inmunológicamente.

Osteoarticulares. La osteoartropatía hipertrófica es un cuadro que consiste en la aposición de hueso debajo del periostio en las regiones distales de las extremidades, con la consiguiente deformación —y dolor—. Este síndrome se observa en el cáncer de pulmón y es posible que participe en su génesis la secreción inadecuada de hormona del crecimiento (GH) o de VEGF.

Cutáneos. Son múltiples y se asocian a diversos tipos de neoplasias. A modo de ejemplo, citaremos la *acantosis nigricans*, una extraña pigmentación en las axilas, asociada a neoplasias abdominales.

Síndrome de lisis tumoral

Tiene interés señalar finalmente un conjunto de manifestaciones relacionadas con la destrucción de las células tumorales por quimioterapia o radioterapia, denominado *síndrome de lisis tumoral.* En la figura 15-7 se indica de forma esquemática la fisiopatología de este síndrome.

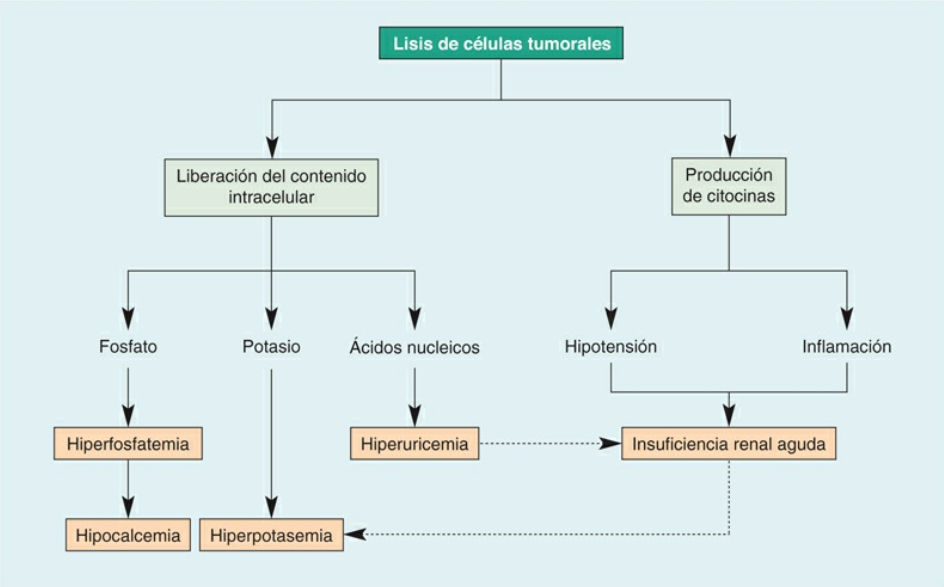


FIGURA 15-7 Síndrome de lisis tumoral.

Autoevaluación

Preguntas

1. El concepto de tumor incluye alteraciones en:
   a) Proliferación
   b) Diferenciación
   c) Supervivencia
   d) Todas las anteriores
   e) Ninguna de las anteriores
2. ¿Con qué tipo de neoplasia se asocia el consumo de aflatoxinas?
   a) Pulmón
   b) Mama
   c) Hígado
   d) Riñón
   e) Sistema nervioso central
3. La reorganización cromosómica es el mecanismo principal de activación de los protooncogenes en:

a) Neoplasias pulmonares
b) Sarcoma de Ewing
c) Neuroblastoma
d) Neoplasias ováricas
e) Neoplasias vesicales

4. Los papilomavirus inducen neoplasias:
a) Activando protooncogenes de la familia *myc*
b) Inactivando la proteína del retinoblastoma
c) Inactivando la p53
d) b + c
e) Todas las anteriores son correctas

5. La deficiencia heterocigótica de beclina se asocia a un incremento de neoplasias por:
a) Activación de protooncogenes
b) Inactivación de antioncogenes
c) Evasión de la apoptosis
d) Evasión de la autofagia
e) Aumento del potencial replicativo

6. ¿Cuál de las siguientes proteínas se une a las proteínas del citoesqueleto?
a) E-cadherina
b) N-cadherina
c) M-cadherina
d) β-catenina
e) α-catenina

7. En las células neoplásicas es característico:
a) Disminución de la captación de glucosa
b) Disminución de la captación de glutamina
c) Aumento de la glucólisis anaeróbica
d) Todas las anteriores
e) Ninguna de las anteriores

8. La presencia de cromosoma Philadelphia en la leucemia mieloide crónica es un ejemplo clásico de:
a) Monoclonalidad
b) Anaplasia
c) Autonomía
d) Todas las anteriores
e) Ninguna de las anteriores

9. La producción ectópica de ADH es un síndrome paraneoplásico característico de los tumores:
a) Hepáticos
b) Renales
c) Pancreáticos
d) De mama
e) Pulmonares

10. No es un dato característico del síndrome de lisis tumoral:
    a) Hipocalcemia
    b) Hiperuricemia
    c) Insuficiencia renal
    d) Hiperfosfatemia
    e) Hipopotasemia

Respuestas

1. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: existen diferencias conceptuales entre tres términos que frecuentemente son utilizados de forma equivalente: tumor, cáncer y neoplasia. Así, tumor es un concepto macroscópico que implica un aumento de tamaño de un órgano sin prejuzgar su naturaleza. El término cáncer hace referencia a la morfología (similar a un cangrejo) de algunos tumores sólidos. Neoplasia es un término más preciso que incluye los tres aspectos mencionados (alteraciones de la proliferación, la diferenciación y la supervivencia). De esta forma, las leucemias, que cumplen todos los criterios para ser consideradas neoplasias, no pueden ser consideradas estrictamente ni «tumores» ni «cánceres».

2. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: la contaminación de cereales por hongos del género *Aspergillus* y la liberación de aflatoxina se han asociado a la aparición de hepatocarcinomas.

3. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: la *reorganización cromosómica* es el mecanismo principal de activación de protooncogenes en la leucemia mieloide crónica, el linfoma de Burkitt, la leucemia aguda promielocítica y el sarcoma de Ewing.

4. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: los papilomavirus poseen dos proteínas oncogénicas denominadas E6 y E7. E6 es capaz de incrementar el catabolismo de p53, mientras que E7 inhibe la proteína Rb, por lo que se produce la malignización de la célula infectada.

5. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: en la deficiencia heterocigótica de beclina, relacionada con la autofagia, aumenta la incidencia de neoplasias (mama, ovario y próstata).

6. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: las cadherinas son proteínas responsables de la unión entre las células de un mismo tejido. Varios tipos de cadherinas se asocian a diferentes tipos celulares: N-cadherina (tejido nervioso), M-cadherina (mesénquima) o E-cadherina (epitelio). El extremo citoplasmático de las cadherinas está unido a β-catenina y esta a través de la α-catenina al citoesqueleto.

7. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: los dos nutrientes esenciales para el crecimiento celular son la glucosa y la glutamina. En las células tumorales se ha objetivado un incremento de la captación de ambas moléculas, mejor caracterizado en el caso de la glucosa. Así, en muchos tipos de neoplasias se produce una sobreexpresión de receptores GLUT-2 que determina una mayor captación de glucosa. En las células tumorales, también en algunas células normales, se produce un fenómeno inusual denominado efecto Warburg, que consiste en que, a pesar de que las células disponen de oxígeno para su utilización a través del ciclo de Krebs y la fosforilación oxidativa, se incrementa de forma muy notable la glucólisis anaeróbica.

8. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: las células neoplásicas poseen tres características especiales: monoclonalidad, anaplasia y autonomía. La monoclonalidad indica que todas las células tumorales derivan de una única célula original en la que se produjo la adquisición de las capacidades indicadas y que escapó a los mecanismos de defensa.

9. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: la producción ectópica de ADH es característica del carcinoma microcítico de pulmón.

10. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: en el síndrome de lisis tumoral los dos mecanismos básicos son la liberación del contenido intracelular (fosfato, potasio, ácidos

nucleicos) y la inducción de citocinas. La hiperfosfatemia da lugar a hipocalcemia. El catabolismo de los ácidos nucleicos da lugar a hiperuricemia.

CAPÍTULO 16

Envejecimiento. Aspectos fisiológicos y patológicos

En el último capítulo de la parte general se estudiará un proceso común a todos los seres vivos denominado envejecimiento o senescencia. Aunque en general ambos conceptos son utilizados de forma sinónima, estrictamente el *envejecimiento* consiste en el paso del tiempo, mientras que la *senescencia* implica un deterioro progresivo del organismo maduro en individuos aparentemente sanos. Tiene interés destacar que el envejecimiento no es una enfermedad, aunque facilita y modifica su aparición, por las razones que indicaremos más adelante.

En este capítulo, exclusivamente se revisarán los aspectos biológicos del envejecimiento humano. Teniendo en cuenta el aumento de la esperanza de vida, el número de ancianos en la población ha aumentado notablemente, por lo que el conocimiento de los aspectos fisiológicos y las formas de enfermar de los ancianos tiene gran interés dentro de un manual de Patología General.

Aspectos generales del envejecimiento

El proceso del envejecimiento presenta varias características comunes: *a)* es *intrínseco,* es decir, independiente del medio ambiente, aunque este puede ejercer cierta influencia; *b)* es *universal,* lo que significa que se observa en todas las especies, en todos los individuos y en todas las células del organismo; *c)* es *progresivo,* pues los cambios que ocasiona se acentúan al avanzar la edad; *d)* es *heterogéneo,* ya que no cursa de forma idéntica ni en todas las especies, ni en todos los individuos ni en todas las células; *e)* es *deletéreo,* ya que conduce inexorablemente a la muerte, y *f)* posee un *significado diferente* para la especie y para el individuo.

Así, desde el punto de vista de la *especie* resulta beneficioso por dos razones, ya que evita la superpoblación y con ello el agotamiento de los recursos para la supervivencia y, por otro lado, permite incrementar la variabilidad genética, de tal forma que al actuar la selección sobre estas mutaciones mejora la adaptación al medio ambiente. Por el contrario, el envejecimiento tiene un efecto nocivo sobre el *individuo,* ya que limita su capacidad adaptativa.

De cualquier forma, los procesos que favorecen el envejecimiento limitan la aparición de neoplasias, por lo que, de alguna forma, el envejecimiento tiene aspectos positivos incluso en el propio individuo.

Cronología del envejecimiento

No existe una fecha concreta que marque de forma clara el paso de la madurez a la vejez, ya que el proceso de envejecimiento biológico es heterogéneo y no guarda una relación concreta con la edad cronológica. En términos absolutos, podría afirmarse que el envejecimiento comienza en el momento del nacimiento.

En este aspecto tiene interés la definición de varios conceptos. Así, la *esperanza de vida «máxima»* es aquella edad que alcanza una minoría de los individuos de una especie. Este valor, en la especie humana, es de 120 años y depende de las características biológicas del envejecimiento. Otra idea diferente es la *esperanza de vida «media»*, que hace referencia al promedio de años que, en unas coordenadas de espacio y tiempo determinados, previsiblemente alcanzará la población de referencia. Esta magnitud se ha ido modificando con el tiempo debido a la mejora de las condiciones de vida y la disminución de las enfermedades infecciosas. Así, en España a principios del siglo XX era de aproximadamente 35 años, mientras que al final del siglo era de 75 a 80 años. Finalmente, y por *razones administrativas* (el establecimiento de la jubilación en la Alemania de Bismarck), se fijó la edad que separaba la madurez de la vejez en los 65 años.

Factores responsables del envejecimiento

El proceso del envejecimiento ha sido interpretado de forma diferente por múltiples autores, generando un elevado número de teorías. De cualquier forma, parece bien establecido que en el envejecimiento intervienen factores exógenos (o estocásticos) y factores endógenos (o genéticos), estos últimos determinan una longevidad máxima que es modulada, en sentido positivo o negativo, por los factores exógenos (fig. 16-1).

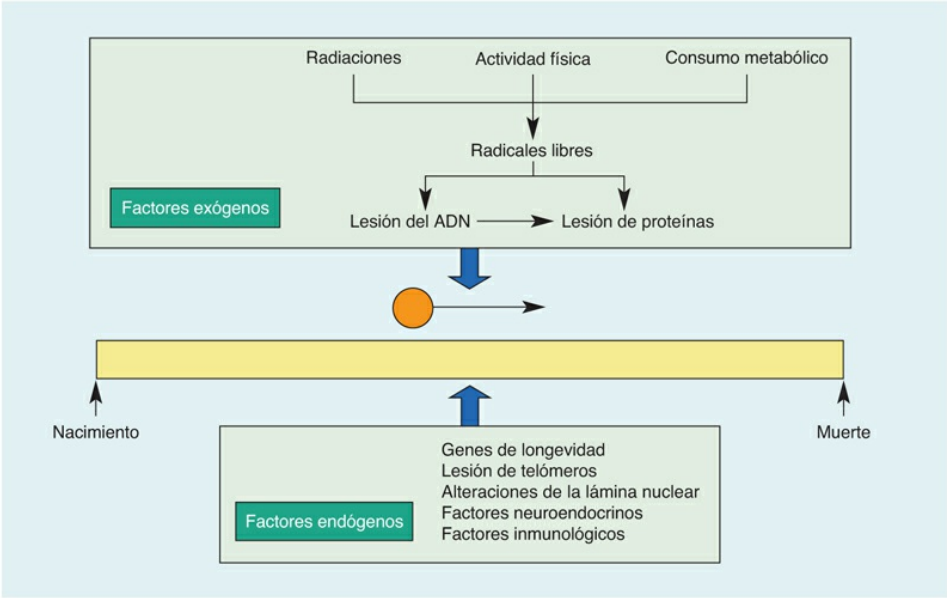


FIGURA 16-1 Mecanismos del envejecimiento.

Factores exógenos

Los tres factores principales que se relacionan de forma directa con el envejecimiento son: la temperatura externa, la actividad física y el consumo calórico. Estos factores actúan a través de diversos mecanismos, uno de los principales es la generación de radicales libres. Las consecuencias fundamentales son las lesiones del ADN, las alteraciones de las proteínas funcionales (principalmente, las encargadas de la reparación de lesiones) y las modificaciones postranscripcionales de las proteínas estructurales (p. ej., colágeno, elastina, osteocalcina).

El papel de los *factores exógenos* descritos se basa en estudios experimentales y en datos observacionales.

Así, en experimentos realizados en insectos, una reducción de la temperatura externa de 10 °C o la imposibilidad para volar aumentan la vida un 250%.

La restricción calórica a un 40% manteniendo los nutrientes esenciales

aumenta la vida de los roedores en un 50%. Los mecanismos responsables son de varios tipos (fig. 16-2): *a)* disminuye la liberación de IGF-1 (v. cap. 57) y, por lo tanto, la activación de sus receptores; la consecuencia es la activación a través de factores de transcripción de la familia FoxO de genes que inhiben el envejecimiento; *b)* inhibe la activación de TOR *(target of rapamycin),* por lo que no se activa la proteína 6 cinasa 1 ribosómica (S6k1); la consecuencia es la activación de la AMPK (AMP cinasa) que estimula los genes de longevidad; además, tiene interés señalar que dos fármacos ejercen una acción similar a la restricción calórica: rapamicina (sirolimús) y metformina, y *c)* activa un grupo de proteínas implicadas en la desacetilación denominadas *sirtuinas,* que estimulan la longevidad celular a través de FoxO. Algunas sustancias exógenas como el resveratrol, presente en las uvas, también activan las sirtuinas.

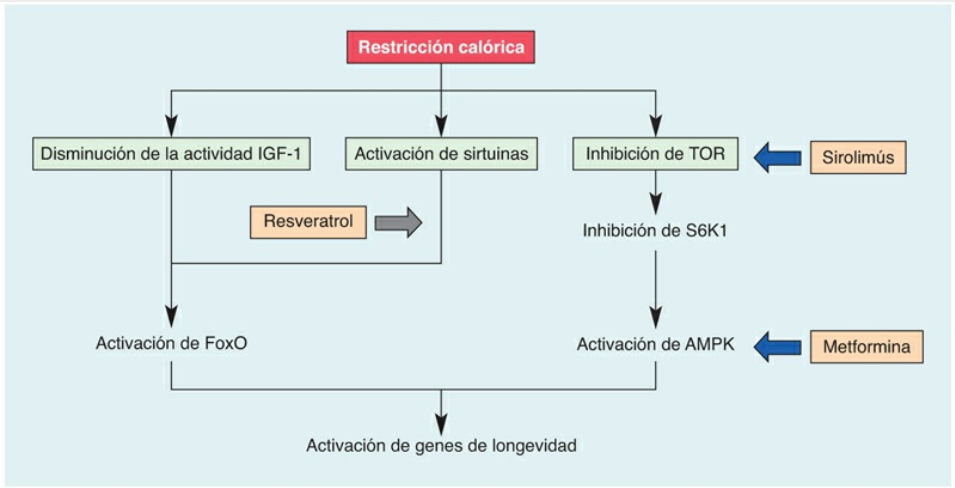


FIGURA 16-2 Restricción calórica y envejecimiento.

Los *radicales libres de oxígeno* (v. cap. 4) se producen en las células en procesos fisiológicos (p. ej., destrucción intracelular, metabolismo) y patológicos (radiaciones), tanto en el citoplasma como en las mitocondrias. La generación de radicales libres de oxígeno es capaz de lesionar los ácidos nucleicos y las proteínas celulares, lo que lleva a la alteración funcional de las células.

Existen varios tipos de datos experimentales que apoyan la intervención de los radicales libres de oxígeno en el proceso del envejecimiento. Así, en moscas transgénicas, la sobreexpresión de superóxido dismutasa y catalasa (enzimas que eliminan radicales libres) incrementa en un tercio su esperanza de vida. Por otro lado, se ha constatado un incremento de ADN mitocondrial oxidado en varios tejidos durante el envejecimiento. En tercer lugar, la eliminación de coenzima Q (componente de la cadena transportadora mitocondrial) de la dieta de los nematodos alarga su vida un 40%.

Finalmente, la reducción calórica, que alarga la esperanza de vida, disminuye la generación de radicales libres en primates.

Factores endógenos

Probablemente constituyen el factor esencial en el envejecimiento, ya que los factores exógenos actúan como elementos que aceleran o retardan el proceso.

El papel de los factores endógenos se basa en varios hechos: *a)* los estudios de longevidad realizados en gemelos monocigotos, que muestran una similitud mayor que gemelos dicigotos; *b)* la presencia de síndromes genéticos caracterizados por un envejecimiento precoz (p. ej., síndrome de Hutchinson-Gilford o progeria infantil, síndrome de Werner o progeria del adulto y síndrome de Down), y *c)* la existencia de familias de longevos.

A continuación, se exponen los principales factores endógenos relacionados con el envejecimiento.

Genes de la longevidad

Aunque los factores genéticos juegan un papel importante en el período de envejecimiento, se ha señalado que solo en un tercio de los casos son hereditarios. En humanos no se conocen de forma concreta los genes implicados, aunque se ha observado una correlación entre determinados polimorfismos de algunas proteínas (p. ej., apoproteína E2 y enzima de conversión de la angiotensina) y una mayor longevidad.

A modo de ejemplo, se ha observado experimentalmente que la expresión de un «cóctel» de factores de transcripción (OCT4, SOX2, KLF4 y cMYC) en células adultas es capaz de «revertirlas» a un estado muy similar al de células madre embrionarias. Por otro lado, la administración de factores extrínsecos (p. ej., *growth differentiation factor 11*) de animales jóvenes a ancianos lleva al rejuvenecimiento de órganos y tejidos.

Disminución de las telomerasas

Como se ha indicado en el capítulo 15, los estudios de Hayfick en cultivos celulares de fibroblastos comprobaron que el potencial proliferativo se relaciona con el número de divisiones celulares. Posteriormente, se ha observado que este «programa genético» se ejecuta, al menos en parte, por la disminución de la estabilidad de los telómeros.

Alteraciones de la lámina nuclear

La lámina nuclear es una estructura esencial en el tráfico de moléculas entre el citoplasma y el núcleo, formada por varios tipos de filamentos intermedios

(laminas A, B y C).

La mutación del gen *LMNA* que codifica la lamina A es responsable de la acumulación de esta proteína farnesilada en el síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford.

Control neuroendocrino

Esta interpretación indica que el sistema neuroendocrino sería responsable del proceso del envejecimiento.

Existen dos tipos de experimentos que apoyan esta teoría: *a)* la mayor supervivencia de roedores sometidos a hipofisectomía en los que se reponen las hormonas deficitarias, y *b)* la mayor supervivencia de ratones a los que se administra L-dopa, en relación con la menor supervivencia de cepas de ratones en los que existe una deficiencia del sistema dopaminérgico.

Sin embargo, en la actualidad, parece que las alteraciones de los sistemas nervioso y endocrino son más consecuencia de los cambios del envejecimiento que su causa.

Teoría inmunológica

Las relaciones entre la respuesta inmune y el envejecimiento son complejas. Por un lado, se describen alteraciones numéricas y funcionales de diferentes células de la respuesta inmune (natural o específica) (v. tabla e16-1). En este sentido, se explicaría en parte el aumento de infecciones en el anciano, la menor respuesta a la vacunación o el aumento de neoplasias.

Tabla e16-1

Alteraciones inmunológicas durante el envejecimiento

Sistema	Elementos	Alteraciones
Barreras naturales		Véase el texto
Inmunidad innata	Polimorfonucleares neutrófilos	Disminución de la capacidad de fagocitosis y destrucción
	Monocitos/macrófagos	Aumento en la secreción de citocinas proinflamatorias
	Células dendríticas	Disminución de la producción de interferón antiviral por células dendríticas linfoplasmocitoides
	Células *natural killer*	Disminución de actividad Aumento de número
Inmunidad adquirida	Linfocitos B	Disminución de la respuesta a antígenos exógenos Aumento de autoanticuerpos
	Linfocitos T CD4+	Pérdida de CD4 vírgenes Reducción del repertorio antigénico Disminución de Th1/aumento de Th2
	Linfocitos T CD8+	Pérdida de CD8 vírgenes Acumulación de CD8 efectores y de memoria

La atrofia tímica y las deficiencias nutricionales son factores relacionados con estas alteraciones.

Sin embargo, en el anciano aumenta la concentración de algunas citocinas proinflamatorias (p. ej., TNF-α) que contribuye a la aparición de enfermedades relacionadas con el envejecimiento (p. ej., enfermedad de Parkinson) y al aumento de autoanticuerpos (aunque no de enfermedades autoinmunes).

Consecuencias generales del envejecimiento

En líneas generales, el envejecimiento en los mamíferos presenta los datos generales que se exponen a continuación.

Cambios en la composición corporal. A medida que avanza la edad disminuyen la masa celular, principalmente la correspondiente a los músculos, y la masa ósea. Sin embargo, la masa grasa, aunque permanece sin cambios o disminuye levemente, aumenta en proporción, pasando de un 15% a los 30 años hasta un 30% a los 80 años.

Modificación en la estructura de los órganos. Se alteran tanto el componente celular como los elementos del tejido conjuntivo. Así, se reduce el número de células de muchos órganos y aparecen alteraciones características, como depósitos de lipofuscina. En el tejido conjuntivo se reduce la cantidad de fibras elásticas y se altera la estructura del colágeno, formándose enlaces cruzados entre sus fibras, lo que incrementa la rigidez de estas.

Alteraciones funcionales. Como regla general, se alteran todas las funciones debido a la reducción del número de células, a la disminución de la actividad de las conservadas y a las modificaciones del tejido conjuntivo. En general, la afectación es más intensa para aquellas funciones que son más complejas, es decir, las que exigen coordinar varios sistemas. Esta alteración comienza a los 30 años y progresa de forma lineal, aunque la velocidad de alteración es diferente en cada órgano y en cada individuo.

Disminución de la reserva funcional. Las modificaciones indicadas no tienen, en general, expresión patológica, aunque condicionan un hecho muy importante: la disminución de la reserva funcional y, por lo tanto, de la capacidad para mantener la homeostasis en circunstancias excepcionales. Por ello, es habitual que agresiones mínimas ocasionen consecuencias fatales en ancianos sin enfermedad previa.

Consecuencias particulares del envejecimiento[1]

Una vez consideradas las consecuencias generales del proceso de envejecimiento, revisaremos las consecuencias específicas sobre la estructura y la función de los diferentes órganos y sistemas, así como sobre el aspecto general del anciano.

Aspecto general del anciano

La estatura disminuye hasta 6-8 cm, ya que se acorta la columna vertebral por varios motivos: *a)* la reducción de la altura de los discos intervertebrales; *b)* la exageración de la cifosis dorsal, y *c)* ocasionalmente por el colapso de los cuerpos vertebrales, justificado por la osteoporosis senil (v. más adelante). También existe una tendencia a la posición en flexión de caderas y rodillas, lo que incrementa la sensación de disminución de altura. El cuello se mantiene extendido para compensar la cifosis. La reducción de la anchura de hombros, la cifosis y otras modificaciones de la jaula torácica (p. ej., la osificación de los cartílagos costales) modifican la estructura torácica, aumentando su diámetro anteroposterior. Es también muy característica una redistribución de la grasa subcutánea, que disminuye en cara, cuello y extremidades, mientras que aumenta en el abdomen y en las caderas.

Piel y sus anejos

En general, disminuyen el grosor y la elasticidad cutáneos, así como su adherencia a los tejidos subyacentes. La consecuencia es el aumento de los pliegues cutáneos normales y la aparición de nuevos pliegues (arrugas). Estas arrugas son especialmente frecuentes en la cara, ya que en esta zona existe una mayor pérdida de tejido subcutáneo y los gestos promueven la movilización. Además, la pérdida de piezas dentarias, la atrofia del hueso alveolar y las arrugas de la mitad inferior de la cara confieren una apariencia característica a los ancianos (v. fig. e16-1).

Por otro lado, aparecen lesiones características como angiomas, verrugas y, sobre todo, la púrpura senil (v. cap. 55).

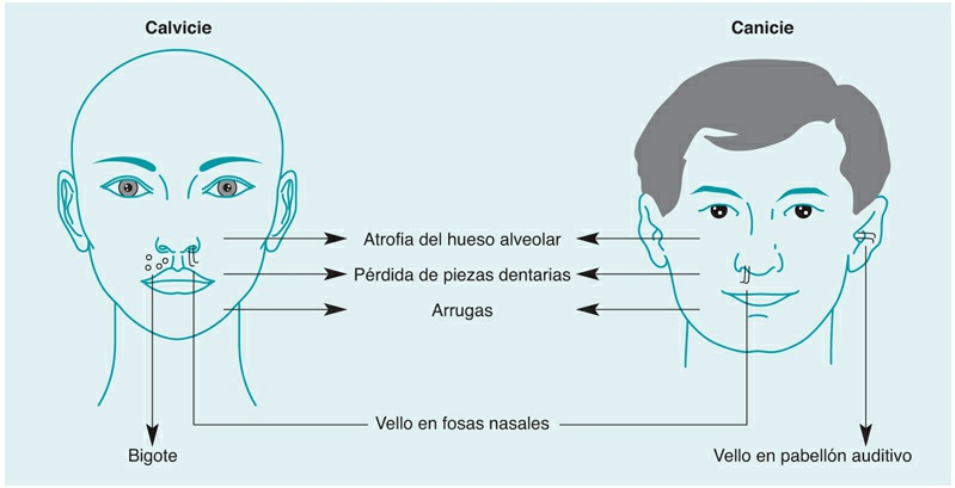


FIGURA E16-1 Modificaciones faciales asociadas al envejecimiento.

Aunque son más frecuentes en la vejez, la calvicie y la canicie no son estrictamente fenómenos ligados al envejecimiento. Sin embargo, es frecuente la disminución de vello púbico y axilar, así como la aparición de vello en otras regiones (fosas nasales en ambos sexos, conducto auditivo externo en los varones, bigote en las mujeres). También es característica la aparición de estriaciones en las uñas.

Aparato respiratorio

En el envejecimiento se producen modificaciones en prácticamente todas las estructuras del aparato respiratorio. De este modo, en las vías aéreas se produce disminución del número y la motilidad de los cilios, con hipertrofia de las glándulas bronquiales. Los espacios alveolares se dilatan y se modifica la estructura del intersticio, por lo que disminuye la cantidad de fibras elásticas y aumenta el contenido de colágeno. También se altera la pared torácica, disminuyendo la masa de los músculos respiratorios y aumentando la rigidez ósea (por osificación de los cartílagos costales).

Estas alteraciones estructurales afectan a la función respiratoria en varios aspectos (fig. 16-3):

- *Patrón espirométrico.* Predomina el patrón obstructivo con datos de atrapamiento aéreo similar al del enfisema.
- *Distensibilidad.* Se encuentra disminuida tanto en su componente pulmonar como en la pared torácica.
- *Capacidad de transferencia de CO.* Se reduce al disminuir la superficie de contacto entre aire y sangre.
- *Relación ventilación/perfusión.* Se altera la relación entre la ventilación y la perfusión, sobre todo en los vértices pulmonares.

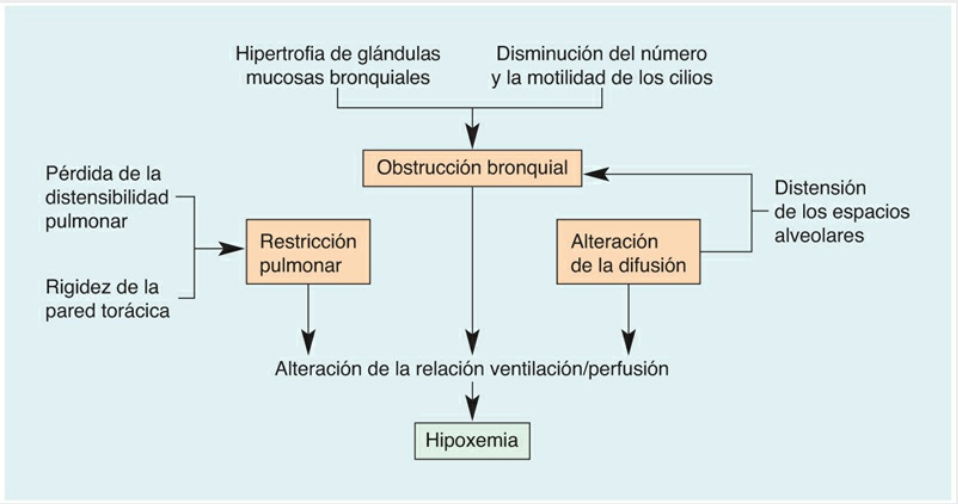


FIGURA 16-3 Alteraciones respiratorias durante el envejecimiento.

La consecuencia global es un aumento del gradiente alveoloarterial de oxígeno y la disminución de la presión arterial de oxígeno (PaO_2) sin alteración de la de anhídrido carbónico ($PaCO_2$).

Aparato circulatorio

Durante el envejecimiento se producen modificaciones estructurales y funcionales del corazón y de todos los tipos de vasos sanguíneos.

En el *corazón* aparecen depósitos de lipofuscina en las fibras musculares y aumenta el tejido conjuntivo. Las consecuencias son mecánicas (limitación de la repleción durante la diástole) y eléctricas (disminución de la respuesta cronotrópica a la estimulación β-adrenérgica).

En el *sistema arterial* el descenso de la elastina y el aumento de colágeno ocasionan una dilatación y tortuosidad de los grandes vasos (formación de aneurismas) y un aumento de la presión sistólica (al no poder ser amortiguado el efecto de la inyección de sangre con la sístole ventricular). La rigidez de los vasos de resistencia, junto con el engrosamiento de la capa íntima, da lugar a una insuficiencia en el aporte de sangre a los tejidos.

Aparato digestivo

El tubo digestivo se afecta en todos sus tramos, existiendo además alteraciones de las estructuras anexas (glándulas salivales, hígado y páncreas) (fig. 16-4).

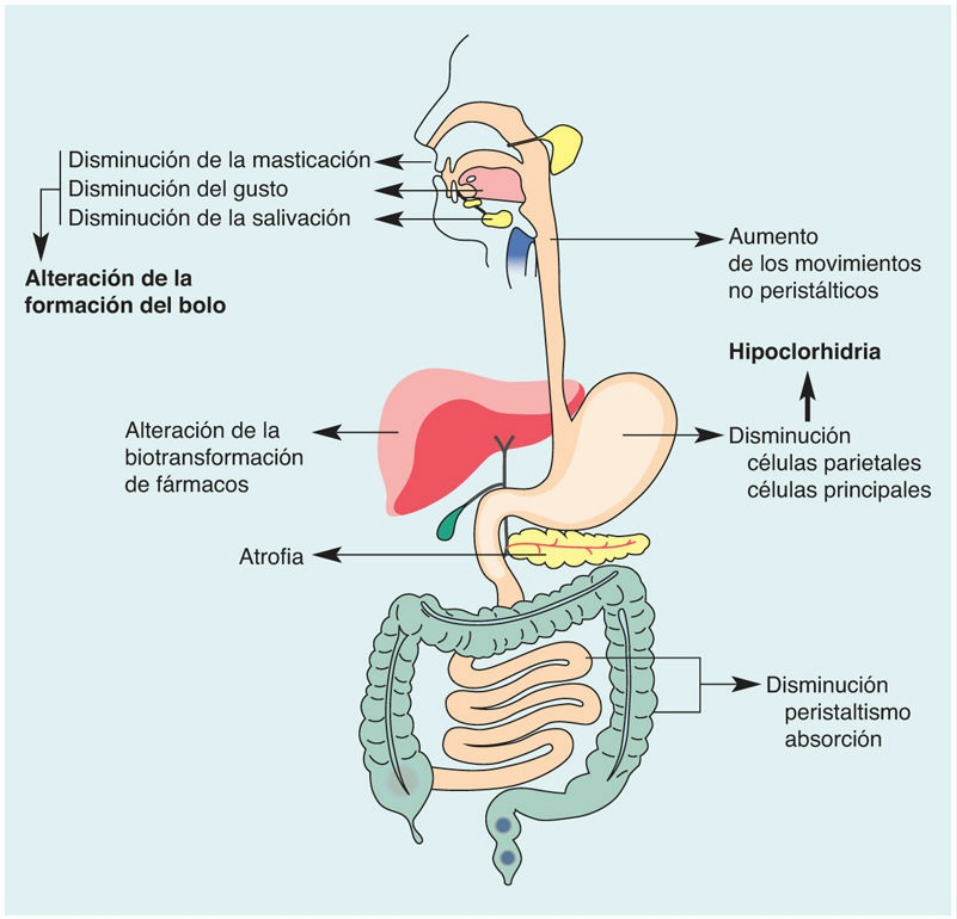


FIGURA 16-4 Alteraciones digestivas durante el envejecimiento.

En la *boca* se producen cambios importantes que afectan a la preparación del bolo alimentario. Así, como ya hemos comentado, la atrofia del hueso alveolar da lugar a la pérdida de las piezas dentarias y, por lo tanto, se afecta la masticación. Además, se producen alteraciones en la cantidad y la calidad de la saliva, disminuye la producción por las glándulas salivales y aumenta su alcalinidad. También se produce una alteración del sentido del gusto debido a dos factores, la pérdida de papilas gustativas y la halitosis que resulta de la alcalinización de la saliva. Principalmente, se altera la percepción para los sabores dulces y salados.

En el resto del aparato digestivo se altera la función secretora (principalmente de las células principales y parietales del *estómago*). La función absortiva del *intestino* se altera más por una disminución del aporte vascular que por una alteración de la mucosa. Por otro lado, disminuyen la motilidad y la fuerza de las contracciones. La consecuencia es un retraso de la evacuación de todos los tramos del tubo digestivo, disminuyendo el peristaltismo normal y aumentando los movimientos no peristálticos (sobre todo en el *esófago*).

El *hígado* se altera morfológicamente, disminuyen su peso y su volumen, y en sus células se acumula el pigmento lipofuscina. Sin embargo, la función hepática no se altera de forma importante, excepto en lo que respecta a la biotransformación de fármacos. El *páncreas* sigue un patrón similar, con

atrofia, pero sin alteraciones en su secreción exocrina.

Riñón y vías urinarias

En lo que respecta a los *riñones*, se observa una disminución de su tamaño y su peso, que se corresponde con una reducción del número de nefronas. La exploración de la función renal demuestra las siguientes modificaciones (v. fig. e16-2):

- **Filtrado glomerular.** Medido con las técnicas de aclaramiento, disminuye un 1% por año a partir de los 40.
- **Capacidad de retener sodio.** Está limitada por la diuresis osmótica a la que obliga la disminución del número de nefronas y el ser insuficiente la secreción de renina y, por lo tanto, la de aldosterona. Esto debe obligar a los ancianos a ser cautos con la restricción de sal.
- **Concentración urinaria.** Se reduce la capacidad para concentrar la orina y conservar agua por la diuresis osmótica y por la disminución de la respuesta de los túbulos a la hormona antidiurética (ADH). Esto, unido al embotamiento de la sensación de sed, expone a la deshidratación.
- **Funciones endocrinas.** También disminuye la hidroxilación del 25-OH-colecalciferol en el carbono 1.

Lo más sobresaliente de las *vías urinarias* es la hipertrofia de la próstata, lo que ocasiona dificultades para la micción. Debemos destacar que la *próstata* es el único órgano cuyo tamaño aumenta en el envejecimiento.

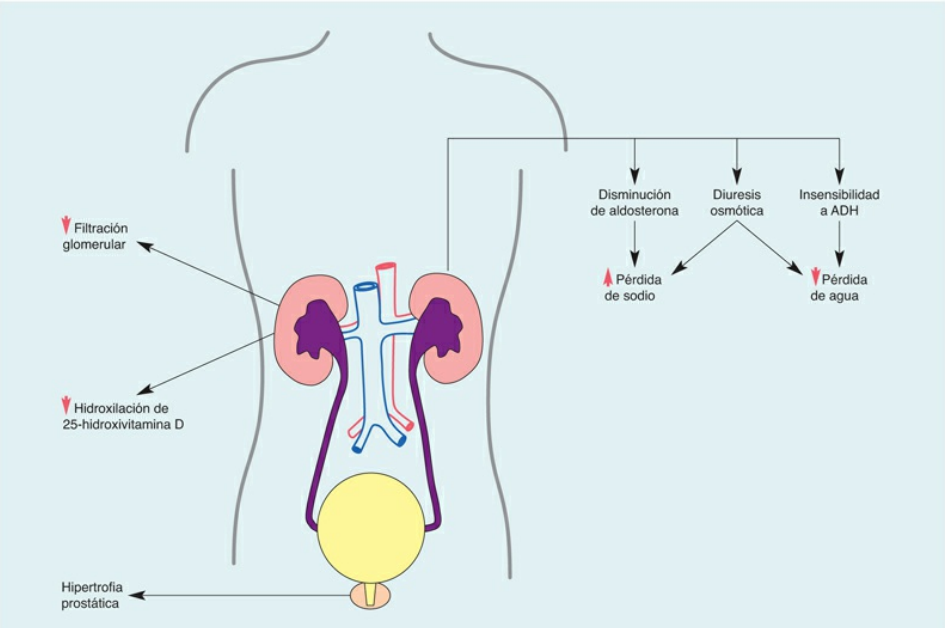


FIGURA E16-2 Alteraciones urinarias durante el envejecimiento.

Sangre y órganos hematopoyéticos

Las alteraciones de la *médula ósea* en ancianos son las esperables: un descenso de la celularidad que se relaciona con la edad y un aumento del contenido en grasa.

En la *sangre periférica* disminuye la concentración de hemoglobina, sobre todo en los varones, pero sin alterar el aporte de oxígeno a los tejidos. En lo que respecta a la serie blanca, no existen alteraciones numéricas (excepto un leve aumento de células *natural killer*), pero son detectables mediante técnicas específicas algunas alteraciones funcionales discretas (disminución de la fagocitosis por los neutrófilos, modificación de la producción de citocinas por el sistema mononuclear fagocítico). Las modificaciones de las células inmunes ya han sido mencionadas previamente. La hemostasia no se altera durante el envejecimiento.

Sistema endocrino

De forma general, las glándulas endocrinas disminuyen en peso y tamaño, decreciendo el número de células nobles y aumentando el contenido fibroso. También, de forma general, disminuye el número o la afinidad de los receptores, por lo que decae la sensibilidad a las hormonas.

En concreto, disminuye la producción de hormonas tiroideas, la de glucocorticoides y la liberación nocturna de hormona del crecimiento (GH). También está deprimido el eje renina-angiotensina-aldosterona. Por el contrario, y como consecuencia de la disminución de vitamina D activa, disminuye la absorción intestinal de calcio y, lógicamente, aumenta la liberación de hormona paratiroidea (PTH). También se incrementa la liberación hipotalámica de ADH, aunque disminuye su acción tubular. Finalmente, aumentan los niveles de insulina y glucagón.

Metabolismo

Los dos datos más destacados son la disminución del metabolismo basal y la tolerancia a la glucosa. La disminución del metabolismo basal depende de la reducción de la masa celular, mientras que la tolerancia a la glucosa se debe a una disminución de su utilización.

Sistema nervioso

El sistema nervioso se altera de forma muy importante durante el

envejecimiento. La afectación se traduce en cambios macroscópicos, microscópicos y bioquímicos que tienen consecuencias funcionales sobre el sistema nervioso central, periférico y autónomo.

En el *sistema nervioso central,* las alteraciones macroscópicas más importantes son la disminución de volumen y peso (aproximadamente, el 0,5% por año), así como un estrechamiento de las circunvoluciones, con aumento de la anchura y la profundidad de los surcos y una dilatación del sistema ventricular. Estos fenómenos se deben a varios factores: una disminución del flujo vascular, una pérdida de neuronas y alteraciones degenerativas en las neuronas restantes (p. ej., rarefacción de las dendritas, acumulación de lipofuscina y ovillos neurofibrilares en el hipocampo). La pérdida de neuronas no tiene lugar al azar, sino que afecta a zonas concretas: la neocorteza, las células de Purkinje del cerebelo, la sustancia negra y el *locus coeruleus.* La alteración de neurotransmisores más característica es la disminución de noradrenalina y dopamina.

Estas alteraciones estructurales dan lugar a múltiples alteraciones funcionales que afectan a lo siguiente:

- *Motilidad.* Son frecuentes el temblor senil y la disminución de los reflejos —los cutáneo-abdominales pueden estar abolidos—, dato que se ha de tener en cuenta para no asignarle significado patológico.
- *Sensibilidad.* Se alteran principalmente la sensibilidad propioceptiva y la capacidad estereognósica.
- *Funciones intelectuales.* Disminuyen la memoria reciente y otras funciones superiores.
- *Afectividad.* Es característica cierta labilidad afectiva y emocional.
- *Sueño.* Se caracteriza por insomnio, despertar frecuente y disminución de la fase REM.

En los exámenes complementarios, destaca un enlentecimiento de las ondas en el electroencefalograma.

En lo que respecta al *sistema nervioso periférico,* el dato más notable es la reducción de la velocidad de conducción de los impulsos nerviosos.

La afectación del *sistema nervioso autónomo* se traduce en la disminución de la respuesta del reflejo baroceptor y la alteración de la termorregulación ya conocida.

Órganos de los sentidos

Además de las alteraciones del gusto y el tacto mencionadas previamente, también se afectan las estructuras oculares y la audición.

Ojos y estructuras anexas

Prácticamente todas las estructuras oculares se afectan de forma importante durante el envejecimiento (v. fig. e16-3). Así, el cristalino se altera en dos sentidos: disminuyen su elasticidad, y, por lo tanto, la capacidad de enfocar a diferentes distancias (presbiopía), y su transparencia (cataratas seniles). También disminuye el diámetro de la pupila y se altera la retina, lo que ocasiona hemeralopía (disminución de la visión nocturna) y disminución de la visión de los colores (sobre todo, el verde y el azul).

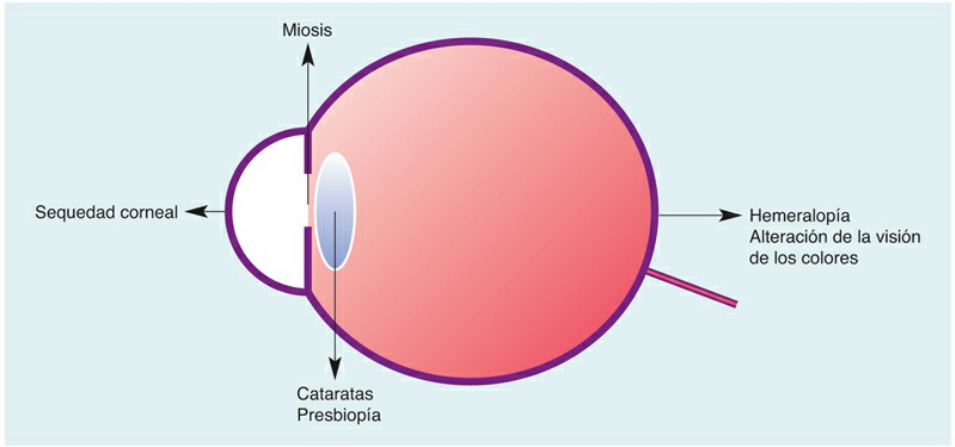


FIGURA E16-3 Alteraciones oculares durante el envejecimiento.

También disminuye la función de las glándulas lagrimales, lo que ocasiona sequedad corneal, y aparece ptosis palpebral por disminución de la elasticidad cutánea.

Oído

La manifestación más característica es la presbiacusia, en cuya patogenia participan dos fenómenos: la anquilosis de la cadena de huesecillos y los cambios atróficos en el oído interno.

Aparato locomotor

La pérdida de *masa muscular* explica la disminución de fuerza a medida que avanza la edad. En lo que respecta al *hueso*, un dato característico es la pérdida progresiva de la masa ósea desde la tercera o cuarta década de la vida, apareciendo osteoporosis en el anciano. Este hecho, junto con las alteraciones de la coordinación motora y las alteraciones de los órganos de los sentidos, condiciona un aumento de las fracturas óseas. Finalmente, en las *articulaciones* tienen lugar los cambios degenerativos en el cartílago responsables del desarrollo de artrosis.

Índices de envejecimiento

La frecuente discordancia entre las edades cronológica (envejecimiento) y biológica (senilidad) hace conveniente disponer de «marcadores» que permitan valorar esta última. Hasta el momento, no se ha encontrado ningún dato morfológico, funcional o bioquímico asequible que sea expresión fiel de la edad biológica. Sin embargo, en grupos de individuos, no en sujetos aislados, es posible establecer la edad biológica con datos relativamente simples (p. ej., el poder de acomodación, la capacidad vital o la presión sistólica).

Peculiaridades del enfermar en los ancianos

Las características del organismo del anciano, consideradas en los apartados anteriores, imprimen características particulares al proceso del enfermar.

Aumento de la frecuencia. Algunas enfermedades son especialmente frecuentes en los ancianos debido a que el proceso de envejecimiento facilita su aparición, por ejemplo, la fractura del cuello del fémur por la fragilidad ósea o la insuficiencia cardíaca congestiva.

Aumento en la gravedad. El organismo del anciano sano emplea en su funcionamiento normal la reserva funcional del organismo adulto. Por ello, pequeñas alteraciones (traumatismos, hemorragias, exposición a temperaturas extremas, estrés psíquico, infecciones) pueden desencadenar una enfermedad grave.

Diferencia en la expresión. Las manifestaciones de enfermedades comunes son diferentes a las que aparecen en otros grupos de edad. Así, a modo de ejemplo, la elevación de la temperatura en las infecciones es de menor intensidad, el dolor del infarto de miocardio es menos dramático y son más frecuentes la confusión mental y el enturbiamiento de la conciencia.

La respuesta febril atenuada en ancianos se debe principalmente a una menor respuesta del órgano vascular de la lámina terminal (OVLT) a pirógenos endógenos, ya que en estudios experimentales ni la producción de pirógenos ni la respuesta del centro termorregulador están alteradas.

Asociación de varias enfermedades. En el adulto, la presencia de diversos síntomas y signos debe interpretarse considerando la existencia de un único proceso patológico (principio de la parsimonia de Ockam). Sin embargo, en el anciano, es frecuente que coexistan varias entidades en un mismo paciente. Además, es habitual que junto con el proceso principal se observen otras alteraciones (p. ej., hipertensión arterial, disminución de la filtración glomerular, etc.) que pueden estar relacionadas con la enfermedad causal o con el propio proceso del envejecimiento.

Bibliografía de la parte 2

Bärtsch P, Swenson ER. Acute high-altitude illnesses. *N Engl J Med*. 2013;368:2294–2302.

Benson M. Clinical implications of omics and systems medicine: focus on predictive and individualizated treatment. *J Intern Med*. 2016;279:229–240.

Bertolini G, Straumann D. Moving in a moving world. A review on vestibular motion sickness. *Fron Neurol*. 2016;7:14.

Bhagi S, Srivastava S, Singh SB. High-altitude pulmonary edema: review. *J Occup Health*. 2014;56:235–243.

Biesecker LG, Green RC. Diagnostic clinical genome and exome sequencing. *N Engl J Med*. 2014;370:2418–2425.

Black JO. Xeroderma Pigmentosum. *Head Neck Pathol*. 2016;10:139–144.

Bray C, Bell LN, Liang H, Haykal R, Kaiksow F, Mazza JJ, et al. Erythrocyte Sedimentation Rate and C-reactive Protein Measurements and Their Relevance in Clinical Medicine. *WMJ*. 2016;115:317–321.

Caballero Molina T, Pedrosa Delgado M, Gómez Traseira C. Angioedema hereditario. *Med Clin (Barc)*. 2015;145:356–365.

Callaghan R. Providing a molecular mechanism for P-glycoprotein; why would I bother? *Biochem Soc Trans*. 2015;43:995–1002.

Campo-Moreno R, Alarcón-Cavero T, D'Auria G, Delgado-Palacio S, Ferrer-Martínez M. Microbiota and Human Health: characterization techniques and transference. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018;36:241–245.

Chen X, Qian Y, Wu S. The Warburg effect: evolving interpretations of an established concept. *Free Radic Biol Med*. 2015;79:253–263.

Chirica M, Bonavina L, Kelly MD, Sarfati E, Cattan P. Caustic ingestion. *Lancet*. 2017;389:2041–2052.

Choi AM, Ryter SW, Levine B. Autophagy in human health and disease. *N Engl J Med*. 2013;368:651–662.

Chojnowski A, Ong PF, Dreesen O. Nuclear lamina remodelling and its implications for human disease. *Cell Tissue Res*. 2015;360:621–631.

Comerford I, McColl SR. Mini-review series: focus on chemokines. *Immunol Cell Biol*. 2011;89:183–184.

de Jesus AA, Canna SW, Liu Y, Goldbach-Mansky R. Molecular mechanisms in genetically defined autoinflammatory diseases: disorders of amplified danger signaling. *Annu Rev Immunol*. 2015;33:823–874.

DiLoreto R, Murphy CT. The cell biology of aging. *Mol Biol Cell*. 2015;26:4524–4531.

Doshi HH, Giudici MC. The EKG in hypothermia and hyperthermia. *J Electrocardiol*. 2015;48:203–209.

Dudakov JA, Hanash AM, van den Brink MR. Interleukin-22: immunobiology and pathology. *Annu Rev Immunol*. 2015;33:747–785.

Duffield JS, Lupher M, Thannickal VJ, Wynn TA. Host responses in tissue repair and fibrosis. *Annu Rev Pathol*. 2013;8:241–276.

Farmand S, Sundin M. Hyper-IgE syndromes: recent advances in pathogenesis, diagnostics and clinical care. *Curr Opin Hematol*. 2015;22:12–22.

Fouad YA, Aanei C. Revisiting the hallmarks of cancer. *Am J Cancer Res*. 2017;7:1016–1036.

Garlanda C, Dinarello CA, Mantovani A. The interleukin-1 family: back to the future. *Immunity*. 2013;39:1003–1018.

Goldblatt F, O'Neill SG. Clinical aspects of autoimmune rheumatic diseases. *Lancet*. 2013;382:797–808.

He S, Huang S, Shen Z. Biomarkers for the detection of necroptosis. *Cell Mol Life Sci*. 2016;73:2177–2181.

Horne SD, Pollick SA, Heng HH. Evolutionary mechanism unifies the hallmarks of cancer. *Int J Cancer*. 2015;136:2012–2021.

Jasin M. Accolades for the DNA Damage Response. *N Engl J Med*. 2015;373:1492–1495.

Kamiya K, Ozasa K, Akiba S, Niwa O, Kodama K, Takamura N, et al. Long-term effects of radiation exposure on health. *Lancet*. 2015;386:469–478.

Kazazian Jr HH, Moran JV. Mobile DNA in Health and Disease. *N Engl J Med*. 2017;377:361–370.

Kim JS, Jordan MS. Diversity of IL-17-producing T lymphocytes. *Cell Mol Life Sci*. 2013;70:2271–2290.

Klionsky DJ, Abdelmohsen K, Abe A, Abedin MJ, Abeliovich H, Acevedo Arozena A, et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition). *Autophagy*. 2016;12:1–222.

König J, Müller F, Fromm MF. Transporters and drug-drug interactions: important determinants of drug disposition and effects. *Pharmacol Rev*. 2013;65:944–966.

Laviano A. Young blood. *N Engl J Med*. 2014;371:573–575.

Linkermann A, Green DR. Necroptosis. *N Engl J Med*. 2014;370:455–465.

Liu JP. Molecular mechanisms of ageing and related diseases. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2014;41:445–458.

Longhurst HJ. Kallikrein Inhibition for Hereditary Angioedema. *N Engl J Med*. 2017;376:788–789.

Mahon RT, Regis DP. Decompression and decompression sickness. *Compr Physiol*. 2014;4:1157–1175.

Manning BD. Game of TOR - The Target of Rapamycin Rules Four Kingdoms. *N Engl J Med*. 2017;377:1297–1299.

March Rosselló GA, Eiros Bouza JM. Quorum sensing en bacterias y levaduras. *Med Clin (Barc)*. 2013;141:353–357.

Mendioroz Iriarte M, Pulido Fontes L, Méndez-López I. Neuroepigenética: metilación del ADN en la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. *Med Clin (Barc)*. 2015;144:457–464.

Mjösberg J, Spits H. Human innate lymphoid cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138:1265–1276.

Muenst S, Läubli H, Soysal SD, Zippelius A, Tzankov A, Hoeller S. The immune system and cancer evasion strategies: therapeutic concepts. *J Intern Med*. 2016;279:541–562.

Nalivaiko E, Rudd JA, So RH. Motion sickness, nausea and thermoregulation: The "toxic" hypothesis. *Temperature (Austin)*. 2014;1:164–171.

O'Driscoll L. Expanding on exosomes and ectosomes in cancer. *N Engl J Med*. 2015;372:2359–2362.

Otto M. Staphylococcal infections: mechanisms of biofilm maduration and detachment as critical determinants of pathogenicity. *Annu Rev Med*. 2013;64:175–188.

O'Shea JJ, Holland SM, Staudt LM. JAKs and STATs in immunity, immunodeficiency, and cancer. *N Engl J Med*. 2013;368:161–170.

Ozen A, Comrie WA, Ardy RC, Domínguez Conde C, Dalgic B, Beser ÖF, et al. CD55 Deficiency, Early-Onset Protein-Losing Enteropathy, and Thrombosis. *N Engl J Med*. 2017;377:52–61.

Panduro M, Benoist C, Mathis D. Tissue Tregs. *Annu Rev Immunol*. 2016;34:609–633.

Pawelec G. Age and immunity: What is "immunosenescence"? *Exp Gerontol*. 2018;105:4–9.

Petrone P, Asensio JA, Marini CP. Management of accidental hypothermia and cold injury. *Curr Probl Surg*. 2014;51:417–431.

Pavlos R, Mallal S, Ostrov D, Buus S, Metushi I, Peters B. T cell-mediated hypersensitivity reactions to drugs. *Annu Rev Med*. 2015;66:439–454.

Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol*. 2018;38:96–128.

Rockey DC, Bell PD, Hill JA. Fibrosis-a common pathway to organ injury and failure. *N Engl J Med*. 2015;372:1138–1149.

Rosenberg H, Pollock N, Schiemann A, Bulger T, Stowell K. Malignant hyperthermia: a review. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:93.

Roth J, Blatteis CM. Mechanisms of fever production and lysis: lessons from experimental LPS fever. *Compr Physiol*. 2014;4:1563–1604.

Sallusto F. Heterogeneity of Human CD4(+) T Cells Against Microbes. *Annu Rev Immunol*. 2016;34:317–334.

Scheller J, Garbers C, Rose-John S. Interleukin-6: from basic biology to selective blockade of pro-inflammatory activities. *Semin Immunol*. 2014;26:2–12.

Serrano M. Understanding Aging. *N Engl J Med*. 2017;376:1083–1085.

Sessler DI. Perioperative thermoregulation and heat balance. *Lancet*. 2016;387:2655–2664.

Sheng J, Chen W, Zhu HJ. The immune suppressive function of transforming growth factor-β (TGF-β) in human diseases. *Growth Factors*. 2015;33:92–101.

Singh IS, Hasday JD. Fever, hyperthermia and the heat shock response. *Int J Hyperthermia*. 2013;29:423–435.

Stranneheim H, Wedell A. Exome and genome sequencing: a revolution for the discovery and diagnosis of monogenic disorders. *J Intern Med*. 2016;279:3–15.

Tang DY, Ellis RA, Lovat PE. Prognostic impact of autophagy biomarkers for cutaneous melanoma. *Front Oncol*. 2016;6:236.

Tansey EA, Johnson CD. Recent advances in thermoregulation. *Adv Physiol Educ*. 2015;39:139–148.

Torralba Cabeza MA, Olivera González S. El estudio de la correlación entre el genotipo y el fenotipo: ¿éxito o fracaso? *Rev Clin Esp*. 2017;217:21–22.

Umamaheswaran G, Kumar DK, Adithan C. Distribution of genetic polymorphysm of genes encoding drug metabolizing enzymes & drug transporters –a review with Indian perspective. *Indian J Med Res*. 2014;139:27–65.

Vinuesa CG, Linterman MA, Yu D, MacLennan IC. Follicular Helper T Cells. *Annu Rev Immunol*. 2016;34:335–368.

Wahren-Herlenius M, Dörner T. Immunopathogenic mechanisms of systemic autoimmune disease. *Lancet*. 2013;382:819–831.

Walter EJ, Hanna-Jumma S, Carraretto M, Forni L. The pathophysiological basis and consequences of fever. *Crit Care*. 2016;20:200.

Wilkins MR, Ghofrani HA, Weissmann N, Aldashev A, Zhao L. Pathophysiology and treatment of high-altitude pulmonary vascular disease. *Circulation*. 2015;131:582–590.

Zhang LL, Wang JQ, Qi RR, Pan LL, Li M, Cai YL. Motion Sickness: Current knowledge and recent advance. *CNS Neurosci Ther*. 2016;22:15–24.

Zhao H, Jaffer T, Eguchi S, Wang Z, Linkermann A, Ma D. Role of necroptosis in the pathogenesis of solid organ injury. *Cell Death Dis*. 2015;6:e1975.

Autoevaluación

Preguntas

1. Aproximadamente, la esperanza máxima de vida media en España a

finales del siglo XX en años era:

a) 120
b) 100
c) 80
d) 65
e) Ninguna de las anteriores

2. Entre los mecanismos por los que la restricción calórica retrasa el envejecimiento, se encuentra:

a) La activación del sistema de IGF-1
b) La activación de la proteína TOR
c) La activación de sirtuinas
d) Todos los anteriores
e) Ninguno de los anteriores

3. En el envejecimiento:

a) Disminuye la masa ósea absoluta
b) Disminuye la masa grasa relativa
c) Todas las anteriores
d) Ninguna de las anteriores

4. No es una consecuencia asociada al envejecimiento:

a) Reducción de los discos intervertebrales
b) Exageración de la lordosis lumbar
c) Flexión de caderas y rodillas
d) Osificación de los cartílagos costales
e) Aumento de la grasa abdominal

5. No es una alteración de piel y anexos en el anciano:

a) La aparición de arrugas, sobre todo en la cara
b) La desaparición de angiomas
c) La estriación de las uñas
d) La pérdida de elasticidad
e) La aparición de verrugas

6. ¿Cuál de los siguientes datos es característico de las alteraciones del aparato respiratorio en el anciano?

a) Patrón espirométrico obstructivo
b) Aumento de la distensibilidad pulmonar
c) Aumento de la DLCO
d) Normalidad de la relación ventilación/perfusión
e) Disminución del gradiente alveolocapilar de oxígeno

7. En el aparato digestivo del anciano:

a) Aumenta la secreción salival
b) Aumenta la secreción gástrica
c) Disminuye la motilidad intestinal
d) Todas las anteriores son correctas
e) Ninguna de las anteriores es correcta

8. No es característico en el riñón del anciano:

a) La disminución de la filtración glomerular

b) El aumento de la pérdida de sodio
c) La disminución de la pérdida de agua
d) La diuresis osmótica
e) La disminución de la hidroxilación de 25-OH-colecalciferol

9. En el anciano se observa una elevación de todas las hormonas siguientes, excepto:
a) PTH
b) ADH
c) Insulina
d) Glucagón
e) GH

10. No es una alteración del ojo característica del anciano:
a) Cataratas
b) Presbiopía
c) Hemeralopía
d) Diplopía
e) Miosis

Respuestas

1. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: la esperanza de vida máxima es aquella edad que alcanza una minoría de los individuos de una especie. Este valor, en la especie humana, es de 120 años y depende de las características biológicas del envejecimiento. Otra idea diferente es la esperanza de vida media, que hace referencia al número de años que, en unas coordenadas de espacio y tiempo determinados, va a alcanzar el 50% de la población de referencia. En España, a principios del siglo XX era de aproximadamente de 35 años, mientras que al final del siglo XX era de 75 a 80 años. Finalmente, y por razones administrativas (el establecimiento de la jubilación en la Alemania de Bismarck), se fijó la edad que separaba la madurez de la vejez en los 65 años.

2. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: la restricción calórica aumenta la longevidad por varios mecanismos: 1) disminuye la liberación de IGF-1 (v. cap. 57) y, por lo tanto, la activación de sus receptores; 2) inhibe la activación de TOR *(target of rapamycin),* por lo que no se activa la proteína 6 cinasa 1 ribosómica (S6k1), y 3) activa un grupo de proteínas implicadas en la desacetilación denominadas sirtuinas, que estimulan la longevidad celular a través de FoxO.

3. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: a medida que avanza la edad disminuyen la masa celular, principalmente la correspondiente a los músculos, y la masa ósea. Sin embargo, la masa grasa, aunque permanece sin cambios o disminuye levemente, aumenta en proporción, pasando de un 15% a los 30 años hasta un 30% a los 80 años.

4. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: en el anciano tienen lugar varias modificaciones: 1) la reducción de la altura de los discos intervertebrales; 2) la exageración de la cifosis dorsal; 3) la tendencia a la posición en flexión de caderas y rodillas; 4) la osificación de los cartílagos costales, y 5) la redistribución de la grasa subcutánea, que disminuye en cara, cuello y extremidades, mientras que aumenta en el abdomen y en las caderas.

5. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: en el anciano, disminuyen el grosor y la elasticidad cutáneos, así como su adherencia a los tejidos subyacentes. La consecuencia es el aumento de los pliegues cutáneos normales y la aparición de nuevos pliegues (arrugas). Estas arrugas son especialmente frecuentes en la cara, ya que en esta zona existe una mayor pérdida de tejido subcutáneo y los gestos promueven la movilización. Por otro lado, aparecen lesiones características como angiomas, verrugas y, sobre todo, la púrpura senil.

6. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: en el envejecimiento: 1) predomina el patrón obstructivo con datos de atrapamiento aéreo similar al del enfisema; 2) se encuentra disminuida la distensibilidad pulmonar, tanto en su componente pulmonar como en la pared torácica; 3) se reduce la DLCO al disminuir la superficie de contacto entre aire y sangre, y 4) se altera la relación entre la ventilación y la perfusión, sobre todo en los vértices pulmonares. La consecuencia global es un aumento del gradiente alveoloarterial de oxígeno y la disminución de la PaO_2 sin alteración de la $PaCO_2$.

7. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: en el anciano se producen alteraciones en la cantidad y la calidad de la saliva, disminuyendo la producción por las glándulas salivales y aumentando su alcalinidad. En el resto del aparato digestivo se altera la función secretora (principalmente de las células principales y parietales del estómago). La función absortiva del intestino se altera más por

una disminución del aporte vascular que por una alteración de la mucosa. Por otro lado, disminuyen la motilidad y la fuerza de las contracciones.

8. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: debido a la diuresis osmótica y al fallo de sensibilidad a ADH, es característica la pérdida excesiva de agua.

9. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: en el anciano, disminuye la producción de hormonas tiroideas, la de glucocorticoides y la liberación nocturna de GH. También está deprimido el eje renina-angiotensina-aldosterona. Por el contrario, y como consecuencia de la disminución de vitamina D activa, disminuye la absorción intestinal de calcio y, lógicamente, aumenta la liberación de PTH. También se incrementa la liberación hipotalámica de ADH, aunque disminuye su acción tubular. Finalmente, aumentan los niveles de insulina y glucagón.

10. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: prácticamente todas las estructuras oculares se ven afectadas de forma importante durante el envejecimiento. Así, el cristalino se altera en dos sentidos: disminuyen su elasticidad, y, por lo tanto, la capacidad de enfocar a diferentes distancias (presbiopía), y su transparencia (cataratas seniles). También disminuye el diámetro de la pupila y se altera la retina, lo que ocasiona hemeralopía (disminución de la visión nocturna) y disminución de la visión de los colores (sobre todo, el verde y el azul).

---

[1] Es conveniente estudiar o revisar este apartado después del estudio de la patogenia y la fisiopatología de los diferentes sistemas.

PARTE 3
Fisiopatología y Patogenia General del Sistema Respiratorio

Capítulo 17: Recuerdo anatómico y fisiológico. Exploración funcional del aparato respiratorio. Fisiopatología de la ventilación
Capítulo 18: Fisiopatología del control de la respiración. Disnea
Capítulo 19: Insuficiencia respiratoria (I)
Capítulo 20: Insuficiencia respiratoria (II)
Capítulo 21: Semiología pulmonar básica y exploración del aparato respiratorio
Capítulo 22: Fisiopatología de la circulación pulmonar
Capítulo 23: Síndromes pulmonares principales. Fisiopatología de las funciones defensivas y metabólicas pulmonares
Capítulo 24: Síndromes pleurales y mediastínicos

CAPÍTULO 17

Recuerdo anatómico y fisiológico. Exploración funcional del aparato respiratorio. Fisiopatología de la ventilación

Recuerdo anatómico

El aparato respiratorio está formado por dos componentes: *a*) los pulmones y las vías aéreas, encargados principalmente de la función respiratoria, es decir, del aporte de oxígeno (O_2) y la eliminación de anhídrido carbónico (CO_2) de la sangre, y *b)* la caja torácica que, mediante sus modificaciones de volumen y presión, permite la adecuada función respiratoria.

Las *vías aéreas* se dividen en dos porciones: superiores (que incluyen nariz, nasofaringe, laringe y tráquea) e inferiores (bronquios y bronquíolos). Su función principal, desde el punto de vista respiratorio, consiste en el acondicionamiento del aire inspirado, lo que incluye la humidificación, el calentamiento y la eliminación de un gran número de partículas y gases nocivos. La *tráquea* se localiza entre la porción distal de la laringe y los bronquios principales. Estructuralmente consta de: *a)* una *capa mucosa,* formada por varios tipos de células, a saber, ciliadas, serosas (productoras de la capa acuosa de moco), caliciformes (productoras de moco denso), endocrinas y basales (responsables de la regeneración de todos los tipos celulares anteriores); *b)* una *capa submucosa,* en la que se incluyen glándulas productoras de moco denso, y *c)* una *capa cartilaginosa/muscular,* en la que el cartílago forma una estructura continua en forma de herradura con una apertura posterior ocupada por una franja de músculo. Las estructuras de las capas superficiales (mucosa y submucosa) permiten el desarrollo de las funciones defensivas, mientras que el cartílago evita el colapso de la vía aérea durante la inspiración y la capa muscular permite el paso del bolo alimenticio por el esófago durante la deglución.

Los *pulmones* están constituidos por un sistema de conducción (bronquios y bronquíolos) y un sistema de intercambio gaseoso (alvéolos), unidos por tejido conjuntivo y rodeados por la pleura visceral, de estructura serosa (v. cap. 24). El árbol bronquial, formado por bronquios y bronquíolos, sigue una división dicotómica, asimétrica (diferente en el lado derecho y el izquierdo) y variable en cada individuo. La diferencia entre bronquios y bronquíolos la establece la ausencia de cartílago en la pared de estos últimos, lo que condiciona su capacidad de ser colapsados durante la espiración. Los *bronquios* comprenden las tres primeras divisiones del árbol bronquial y se denominan de forma sucesiva: bronquios principales, bronquios lobulares y bronquios segmentarios. Cada uno de los bronquios principales es el responsable de la ventilación de un pulmón; anatómicamente, el bronquio derecho es más corto, de mayor diámetro y con un trayecto más vertical. Este hecho condiciona la mayor facilidad para que la aspiración de material extraño se produzca principalmente en el pulmón derecho. Los bronquios lobulares son los responsables de la ventilación de cada uno de los lóbulos pulmonares, existiendo dos en el pulmón izquierdo y tres en el lado derecho (fig. 17-1). Los bronquios segmentarios son los responsables de la ventilación

de los diferentes segmentos pulmonares, 10 en el pulmón derecho y 9 en el izquierdo (v. fig. 17-1). Estructuralmente, los bronquios se diferencian de la tráquea por la presencia de una diferente proporción de tipos celulares (menor número de células ciliadas y caliciformes frente a un mayor número de células serosas) y de un cartílago fragmentado con bandas musculares que unen las zonas cartilaginosas. Los *bronquíolos* corresponden a las últimas divisiones bronquiales (4.ª a 19.ª), y se denomina *bronquíolo terminal* a la última división bronquial que no contiene alvéolos en su pared y *bronquíolo respiratorio* a aquel que los presenta. La estructura de los bronquíolos difiere de la bronquial, ya que continúa la disminución de células ciliadas y caliciformes, aparecen células de Clara (implicadas en la producción de surfactante, moco fluido, inactivación de tóxicos y regeneración del epitelio), se observan mastocitos en la submucosa y desaparece el cartílago, por lo que el músculo forma una banda.

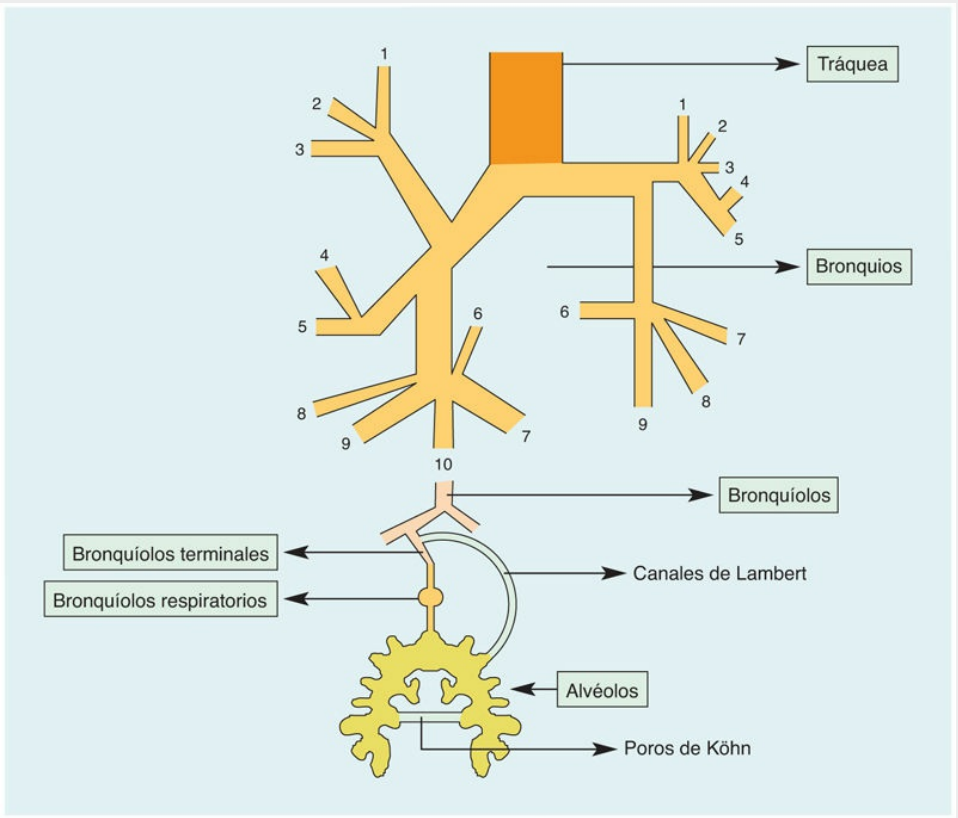


FIGURA 17-1 Estructura general del aparato respiratorio.

Los *alvéolos* son las estructuras responsables del intercambio gaseoso, localizadas en la pared de los bronquíolos respiratorios o formando parte de la región periférica de los sacos alveolares (v. fig. 17-1). Los alvéolos no son estructuras «aisladas», sino que se encuentran físicamente unidos entre sí, a los bronquíolos y a la pleura visceral (fenómeno de la interdependencia), y conectados con otras estructuras pulmonares mediante los poros de Köhn (que comunican alvéolos del mismo ácino o de diferentes ácinos entre sí) o los

canales de Lambert (que comunican los sacos alveolares con los bronquíolos terminales) (v. fig. 17-1). Estructuralmente, la región alveolar está tapizada por dos tipos celulares, neumocitos de tipo I y neumocitos de tipo II (fig. 17-2). Aunque la relación numérica entre ambos es de 1:2, los neumocitos de tipo I, debido a su morfología, cubren un área 25 veces superior a la de los neumocitos de tipo II. La principal función de los neumocitos de tipo I es el intercambio gaseoso, mientras que los neumocitos de tipo II son los encargados de la producción de surfactante y de la regeneración celular tras agresión a la región alveolar.

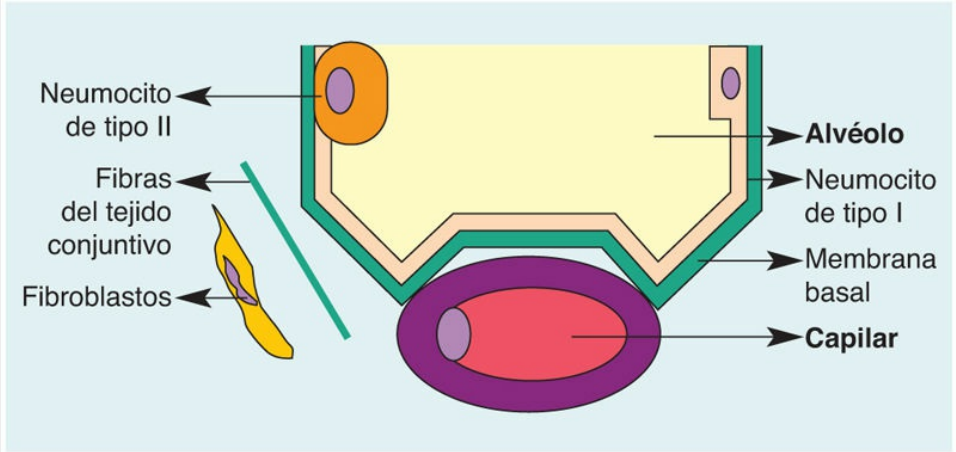


FIGURA 17-2 Estructura de la región alveolointersticial.

Además de los alvéolos y los bronquíolos, el parénquima pulmonar está constituido por el intersticio, que es el tejido conjuntivo situado entre las estructuras aéreas. Lógicamente, el espesor del intersticio pulmonar es mínimo en la zona de la barrera alveolocapilar. La estructura básica del parénquima pulmonar es el ácino, que puede definirse como aquella zona del pulmón ventilada por un bronquíolo terminal o como aquella zona del pulmón delimitada por un tabique de tejido conjuntivo (v. fig. e17-1).

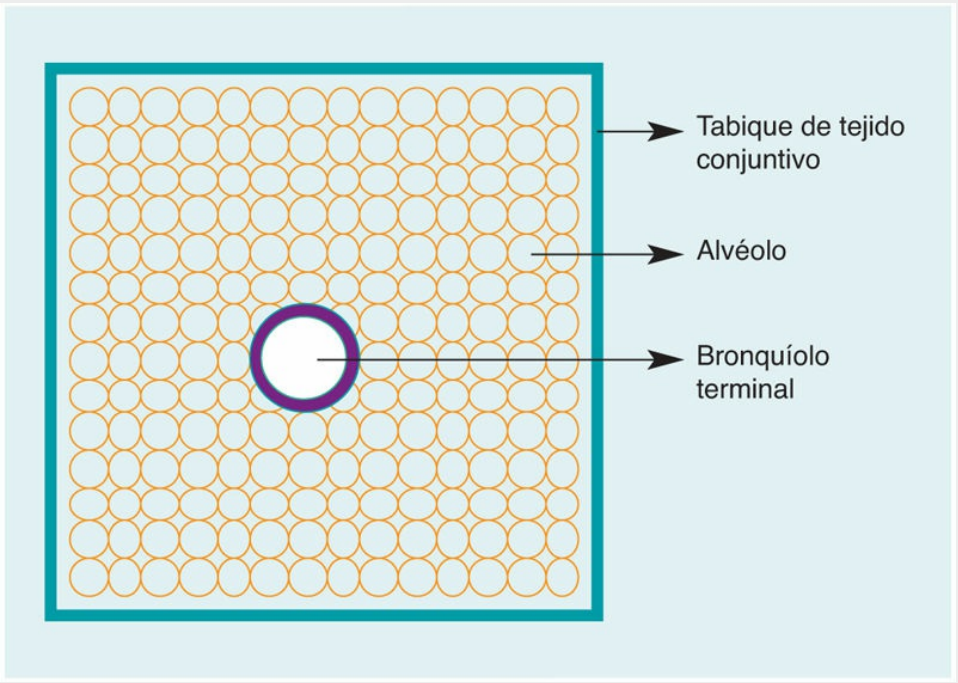


FIGURA E17-1 Estructura de un ácino.

La *caja torácica* cumple dos condiciones precisas para su función. Así, la presencia de costillas asegura la solidez necesaria para proteger los pulmones, mientras que su articulación con las vértebras y el esternón, así como los grupos musculares, permiten la movilidad precisa para modificar su volumen. En condiciones normales la inspiración es un proceso activo derivado de la contracción de los músculos escalenos, intercostales externos y diafragma, mientras que la espiración se produce de forma pasiva. En condiciones forzadas, la contracción de la musculatura de la pared abdominal, de los intercostales internos y del músculo esternocleidomastoideo facilita la espiración.

Recuerdo fisiológico

La misión principal del aparato respiratorio es aportar oxígeno y retirar anhídrido carbónico de la sangre. Para ello, es preciso que el aire que ocupa los alvéolos, que es la fuente del oxígeno y el destino del anhídrido carbónico, se renueve constantemente *(ventilación)*, que difundan los gases a través de la membrana alveolocapilar *(difusión)* y que la *circulación* pulmonar sea adecuada para que la sangre tenga ocasión de ponerse en contacto con el aire alveolar.

Ventilación

El aire penetra en las vías respiratorias porque al expandirse el tórax por la contracción de los músculos inspiratorios, en especial del diafragma, disminuye la presión en su interior. La expansión de la caja torácica arrastra en su desplazamiento al pulmón, ya que en condiciones normales ambos elementos se encuentran unidos por una fina capa de líquido intrapleural sobre la que se ejerce una presión intrapleural negativa.

El trabajo de los músculos respiratorios se emplea en dos funciones principales: *a)* distender el parénquima pulmonar, así como la caja torácica, y *b)* vencer la resistencia a la entrada de aire. Se define *distensibilidad pulmonar* (*compliance* en nomenclatura anglosajona) como la variación de volumen que experimenta el pulmón al ser sometido a una determinada fuerza. Los principales factores que intervienen en la distensibilidad son el número de fibras (a mayor número, menor distensibilidad), el tipo de fibras (el aumento de fibras de colágeno o la disminución de fibras elásticas disminuyen la distensibilidad) y la presencia de surfactante (que aumenta la distensibilidad). El surfactante está producido por los neumocitos de tipo II y es una mezcla compleja de lípidos (principalmente, dipalmitoil-fosfatidil-colina) y proteínas (denominadas *surfactant proteins* [SP]). Existen dos tipos principales de proteínas del surfactante: hidrofílicas (SP-A y SP-D) (v. cap. 6) e hidrofóbicas (SP-B y SP-C). La función principal del surfactante pulmonar es la modulación de la tensión superficial del alvéolo durante los movimientos respiratorios, facilitando la distensión del parénquima y previniendo el colapso alveolar en situación de bajo volumen. La *resistencia de las vías aéreas* depende de la fricción que ejercen los gases con las paredes de las vías respiratorias. Los tres principales factores que influyen en la resistencia de las vías aéreas son: *a)* el tipo de gas (aire en condiciones normales); *b)* el tipo de flujo (más elevada con flujo turbulento que con flujo laminar), y *c)* el calibre de la vía aérea. Se ha demostrado que aproximadamente el 50% de la resistencia total de la vía aérea corresponde a la laringe y la tráquea, un 40% a los bronquios con diámetro superior a 2 mm

y un 10% a las vías menores de 2 mm.

Como consecuencia del trabajo de los músculos inspiratorios, el aire atmosférico penetra en el aparato respiratorio rellenando las vías aéreas y la región alveolar. En concreto, una parte del volumen inspirado (500 mL en condiciones normales) se distribuye en las vías aéreas (se denomina *espacio «muerto» anatómico,* ya que no se intercambian los gases) y el resto accede a la región alveolar. Debemos señalar en este momento que, desde el punto de vista práctico, es más importante el espacio «muerto» fisiológico, que incluye no solo el anatómico, sino aquellas zonas que son ventiladas y no perfundidas, por lo que no participa del intercambio gaseoso.

Un concepto muy importante en la fisiología de la ventilación es la distinción entre volúmenes pulmonares y flujos pulmonares. Se define *flujo pulmonar* como el volumen (inspirado o espirado) en una unidad de tiempo. El flujo pulmonar depende principalmente del calibre de las vías aéreas, por lo que en aquellas situaciones fisiopatológicas en las que disminuya el calibre de la vía aérea *(síndrome obstructivo)* se alterarán principalmente los flujos pulmonares. Por el contrario, en situaciones en las que disminuya la distensibilidad del parénquima pulmonar o de la caja torácica *(síndrome restrictivo)* se afectarán predominantemente los volúmenes pulmonares.

En condiciones normales la ventilación se lleva a cabo con una frecuencia aproximada de 15 ciclos/min que, desde el punto de vista energético, es la más económica para proporcionar una ventilación alveolar adecuada.

El control de la ventilación corre a cargo del «centro respiratorio», sobre el que actúan, modulando su actividad, estímulos de tres tipos: humorales (modificaciones de la PO_2, la PCO_2 y el pH), del aparato respiratorio y de la corteza cerebral (v. cap. 18).

La ventilación pulmonar no es uniforme y es mayor en las porciones más declives del pulmón (bases en posición erecta) debido a que en estas regiones el peso del pulmón hace que la presión intrapleural sea menos negativa y, por lo tanto, oponga menor resistencia a la tracción por la musculatura inspiratoria.

Difusión

La transferencia del oxígeno desde los alvéolos a la sangre y del anhídrido carbónico en sentido inverso supone que estos gases difundan a través de la membrana alveolocapilar, integrada por el epitelio alveolar, las membranas basales y el endotelio de los capilares. En realidad, también el plasma y la membrana de los eritrocitos forman parte de la barrera, ya que la mayor parte del oxígeno debe penetrar en ellos para combinarse con la hemoglobina que lo transporta.

La cantidad de gas transferido de un lado al otro de la membrana alveolocapilar sigue la ley de Fick y va a depender de los siguientes factores:

- **Espesor y superficie de la membrana.** Son 0,5 μm y aproximadamente 140 m^2 (como un campo de tenis), respectivamente. Si aumenta el espesor o disminuye la superficie, disminuirá la transferencia gaseosa.
- **Solubilidad del gas en las estructuras de la membrana.** La del anhídrido carbónico es 20 veces mayor que la del oxígeno. Por ello, como indicaremos más adelante, la presencia de hipercapnia (aumento de la PCO_2 en sangre) es prácticamente sinónimo de hipoventilación.
- **Diferencia de la presión de los gases entre alvéolo y sangre.** Debemos recordar en este apartado la ley de Henry, que afirma que solo ejercen presión parcial los gases disueltos en un fluido, no aquellos unidos a otras moléculas. En la sangre venosa que llega a los capilares perialveolares la PO_2 es de 40 mmHg y la PCO_2 de 45 mmHg, mientras que en el aire alveolar la presión del oxígeno (P_AO_2) es de 100 mmHg y la del anhídrido carbónico (P_ACO_2) de 40 mmHg. Por ello, el oxígeno difunde hacia la sangre y el anhídrido carbónico hacia los alvéolos, para que en la sangre arterial que abandona el pulmón la presión del oxígeno (PaO_2) sea de unos 95 mmHg y la del anhídrido carbónico ($PaCO_2$) de 40 mmHg.

Un aspecto muy importante en la difusión de gases es el tiempo requerido para que se produzca el intercambio. Se ha calculado que en presencia de una barrera alveolocapilar normal el tiempo preciso para el intercambio de oxígeno es de 0,25 s. Teniendo en cuenta que, en el individuo sano y en reposo, el tiempo de tránsito de los eritrocitos por el capilar pulmonar es de 0,75 s, existe una gran capacidad de difusión de reserva.

Circulación

De nada sirve que la ventilación renueve activamente el aire alveolar y que los gases se difundan libremente si la perfusión sanguínea no es normal. Por ello, la arteria pulmonar debe aportar un volumen determinado de sangre, que debe distribuirse uniformemente por los capilares perialveolares y, lo que es más importante, manteniendo una relación adecuada ventilación/perfusión. En el capítulo 22 revisaremos la fisiología de la circulación pulmonar, pero nos interesa recordar aquí que cuando el aire alveolar no se renueva bien se pone en marcha el *reflejo alveoloarteriolar*, en virtud del cual se constriñen las arteriolas y disminuye el flujo de sangre a través del área hipoventilada con el objetivo de favorecer la perfusión de zonas bien ventiladas. Este fenómeno, descrito por Von Euler y Liljestrand, tiene un gran interés fisiopatológico tanto en situaciones agudas como en situaciones crónicas. Hay que señalar que, aunque se denomine así, este fenómeno no es un reflejo, ya que se produce también en el pulmón aislado. Los mecanismos responsables del «reflejo alveoloarteriolar» son de dos tipos:

a) efectos directos de la hipoxia sobre los canales del K^+ y del Ca^{2+} de las células musculares, y *b)* efectos indirectos, mediados por sustancias químicas (disminución de óxido nítrico por las células endoteliales, así como producción de endotelina 1 y otros mediadores vasoconstrictores).

Exploración funcional

La exploración física y el estudio radiológico del tórax pueden proporcionar cierta información indirecta sobre la función respiratoria (v. cap. 21), pero son las pruebas específicas las que permiten estudiarla con precisión. El número de pruebas funcionales descritas es notable, aunque aquí solo consideraremos las más significativas —y utilizadas en la práctica—, comenzando por las destinadas a explorar cada uno de los tres aspectos de la respiración señalados (ventilación, difusión y circulación), dejando el estudio de la relación ventilación/perfusión y de la gasometría arterial (que al evaluar la presión parcial de O_2 y CO_2 mide globalmente la función respiratoria) para capítulos posteriores.

Exploración funcional de la ventilación

Comprende el estudio de los volúmenes y flujos pulmonares, de la distribución del aire, de los factores condicionantes de la ventilación, esto es, distensibilidad pulmonar y resistencia de las vías aéreas, así como de las pruebas broncodinámicas (broncoconstrictora y broncodilatadora).

El estudio de los *volúmenes pulmonares* mide la cantidad de aire movilizado bajo determinadas condiciones (volúmenes «movilizables») y el contenido en el tórax en cierto momento (volúmenes «no movilizables»). Las *capacidades pulmonares* son magnitudes derivadas de la suma de varios volúmenes. Los tres volúmenes movilizables son (fig. 17-3):

1. *Volumen corriente.* Es el que es movilizado durante una respiración normal y equivale a unos 500 mL.
2. *Volumen de reserva inspiratoria.* Es la cantidad de aire que puede ser inspirado sobre el volumen corriente después de una respiración normal.
3. *Volumen de reserva espiratoria.* Es el volumen de aire que puede ser espirado sobre el volumen corriente después de una respiración normal.

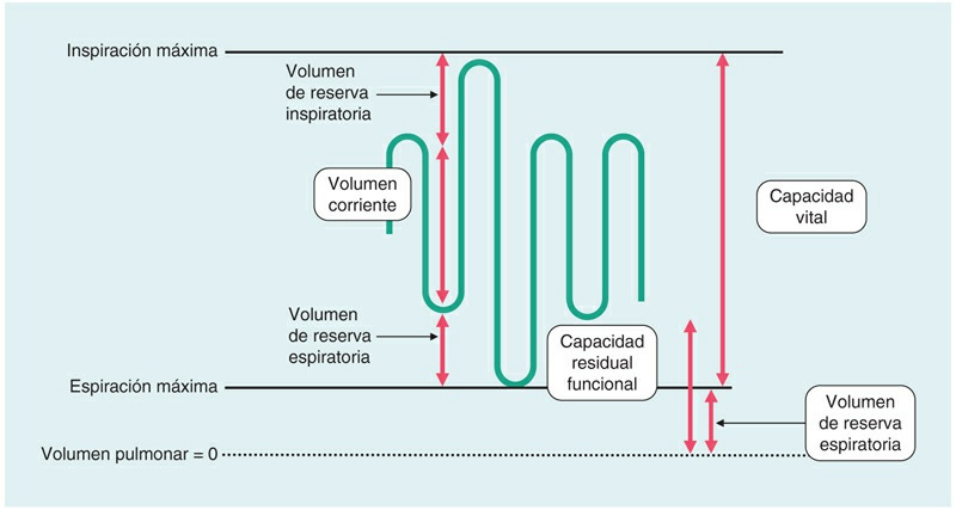


FIGURA 17-3 Datos de espirometría estática.

La suma de estos tres volúmenes se denomina *capacidad vital* y, lógicamente, mide el aire expulsado del aparato respiratorio después de una espiración máxima, partiendo de una inspiración máxima.

Los tres volúmenes movilizables se medían clásicamente con un espirómetro (de ahí la denominación habitual de espirometría) y en la actualidad con un neumotacógrafo. De cualquier forma, el hecho esencial es que en la espirometría se mide el aire que sale o entra de la boca del individuo.

Un aspecto muy importante en la medida de volúmenes consiste en determinar el régimen de respiración en que se realiza, es decir, si es normal (en la que el individuo no tiene un condicionante temporal) o forzada (en la que se indica al individuo que efectúe los movimientos respiratorios en el menor tiempo posible). Por ello, se distinguen dos tipos de capacidad vital, normal (también denominada *slow vital capacity* [SVC]) o forzada (*forced vital capacity* [FVC]); esta última es siempre menor que la primera, especialmente en presencia de enfermedades obstructivas al producirse la compresión dinámica de la vía aérea en la espiración (v. más adelante).

Por otro lado, se denomina *volumen residual* (VR) a la cantidad de aire que permanece en el tórax después de una espiración «forzada» y *capacidad residual funcional* (CRF) al aire que queda en los pulmones después de una respiración normal (que incluye, por lo tanto, el volumen residual y el volumen de reserva espiratoria) (v. fig. 17-3).

La medida de los volúmenes «no movilizables» (VR y CRF) no puede realizarse lógicamente con los instrumentos descritos. Para ello es preciso utilizar uno de los dos sistemas siguientes: método del helio o estudio pletismográfico. En el *método del helio,* se emplea la inhalación de este gas inerte que no difunde a través de la barrera alveolocapilar y, por un cálculo dilucional, se deduce la capacidad residual funcional. El principal problema del método del helio es que solo permite conocer el aire residual que está en contacto con la vía aérea. La *pletismografía* es el método más utilizado para la medida del aire residual en el pulmón y se basa en convertir el aparato

respiratorio momentáneamente en un sistema cerrado y aplicar la ley de Boyle-Mariotte, en la que se miden las presiones y se deduce el volumen pulmonar residual.

El estudio de los *flujos pulmonares* emplea los mismos instrumentos previos (neumotacógrafo, pletismografía), pero incluye un aspecto fundamental que es la medida del tiempo. Básicamente se conecta al individuo al instrumento de medida y se le indica que realice varias respiraciones normales y, en un momento determinado, que realice una inspiración máxima para, posteriormente, expulsar la mayor cantidad de aire en el mínimo tiempo posible. Existen dos formas de registrar los resultados: curva volumen/tiempo y curva flujo (medido directamente en la boca)/volumen.

En la *curva volumen/tiempo* (fig. 17-4) el punto A correspondería a la inspiración máxima y el punto B a la espiración máxima. Por ello, la altura de la curva es la capacidad vital forzada. El cálculo de los flujos espiratorios es indirecto, por lo que se debe dividir el volumen espirado por el tiempo que tarda en espirarse. Los dos flujos más utilizados en la práctica son el volumen espiratorio máximo espirado en el primer segundo (VEMS, también denominado *forced espiratory volume in the first second* [FEV_1]) y el flujo mesoespiratorio ($FEF_{25-75\%}$). Esta última magnitud se calcula seleccionando la zona central de la capacidad vital forzada (entre el 25 y el 75% de esta) y evaluando el tiempo que tarda en espirarse. La elección de este período permite una medida más fiable del flujo espiratorio, ya que depende menos de la colaboración del paciente y más del estado de la vía aérea. Es más conveniente expresar el FEV_1 en relación con la capacidad vital forzada mediante el cociente FEV_1/FVC o porcentaje de la capacidad vital que es expulsado durante el primer segundo —el clásico índice de Tiffenau—; este dato normalmente es del 70-80%.

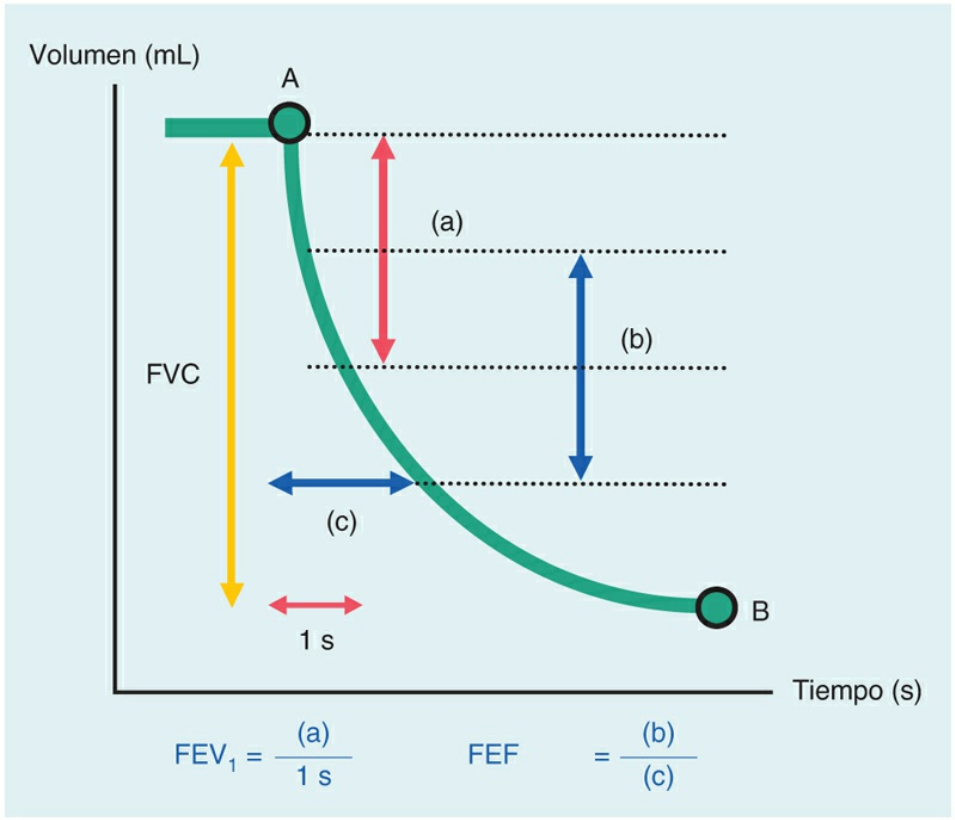


FIGURA 17-4 Espirometría dinámica (curva volumen/tiempo).

En la *curva flujo/volumen* (fig. 17-5) los puntos A y B corresponden a las mismas situaciones respiratorias descritas antes (inspiración y espiración máximas) y se toma la convención de considerar el flujo espiratorio positivo y el espiratorio negativo. En una curva flujo/volumen existen varios elementos de interés. Así, la anchura es lógicamente la medida de la FVC, donde el punto C es el máximo flujo espiratorio (denominado *peak flow*). Como puede observarse, la morfología del flujo inspiratorio es circular, ya que las vías aéreas incluidas en el parénquima se encuentran traccionadas hacia fuera. Sin embargo, al final de la espiración forzada, la presión sobre las vías respiratorias tiende a colapsarlas y es la sujeción del parénquima pulmonar el factor que limita su colapso.

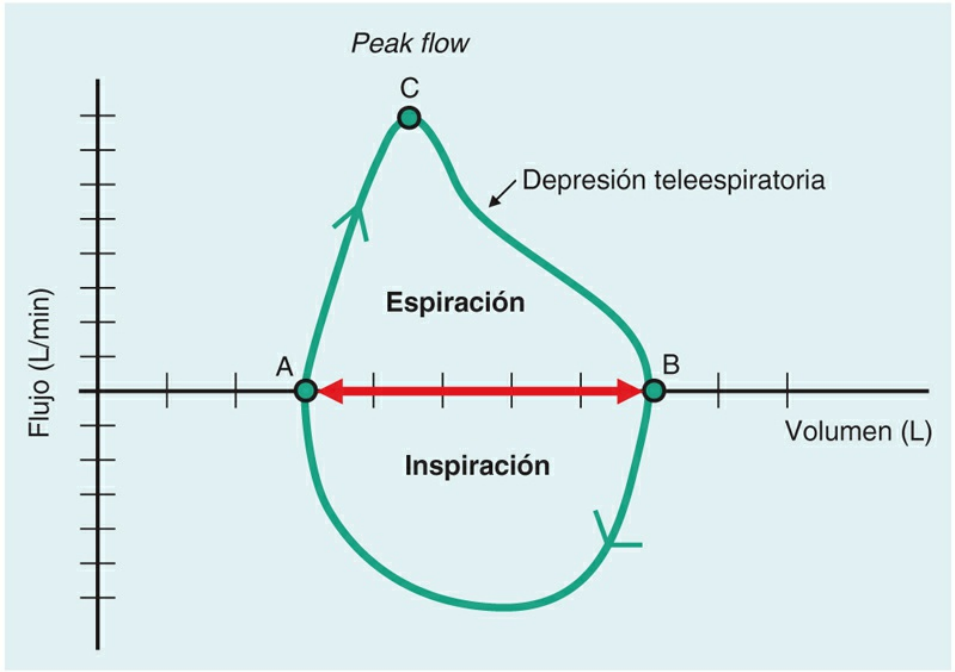


FIGURA 17-5 Espirometría dinámica (curva flujo/volumen).

Las curvas flujo/volumen también son muy útiles en la evaluación de obstrucciones de las vías respiratorias altas (principalmente, tráquea), ya que, como señalábamos previamente, una parte importante del flujo depende de ellas.

La exploración de la *distribución del aire* puede realizarse mediante gammagrafía pulmonar de ventilación, que consiste en registrar la radioactividad emitida por xenón inhalado. Esta técnica es útil para demostrar defectos extensos de la ventilación, pero no alteraciones menores.

La *resistencia de las vías aéreas* se puede medir con un pletismógrafo, utilizando las medidas de presión atmosférica y presión alveolar, así como el flujo aéreo. Por otro lado, como habíamos definido previamente, la *distensibilidad pulmonar* podremos medirla evaluando la variación de volúmenes pulmonares en respuesta a los factores responsables de dicha modificación. Teniendo en cuenta que la fuerza de los músculos respiratorios se traduce en variaciones de presión intrapleural y que, al ser la caja torácica una cavidad cerrada, las modificaciones de presión intrapleural son equivalentes a las de la presión intraesofágica, puede calcularse la distensibilidad como el cociente entre la variación de volumen pulmonar para una variación de presión intraesofágica.

Las *pruebas broncodinámicas* incluyen maniobras fisiológicas o farmacológicas que permiten evaluar si la obstrucción bronquial es reversible, característica que define al síndrome asmático. Teniendo en cuenta que se evalúa un trastorno obstructivo, se emplean magnitudes que miden flujos (habitualmente, el FEV_1); son consideradas positivas cuando la magnitud de la modificación es superior al 15-20%. Las *pruebas de provocación* ponen de manifiesto la respuesta exagerada de los bronquios (hiperreactividad) a estimulantes diversos inhalados que reducen su calibre. Pueden ser

inespecíficas (p. ej., el ejercicio físico o las sustancias químicas [metacolina o histamina]) o dirigidas a antígenos específicos (implicados en las reacciones de hipersensibilidad). Para valorar la *respuesta broncodilatadora* lo indicado es medir el FEV_1 en respuesta a la inhalación de un agente β_2-mimético.

Exploración funcional de la transferencia de gases

Para ello se emplea habitualmente el estudio de la *capacidad de transferencia de monóxido de carbono en respiración única* ($DLCO_{sb}$). En esta técnica, se hace respirar al paciente una mezcla de gases con una cantidad conocida de monóxido de carbono y se mide la cantidad de monóxido de carbono (CO) espirada. El monóxido de carbono atraviesa la barrera alveolocapilar y se une de forma irreversible a la hemoglobina, por lo que no ejerce presión parcial (ley de Henry). Aplicando la ley de Fick, puede inferirse que la $DLCO_{sb}$ es directamente proporcional a la superficie alveolar e inversamente proporcional a su grosor. Por ello, en algunos textos esta magnitud se considera una medida de la «difusión». Sin embargo, la cantidad de CO retenida dependerá también de la concentración de hemoglobina existente y de la adecuada relación entre ventilación y perfusión. Por todo ello, la $DLCO_{sb}$ no es una medida aislada de la difusión, sino de la transferencia global de gases.

La $DLCO_{sb}$ está disminuida cuando se reduce la superficie alveolar (resección pulmonar o enfisema), aumenta el grosor de la barrera alveolocapilar (enfermedad intersticial), disminuye la hemoglobina (anemia), o se alteran la ventilación (p. ej., atelectasia) o la perfusión (p. ej., embolismo) (v. fig. e17-2).

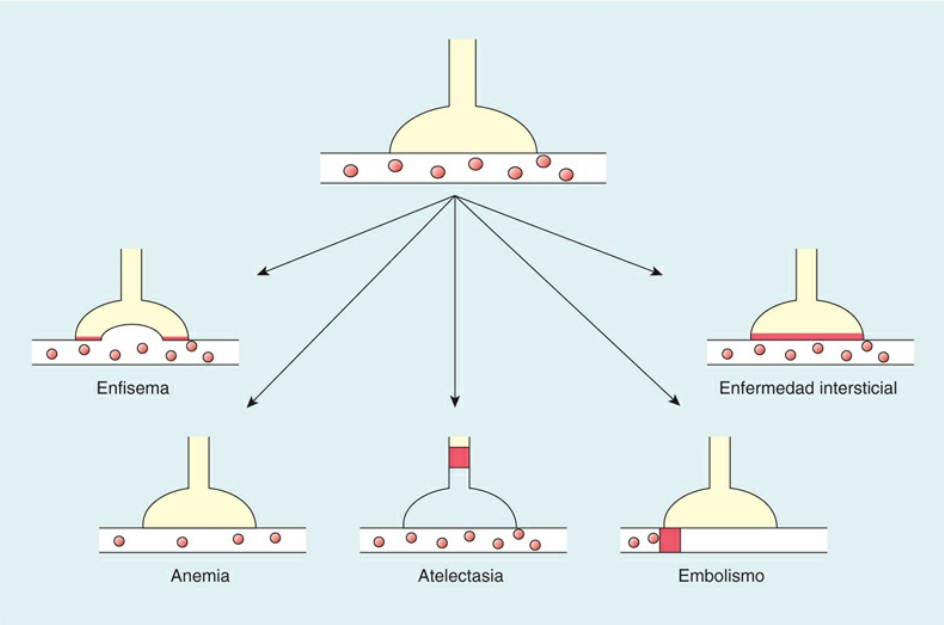


FIGURA E17-2 Alteraciones de la capacidad de transferencia de monóxido de carbono en respiración única.

Exploración funcional de la circulación pulmonar

Las técnicas habituales son la *angiografía* (representación radiológica de los vasos pulmonares tras la inyección de un medio de contraste en ellos) y la *gammagrafía pulmonar* (después de inyectar por vía intravenosa agregados de albúmina- ^{99}Tc que se detienen en los pequeños vasos del pulmón). De cualquier forma, estos procedimientos solo descubren los defectos «macroscópicos» de la circulación pulmonar y no defectos «sutiles» responsables de alterar la relación ventilación/perfusión (v. cap. 19). En el capítulo 22 se indican otros procedimientos de estudio de la circulación pulmonar.

Fisiopatología de la ventilación

Teniendo en cuenta que el trabajo ventilatorio se emplea en dos acciones, esto es, *a)* vencer la resistencia de las vías aéreas, y *b)* expandir la caja torácica junto con el pulmón, los dos principales síndromes ventilatorios son el *obstructivo* —en el que aumenta la resistencia de la vía aérea— y el *restrictivo* —en el que está dificultada la expansión de la caja torácica y/o el pulmón—.

Trastorno ventilatorio obstructivo

Mecanismos y causas

La obstrucción de las vías aéreas puede ocurrir en dos niveles del tracto respiratorio: las vías respiratorias altas (principalmente, tráquea) y las vías bajas (bronquios y bronquíolos). La obstrucción de las vías altas es menos frecuente y puede adoptar dos formas diferentes: *fija,* en la que el proceso causal (tumor, inflamación, etc.) actúa tanto en inspiración como en espiración, y *variable,* en la que el agente obstructivo se moviliza junto a la tráquea durante los movimientos respiratorios.

Mucho más frecuente es la obstrucción de bronquios y bronquíolos, fenómeno que tiene lugar en varios síndromes respiratorios.

Los tres más frecuentes son la bronquitis crónica, el enfisema pulmonar y el asma bronquial. Es preciso insistir en este momento en que además de los síndromes mencionados, que forman parte de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (v. cap. 23), otras enfermedades como la fibrosis quística o la bronquiolitis también cursan con obstrucción de la vía aérea. Además, la definición de los tres síndromes mencionados implica que la presencia de EPOC no es necesaria para su diagnóstico. Finalmente, cabe señalar que es muy frecuente la coexistencia de estos procesos. Todas estas ideas se resumen en la figura 17-6.

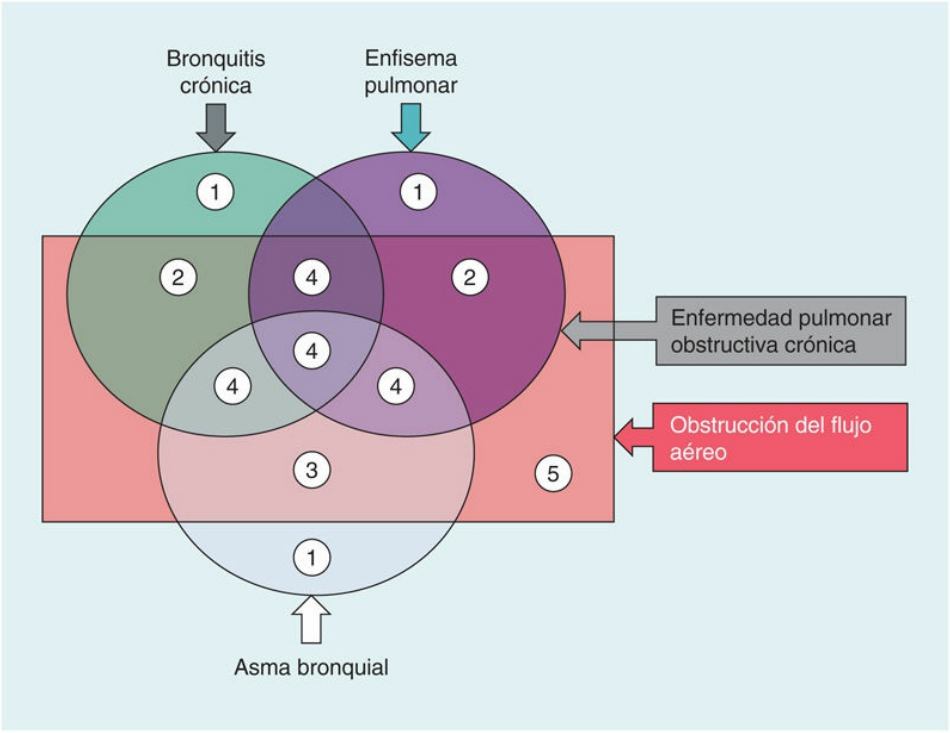


FIGURA 17-6 Obstrucción de las vías pulmonares bajas. *1,* formas «puras» sin obstrucción bronquial; *2,* formas «puras» con obstrucción bronquial irreversible (EPOC); *3,* formas «puras» con obstrucción bronquial reversible; *4,* formas «mixtas»; *5,* obstrucción del flujo aéreo sin criterios de EPOC (p. ej. fibrosis quística, bronquiolitis).

En su forma pura, los mecanismos responsables de la obstrucción son diferentes (fig. 17-7). Así, en la bronquitis crónica la obstrucción es debida a la inflamación de la mucosa bronquial y al aumento en la producción de moco denso. En el asma bronquial puro, el edema de la mucosa y la contracción de los músculos de la fibra lisa (broncoespasmo) son los responsables de la limitación al flujo aéreo. Finalmente, en el enfisema puro (v. cap. 23) el mecanismo de la obstrucción es dinámico, ya que la destrucción del parénquima pulmonar, lesión básica del enfisema, disminuye la resistencia a la compresión que durante la espiración se ejerce sobre los bronquíolos.

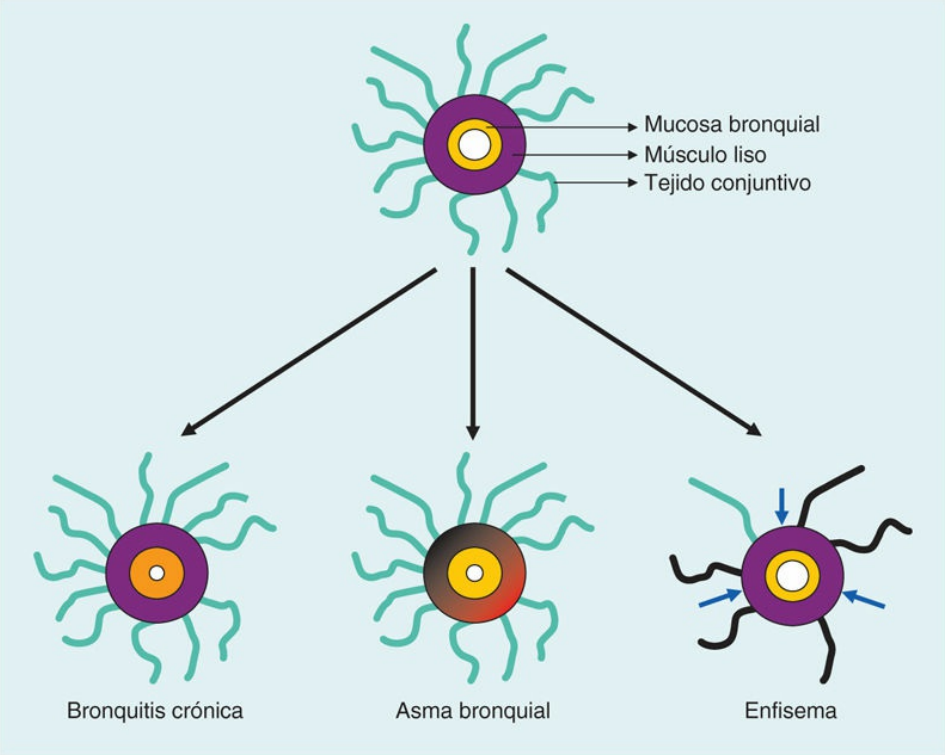


FIGURA 17-7 Mecanismos patogénicos en los síndromes obstructivos.

Fisiopatología

La obstrucción fija de las *vías respiratorias altas* limitará tanto el flujo inspiratorio como el espiratorio, lo que dificultará la renovación del aire alveolar. En la obstrucción variable extratorácica, la limitación del flujo se producirá principalmente durante la inspiración, ya que en esa fase del ciclo respiratorio las paredes traqueales se encuentran más próximas debido a que la presión intratraqueal extratorácica es menor que la atmosférica. Por el contrario, en la obstrucción variable intratorácica, la limitación del flujo tendrá lugar principalmente durante la espiración (fig. 17-8).

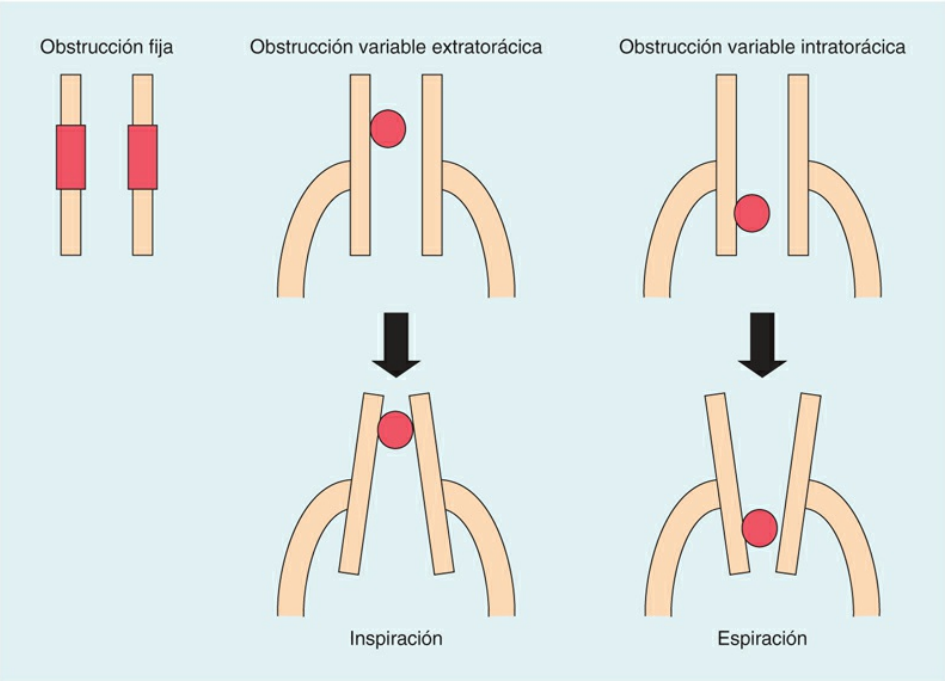


FIGURA 17-8 Fisiopatología de la obstrucción de las vías respiratorias altas.

En la obstrucción de las *vías respiratorias bajas,* los dos mecanismos principales son la limitación del flujo aéreo y la distensión de los espacios alveolares. La resistencia al paso del aire es mayor durante la espiración, ya que: *a)* se reduce el volumen del pulmón y, por lo tanto, la longitud de las fibras elásticas, disminuyendo la tracción que estas ejercen sobre la pared de los bronquios, y *b)* aumenta la presión intratorácica y se comprimen los bronquios por el esfuerzo espiratorio. Además, las vías aéreas se cierran precozmente, es decir, con un volumen pulmonar alto, lo que significa que el aire queda «atrapado» en los alvéolos. Como consecuencia, los alvéolos quedan permanentemente insuflados, lo que tiende a compensar el trastorno, ya que ocasiona un alargamiento de las fibras elásticas y, por lo tanto, un aumento de su eficacia como dilatadoras de los bronquios.

Las consecuencias que se producen sobre el intercambio gaseoso dependerán de la magnitud de las lesiones, lo que puede ocasionar insuficiencia respiratoria parcial o total. De cualquier forma, el mecanismo más importante en la aparición de hipoxemia en estos síndromes es la alteración en la relación ventilación/perfusión (v. cap. 19).

Exploración funcional

A continuación se detallan los datos anormales obtenidos.

Patrón espirométrico

El dato más característico del patrón obstructivo es la disminución de las magnitudes que miden *flujos.*

En la obstrucción fija de las vías respiratorias altas se alteran tanto el flujo

inspiratorio como el espiratorio, mientras que en las obstrucciones variables extra- e intratorácicas se alteran principalmente los flujos inspiratorio y espiratorio, respectivamente (fig. 17-9). En la obstrucción de las vías altas que aparece en la apnea del sueño, surge un patrón característico denominado «en dientes de sierra».

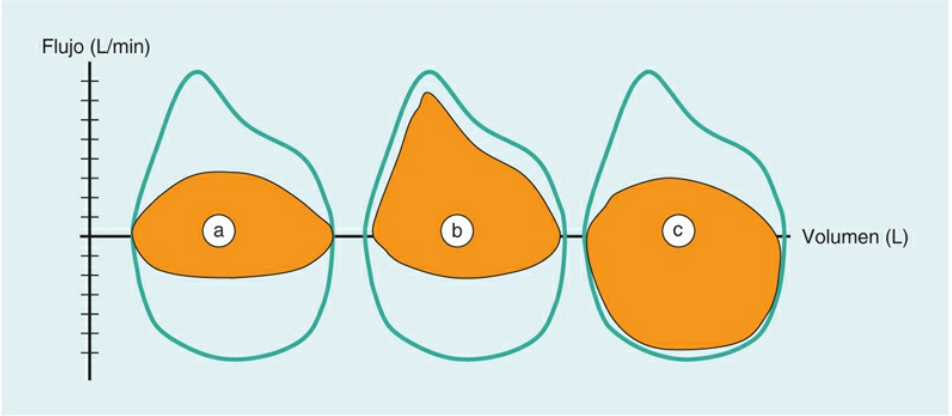


FIGURA 17-9 Curvas flujo/volumen en la obstrucción de vías respiratorias altas. *a*, obstrucción fija; *b*, obstrucción variable extratorácica; *c*, obstrucción variable intratorácica.

En la obstrucción de las vías respiratorias bajas, aparece un descenso de FEV_1 y FEF del 25-75% en la curva volumen/tiempo (fig. 17-10) y se observa en la curva flujo/volumen una disminución del *peak flow* y un aumento de la depresión teleespiratoria del flujo debido a la menor resistencia al colapso de la vía aérea (fig. 17-11). Por otro lado, el atrapamiento aéreo se traduce en un aumento de los índices que miden el aire residual, es decir, la capacidad residual funcional y el volumen residual. Sin embargo, la capacidad vital forzada se mantiene prácticamente normal, por lo que el cociente FEV_1/FVC se reduce notablemente. Las pruebas broncodinámicas permitirán demostrar la reversibilidad e hiperreactividad que definen el asma bronquial.

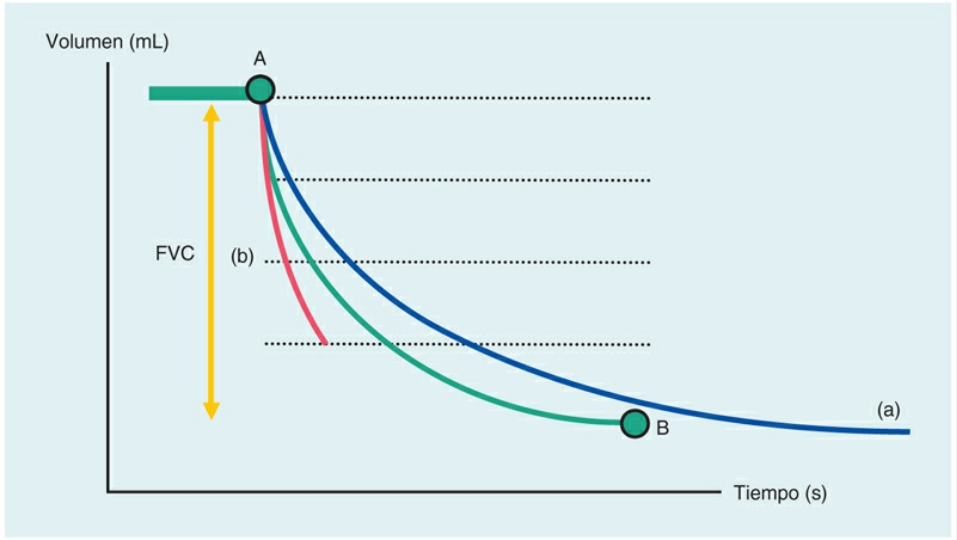


FIGURA 17-10 Patrones espirométricos anormales. *a,* patrón obstructivo (bronquitis crónica + enfisema); *b,* patrón restrictivo (afectación intersticial).

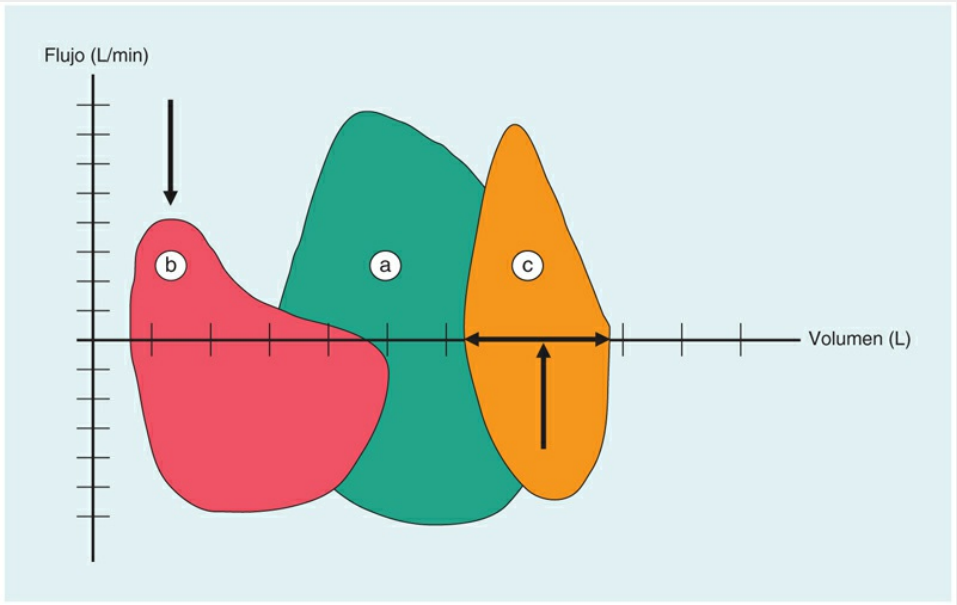


FIGURA 17-11 Curvas flujo/volumen en los síndromes ventilatorios. *a,* normal; *b,* patrón obstructivo (bronquitis crónica + enfisema); *c,* patrón restrictivo (afectación intersticial).

$DLCO_{sb}$

En el enfisema se encuentra disminuida debido a la reducción de la superficie alveolar. No se observan alteraciones en la bronquitis crónica y está aumentada en el asma bronquial debido al reclutamiento capilar de los vértices pulmonares (que aumenta la transferencia de CO).

Circulación pulmonar

En fases avanzadas de estos procesos suelen aparecer datos de hipertensión pulmonar.

Estudio de distensibilidad

En el enfisema, que cursa con destrucción del parénquima, está aumentada la distensibilidad.

Trastorno ventilatorio restrictivo

Mecanismos y causas

La restricción ventilatoria significa limitación de la expansión del tórax o reducción del tejido pulmonar funcionante.

Limitación de la expansión del pulmón

Puede producirse como consecuencia de una alteración de los elementos que dan lugar a la expansión de la caja torácica o por limitaciones locales a dicha expansión. De este modo, aparecerá restricción en:

- *Afectación del sistema nervioso central.* Aparece en la lesión del centro respiratorio (por la acción de tóxicos o medicamentos depresores de la actividad del sistema nervioso o lesiones permanentes del mismo), de las conexiones del centro respiratorio con las motoneuronas que inervan los músculos respiratorios o en la afectación intrínseca de dichas motoneuronas.
- *Afectación de los nervios* responsables de la estimulación de los músculos inspiratorios.
- *Afectación de la unión neuromuscular* o *músculo.* Este fenómeno sucede en la miastenia y en las miopatías (v. cap. 80).
- *Lesiones del esqueleto óseo,* que aparecen en las deformidades graves del tórax.
- *Limitaciones locales de la expansión pulmonar,* que aparecen en el depósito excesivo de grasa en la pared torácica —y abdominal—, en los obesos y en los principales síndromes de afectación pleural (derrame pleural, neumotórax y paquipleuritis).

Disminución de la distensibilidad pulmonar

Se produce cuando la región alveolar se encuentra llena de material extraño (líquido en la insuficiencia cardíaca congestiva, exudado inflamatorio en la infección o inflamación de la región alveolar, sangre en las hemorragias alveolares) o aumenta el componente fibroso intersticial (enfermedades intersticiales).

Fisiopatología

Aunque son muchos los mecanismos y las causas del trastorno restrictivo, todos tienen en común la disminución de la expansión pulmonar y, por lo tanto, la limitación de la renovación del aire alveolar. En las *causas extrínsecas al pulmón*, el mecanismo principal que explica las dificultades del intercambio gaseoso es la hipoventilación alveolar, mientras que en las causas intrínsecas se producirá una alteración en las relaciones entre la ventilación y la perfusión asociada, durante el ejercicio, a una disminución de la difusión (v. cap. 19).

Exploración funcional

Patrón espirométrico

En las enfermedades restrictivas, el dato común va a ser la disminución de las magnitudes de volumen movilizable con flujo aéreo normal (de forma relativa). Por ello, en la curva flujo/volumen disminuye la FVC, el cociente FEV_1/FVC es normal e incluso aumenta, mientras que en la curva flujo/volumen la anchura está disminuida. Adicionalmente, en las formas de afectación pulmonar intrínseca desaparece la depresión teleespiratoria «fisiológica» al aumentar la resistencia al colapso durante la espiración (v. fig. 17-11).

$DLCO_{sb}$

No se afecta, lógicamente, en las causas extrapulmonares y está disminuida en la afectación parenquimatosa (sobre todo si esta es difusa).

Una excepción de esta afirmación es la hemorragia intraalveolar en la que el CO no tiene que atravesar la membrana y se une a la hemoglobina presente en el alvéolo, por lo que la $DLCO_{sb}$ se encuentra aumentada.

En los últimos años se ha descrito una nueva prueba, muy similar a la $DLCO_{sb}$, que consiste en evaluar la capacidad de transferencia del óxido nítrico (DLNO). La principal diferencia entre ambas es que la DLNO no se afecta en el engrosamiento de la pared alveolar, ya que la unión del óxido nítrico a la hemoglobina es prácticamente inmediata.

Circulación pulmonar

No se afecta en las causas extrapulmonares, pudiendo aparecer hipertensión pulmonar en formas intrapulmonares crónicas.

Estudio de distensibilidad

No se afecta en las causas intrapulmonares, disminuyendo notablemente en la afectación intrínseca pulmonar.

Autoevaluación

Preguntas

1. ¿En qué porción del aparato respiratorio se localizan los poros de Köhn?
    a) Tráquea
    b) Bronquios
    c) Bronquíolos
    d) Sacos alveolares
    e) Pleura
2. En condiciones normales, ¿cuál de los siguientes músculos es el más importante en la espiración?
    a) Diafragma
    b) Musculatura abdominal
    c) Intercostales externos
    d) Intercostales internos
    e) Ninguno de los anteriores
3. El aire expulsado desde el pulmón tras una espiración máxima, partiendo de una inspiración máxima, se denomina:
    a) Capacidad residual funcional
    b) Capacidad vital
    c) Capacidad inspiratoria
    d) Capacidad espiratoria
    e) Capacidad total
4. La pletismografía es útil en la evaluación de:
    a) Difusión
    b) Distribución de la circulación
    c) Espacio muerto funcional
    d) Volumen corriente
    e) Resistencia de las vías aéreas
5. El cociente entre la variación de volumen pulmonar en relación con la presión intraesofágica mide:
    a) Flujo aéreo
    b) Resistencia de las vías aéreas
    c) Distensibilidad pulmonar
    d) Cualquiera de las anteriores
    e) Ninguna de las anteriores
6. Está aumentada la $DLCO_{sb}$ (capacidad de transferencia del monóxido de carbono) en:
    a) Enfisema
    b) Asma
    c) Anemia
    d) Enfermedad intersticial
    e) Atelectasia

7. La disminución de la FVC *(forced vital capacity)* es característica de:
    a) Obstrucción de las vías respiratorias altas
    b) Obstrucción de las vías respiratorias bajas
    c) Restricción por la limitación de expansión pulmonar
    d) Restricción por la disminución de la distensibilidad pulmonar
    e) Ninguna de las anteriores
8. ¿En cuál de las siguientes formas de enfermedad obstructiva está disminuida la $DLCO_{sb}$?
    a) Enfisema
    b) Bronquitis crónica
    c) Asma
    d) En todas las anteriores
    e) En ninguna de las anteriores
9. La disminución del flujo inspiratorio con normalidad del flujo espiratorio es característica de:
    a) Obstrucción fija extratorácica
    b) Obstrucción variable extratorácica
    c) Obstrucción variable intratorácica
    d) Bronquitis crónica
    e) Apnea del sueño
10. En las enfermedades restrictivas, ¿qué exploración funcional de las siguientes se altera de forma más constante?
    a) Capacidad vital
    b) *Peak flow*
    c) FEV_1
    d) FEV_1/FVC
    e) $FEF_{25-75\%}$

Respuestas

1. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: los *alvéolos* son las estructuras responsables del intercambio gaseoso, localizadas en la pared de los bronquíolos respiratorios o formando parte de la región periférica de los sacos alveolares. Los alvéolos no son estructuras «aisladas», sino que se encuentran físicamente unidos entre sí, a los bronquíolos y a la pleura visceral (fenómeno de la interdependencia), y conectados con otras estructuras pulmonares mediante los poros de Köhn (que comunican alvéolos del mismo ácino o de diferentes ácinos entre sí) o los canales de Lambert (que comunican los sacos alveolares con los bronquíolos terminales).

2. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: en condiciones normales la inspiración es un proceso activo derivado de la contracción de los músculos escalenos, intercostales externos y diafragma, siendo este último el más importante, mientras que la espiración se produce de forma pasiva. En condiciones forzadas, la contracción de la musculatura de la pared abdominal, de los intercostales internos y del músculo esternocleidomastoideo facilita la espiración.

3. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: la capacidad vital mide el aire expulsado del aparato respiratorio después de una espiración máxima, partiendo de una inspiración máxima.

4. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: la medida de los volúmenes «no movilizables» (VR y CRF) no puede realizarse lógicamente por espirometría. Para ello es preciso utilizar uno de los dos sistemas siguientes: método del helio o estudio pletismográfico. La *pletismografía* es el método más utilizado para la medida del aire residual en el pulmón y se basa en convertir el aparato respiratorio momentáneamente en un sistema cerrado y aplicar la ley de Boyle-Mariotte, en la que se miden las presiones y se deduce el volumen pulmonar residual.

5. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: podemos medir la distensibilidad pulmonar evaluando la variación de volúmenes pulmonares en respuesta a los factores responsables de dicha modificación. Teniendo en cuenta que la fuerza de los músculos respiratorios se traduce en variaciones de presión intrapleural y que, al ser la caja torácica una cavidad cerrada, las modificaciones de presión intrapleural son equivalentes a las de la presión intraesofágica, puede calcularse la distensibilidad como el cociente entre la variación de volumen pulmonar para una variación de presión intraesofágica.

6. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: la DLCO está disminuida cuando se reduce la superficie alveolar (resección pulmonar o enfisema), aumenta el grosor de la barrera alveolocapilar (enfermedad intersticial), disminuye la hemoglobina (anemia), se alteran la ventilación (p. ej., atelectasia) o la perfusión (p. ej., embolismo).

7. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: en las enfermedades restrictivas, el dato común va a ser la disminución de las magnitudes de volumen movilizable con flujo aéreo normal (de forma relativa). Por ello, en la curva flujo/volumen disminuye la FVC, el cociente FEV_1/FVC es normal e incluso aumenta, mientras que en la curva flujo/volumen la anchura está disminuida.

8. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: en el enfisema se encuentra disminuida la DLCO debido a la reducción de la superficie alveolar, no se encuentran alteraciones en la bronquitis crónica y está aumentada en el asma bronquial debido al reclutamiento capilar de los vértices pulmonares (que aumenta la transferencia de CO).

9. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: en la obstrucción fija de las vías respiratorias altas se alteran tanto el flujo inspiratorio como el espiratorio, mientras que en las obstrucciones variables extra- e intratorácicas se alteran principalmente los flujos inspiratorio y espiratorio, respectivamente. En la obstrucción de las vías altas que aparece en la apnea del sueño, aparece un signo característico denominado «en dientes de sierra».

10. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: en las enfermedades restrictivas, el dato común va a ser la disminución de las magnitudes de volumen movilizable con flujo aéreo normal (de forma relativa). Por ello, en la curva flujo/volumen disminuye la FVC y el cociente FEV_1/FVC es normal e incluso aumenta, mientras que en la curva flujo/volumen la anchura está disminuida.

CAPÍTULO 18

Fisiopatología del control de la respiración. Disnea

Una vez descritos en el capítulo anterior los fundamentos de la función respiratoria y los principales síndromes ventilatorios, en este consideraremos los trastornos del control de la respiración, que se expresan mediante alteraciones de la frecuencia, profundidad y ritmo de los movimientos respiratorios. También revisaremos la disnea que, a diferencia de los anteriores, no es un trastorno cuantitativo, sino cualitativo, ya que consiste en que la respiración se hace consciente y molesta.

Anatomía y fisiología del control de la respiración

En el individuo sano, en reposo, la respiración es un proceso automático e inconsciente en el que se alterna la inspiración con la espiración. Este proceso automático es controlado por el denominado *centro respiratorio,* un conjunto de neuronas localizado en el tronco del encéfalo (bulbo raquídeo y protuberancia). Clásicamente se consideraba la existencia de cuatro «centros»: dos de ellos (inspiratorio y espiratorio) localizados en el bulbo raquídeo y los otros (neumotáxico y apnéustico) en la protuberancia. Sin embargo, en la actualidad, y basándose en estudios fisiológicos, se describen cuatro acumulaciones neuronales principales: tres en el bulbo raquídeo (A, B y C) y otra en la protuberancia (denominada P, que correspondería al antiguo centro neumotáxico) (figs. 18-1 y 18-2). El *grupo neuronal A* se localiza en la región dorsal, en concreto en el núcleo del tracto solitario, y sus axones se dirigen bilateralmente a los músculos inspiratorios (diafragma e intercostales externos). Es importante señalar que este grupo neuronal recibe los estímulos excitatorios de los quimiorreceptores y de mecanorreceptores. Consta de varios tipos neuronales: Iα, que aumenta su actividad cuando la inflación pulmonar es suprimida, y Iβ, que disminuye su actividad en esta situación. El *grupo neuronal B,* localizado en la región ventral (porción caudal del núcleo retroambiguo) envía sus axones bilateralmente a la musculatura accesoria de la espiración. Este grupo B recibe dos tipos de estímulos aferentes: del grupo A y de los receptores mecánicos de pulmón y caja torácica. El *grupo neuronal C* (localizado en el núcleo retrofacial y denominado complejo de Bötzinger) ejerce un importante efecto inhibitorio sobre el grupo A, y sus estímulos son las aferencias de los grupos B y P. El *grupo neuronal P* (localizado en la protuberancia, está formado por los núcleos parabraquial y de Kölliker-Fuse) estimula al grupo C e inhibe al grupo A, por lo que su acción global es una inhibición de la ventilación. Otras estructuras de interés son el núcleo ambiguo y el «centro apnéustico». El núcleo ambiguo está situado en la zona ventral del bulbo y su función es el mantenimiento de la apertura de las vías aéreas superiores. No existe una clara delimitación anatómica del centro apnéustico que se encontraría en la porción caudal de la protuberancia, siendo su función principal la terminación de la inspiración.

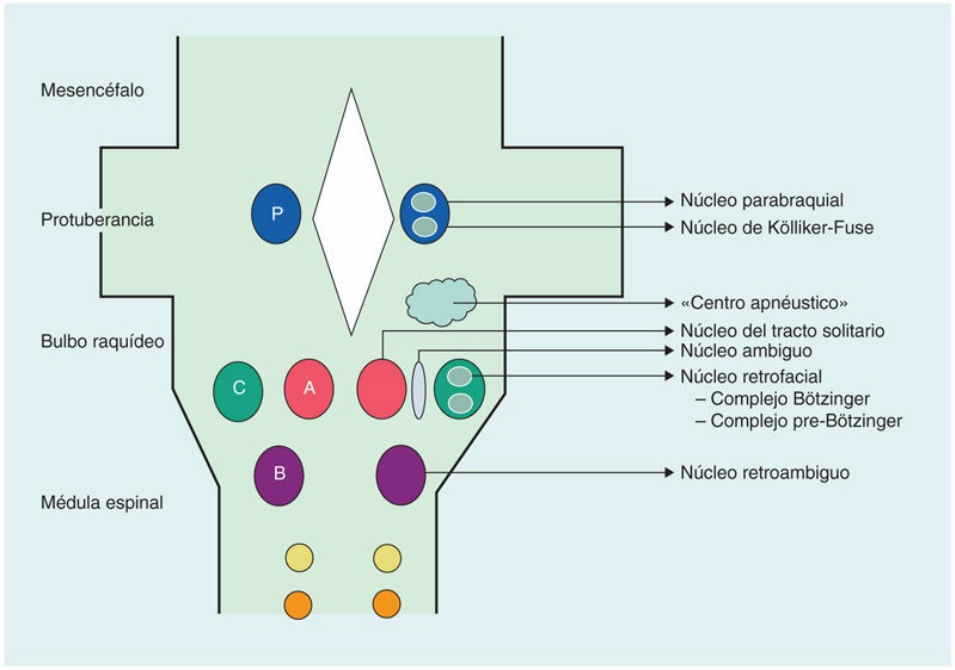


FIGURA 18-1 Estructuras anatómicas y funcionales del «centro respiratorio».

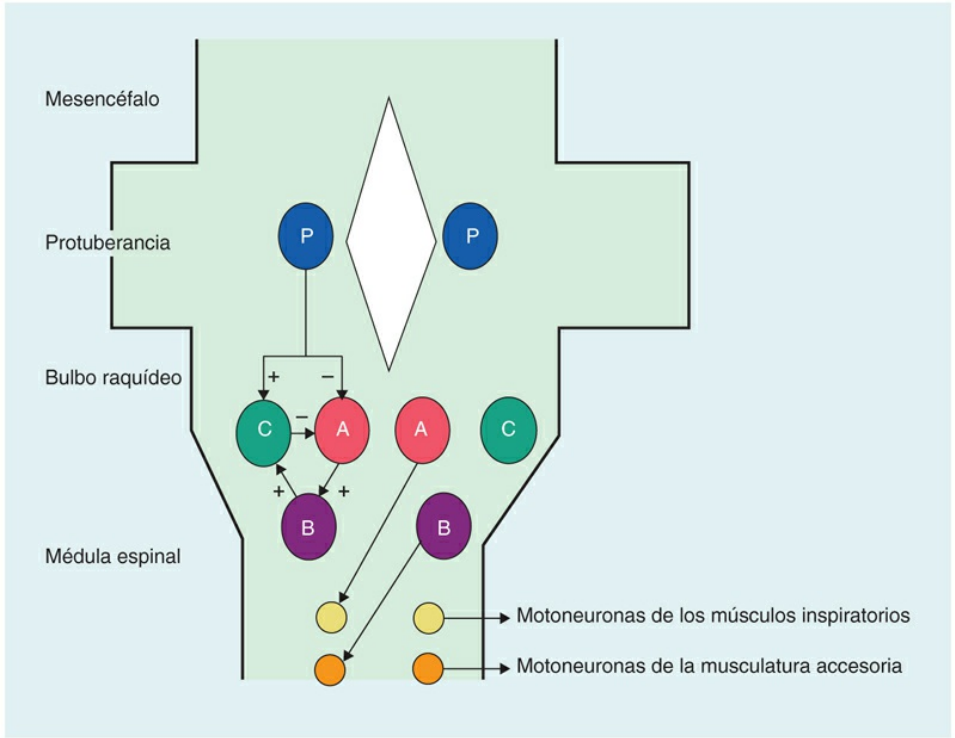


FIGURA 18-2 Relaciones entre los elementos del centro respiratorio.

La actividad de este centro es la alternancia entre inspiración y espiración, siendo los «generadores del ritmo respiratorio» el complejo pre-Bötzinger y el núcleo retrotrapezoide. Este ciclo normal es modificado por tres tipos de factores (v. fig. e18-1; fig. 18-3):

1. **Estímulos procedentes de la corteza cerebral.** Actúan principalmente durante la fase de vigilia (y en la fase fásica del sueño REM) y permiten coordinar la respiración con otras actividades (hablar, deglutir, etc.). Se considera que son inhibitorios sobre la ventilación y actúan estimulando el grupo P. Además, estos estímulos corticales actúan no solo sobre el centro respiratorio, sino también sobre las motoneuronas que rigen la contracción de los músculos respiratorios. Este hecho se pone de manifiesto en pacientes con la denominada *maldición de Ondina,* debida a lesiones del tronco del encéfalo o en raras formas congénitas de hipoventilación central (probablemente por alteración del sistema parasimpático), en la que falla el control automático de la ventilación, pero en la que el control voluntario permanece intacto. En estas situaciones, el paciente puede ventilar de forma voluntaria, pero no de forma automática.
2. **Estímulos humorales.** La disminución de la PaO_2, el aumento de la $PaCO_2$ y el descenso del pH son estimulantes del centro respiratorio que actúan directamente sobre el grupo A. El control por estos factores presenta algunas diferencias. Así, la elevación de la $PaCO_2$ actúa preferentemente en quimiorreceptores centrales, situados en el suelo del cuarto ventrículo y en contacto directo con el líquido cefalorraquídeo. El control ejercido por la elevación de la PCO_2 es rápido, ya que este gas penetra rápidamente (segundos) a través de la barrera hematoencefálica, mientras que el paso del bicarbonato (principal tampón en un líquido como el cefalorraquídeo sin hemoglobina y con baja concentración de proteínas) es lento (horas). Sin embargo, el control por CO_2 es saturable en horas o días debido al paso de bicarbonato que tampona los cambios de pH. La disminución de la PO_2 actúa sobre el centro respiratorio a través de quimiorreceptores periféricos (principalmente los cuerpos carotídeos, localizados en la bifurcación de la arteria carótida común) que envían señales al centro respiratorio a través del nervio glosofaríngeo. Estos quimiorreceptores periféricos responden a la disminución de la PO_2, no a la disminución del contenido arterial de oxígeno. Además, esta respuesta está limitada a valores de la PO_2 entre 60 y 35 mmHg. La elevación de la PCO_2 y la acidosis son factores que potencian la respuesta a la disminución de la PO_2 sobre los quimiorreceptores periféricos. La *acidosis metabólica* (de origen extracerebral) estimula la ventilación principalmente por su acción sobre los quimiorreceptores periféricos (debido al lento paso de hidrogeniones al líquido cefalorraquídeo). En la acidosis metabólica de origen cerebral o en situaciones persistentes de acidosis, se producirá también un estímulo de los quimiorreceptores centrales.
3. **Estímulos mecánicos.** Actúan directamente sobre el grupo B y, en menor medida, sobre el A y recogen información a través de cuatro

tipos de receptores: *a) receptores de distensión,* localizados en el músculo bronquial, que se excitan por la distensión del mismo y cuyos impulsos viajan a través del vago; son los responsables del clásico reflejo de Hering-Breuer (inhibición de la inspiración por distensión pulmonar), que solo tiene importancia en adultos en situaciones patológicas de aumento de volumen pulmonar (como en el enfisema); *b) receptores irritativos,* localizados en el subepitelio de las vías aéreas y estimulados por partículas extrañas, irritantes gaseosos o cambios físicos (p. ej., temperatura, velocidad del aire); *c) receptores J,* localizados en las paredes alveolares y estimulados por la distorsión, la acumulación de líquido o la presencia de mediadores químicos en dicha región, y *d) receptores de la pared torácica,* localizados en las articulaciones condrocostales, en los tendones de los músculos inspiratorios o en los órganos de Golgi intramusculares.

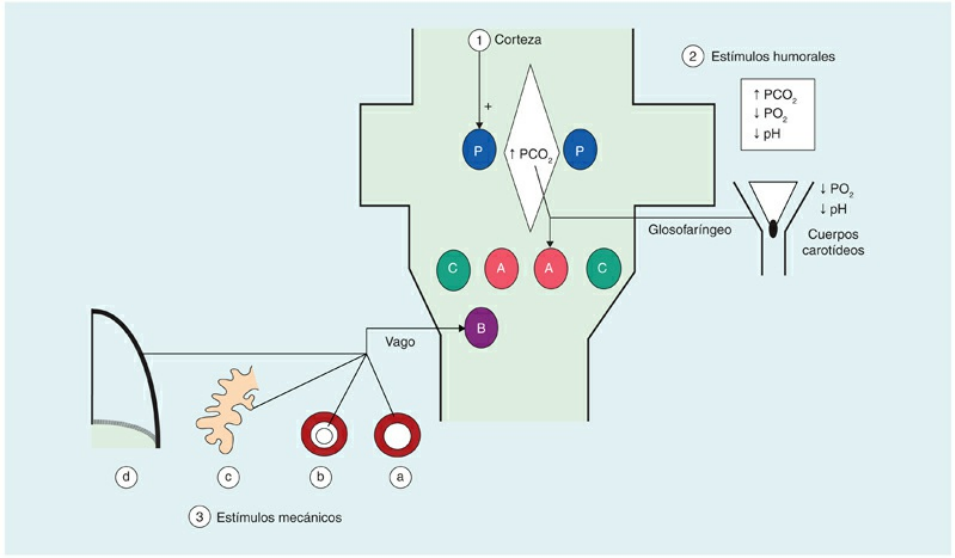


FIGURA 18-3 Estímulos que modulan la ventilación. *a,* receptores de distensión; *b,* receptores de irritación; *c,* receptores J; *d,* receptores de la pared torácica.

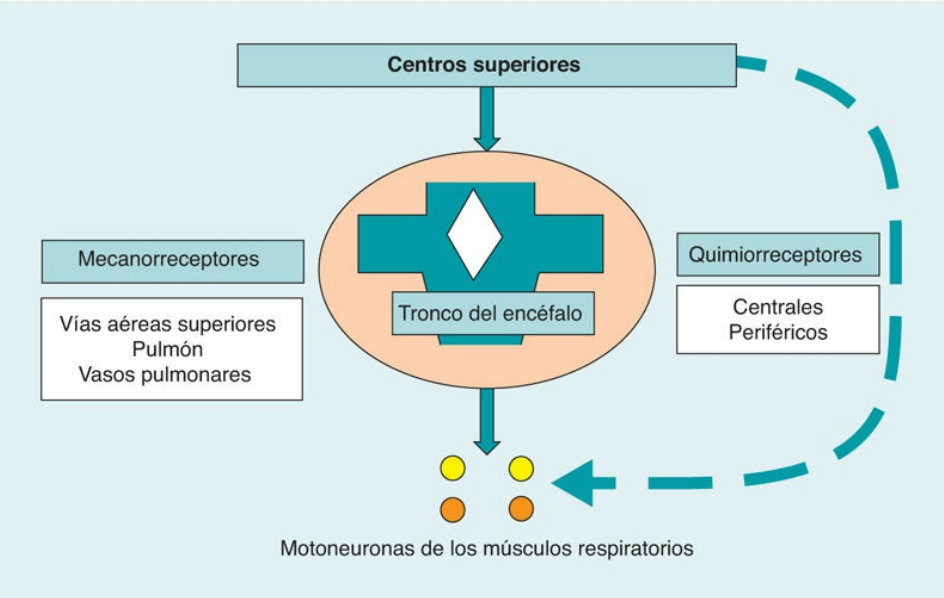


FIGURA E18-1 Control de la ventilación.

Exploración

La forma más simple de evaluar el control de la ventilación consiste en medir su frecuencia, profundidad y ritmo. En el sujeto sano, la respiración es rítmica, con una frecuencia entre 12 y 20 excursiones por minuto y con una profundidad que moviliza 500 mL de aire. La mejor forma de comprobar la adecuación de la ventilación consiste en la medida de la PCO_2, ya que por la elevada solubilidad y la rapidez de control de ventilación por este gas existe una relación inversa con la ventilación. De esta forma un aumento de la PCO_2 implica, en la práctica, hipoventilación, mientras que un descenso de la PCO_2 implica hiperventilación.

Existen otros métodos de estudio del control de la ventilación, poco empleados en la práctica clínica, que consisten en medir, mediante electromiograma, la actividad muscular de los músculos respiratorios o la respuesta ventilatoria a mezclas gaseosas pobres en oxígeno o ricas en anhídrido carbónico y observar la respuesta a la hipoxemia o a la hipercapnia conseguida de esta forma.

Alteraciones del control de la ventilación

Las alteraciones del control de la ventilación pueden ser globales (hipo- o hiperventilación) o afectar solamente algunos aspectos de esta (frecuencia, profundidad o ritmo).

Alteraciones globales de la ventilación

Las alteraciones globales de la ventilación son la hipoventilación —en la que el intercambio gaseoso es inadecuado, produciéndose hipoxemia e hipercapnia (v. cap. 19)— y la hiperventilación —en la que aumenta de forma anormal el intercambio gaseoso—.

En la hiperventilación, el dato fisiopatológico clave es la producción de hipocapnia, es decir, el descenso de la PCO_2.

Este hecho da lugar a un aumento del pH sanguíneo (alcalosis respiratoria; v. cap. 69), cuyas principales consecuencias son el aumento de unión oxígeno-Hb (efecto Bohr), la disminución del aporte de oxígeno a los tejidos, la estimulación del tono simpático y el incremento de la unión de calcio a proteínas, por lo que disminuye el calcio libre y aumenta la irritabilidad muscular, pudiendo aparecer tetania (v. cap. 80).

Alteraciones de la frecuencia y la profundidad de la ventilación

El aumento de la frecuencia respiratoria por encima de lo normal se denomina taquipnea, mientras que su disminución se conoce como bradipnea. El aumento de la profundidad de la ventilación es conocido como batipnea, mientras que la respiración superficial no ha recibido una designación especial.

Los trastornos de la frecuencia y de la profundidad se suelen combinar como se expone a continuación (fig. 18-4).

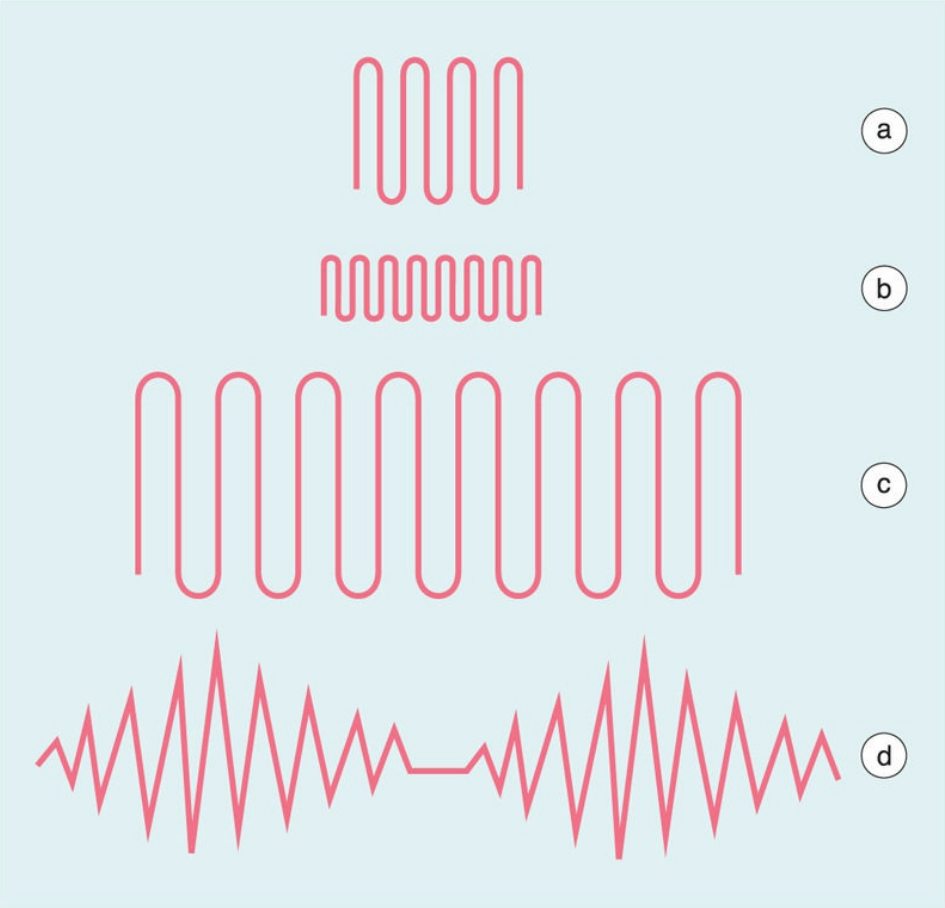


FIGURA 18-4 Patrones anormales de ventilación. *a,* respiración normal; *b,* respiración taquipneica y superficial; *c,* respiración bradipneica y batipneica; *d,* respiración de Cheyne-Stokes.

Respiración taquipneica y superficial

En este patrón predomina la inhibición del grupo A, lo que da lugar a que se produzca rápidamente una sucesión de ciclos respiratorios. Habitualmente tiene lugar en dos tipos de situaciones (fig. 18-5): *a) estimulación excesiva vagal,* que a través del grupo B del centro respiratorio ocasiona inhibición de la inspiración mediada por el grupo C, y *b) estímulos corticales* (p. ej., ansiedad), cuya vía efectora es la estimulación del grupo P (y, por lo tanto, inhibición del grupo A).

Los dos tipos de situaciones que ocasionan respiración taquipneica y superficial por estimulación vagal son las neumopatías responsables del trastorno respiratorio restrictivo y la irritación de la pared torácica o la pleura. En la primera situación, la afectación intersticial o la congestión pulmonar pasiva, debido a la ocupación del intersticio por tejidos extraños o la ingurgitación de los capilares, estimulan a los receptores J. Aunque esta forma de respirar supone una disipación de energía por aumentar la ventilación del espacio muerto, es la que conviene para vencer las resistencias elásticas, que son las que están aumentadas. Es fácil imaginarse

que, si un cuerpo elástico como es el pulmón se vuelve rígido, aumentando relativamente poco la fuerza empleada se logrará distenderlo ligeramente; sin embargo, para conseguir una expansión intensa habrá que aumentar mucho la energía consumida. Por tanto, para obtener la misma expansión son preferibles muchas dilataciones ligeras que pocas amplias.

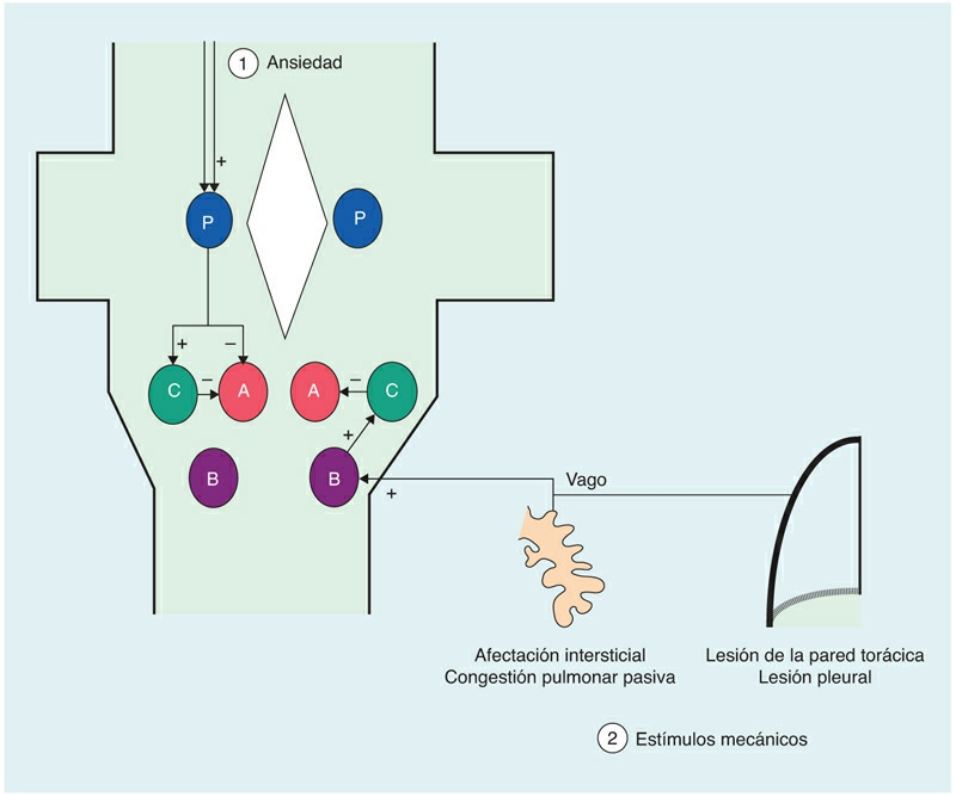


FIGURA 18-5 Mecanismos de respiración taquipneica y superficial.

Respiración bradipneica y batipneica (de Kussmaul)

Es el patrón regido por los estímulos químicos (humorales) y se observa en las acidosis, especialmente en la diabética (v. cap. 63). Precisamente, es la disminución del pH del medio interno la que, estimulando al centro respiratorio a través de los quimiorreceptores periféricos, es responsable del trastorno. Su finalidad es aumentar la ventilación para forzar la eliminación de anhídrido carbónico y compensar la acidosis.

También deberían adoptar este patrón respiratorio los pacientes con trastorno ventilatorio obstructivo (hipoxemia e hipercapnia), ya que el flujo aéreo lento es el indicado para reducir los efectos de la estenosis de las vías respiratorias, pero no lo hacen de manera constante ya que, por la estimulación de los receptores pulmonares y para evitar la fatiga de los músculos respiratorios, es posible que adopten un ritmo rápido.

Debemos recordar en este contexto que el reflejo de Hering Breuer, aunque

no está presente en el pulmón sano, puede ser responsable de una inhibición de la inspiración en el pulmón con aumento de volumen residual (p. ej., en el enfisema).

Alteraciones del ritmo

En estos patrones, los movimientos respiratorios no se suceden con regularidad, como en condiciones normales (v. fig. 18-4).

Respiración de Cheyne-Stokes

Se caracteriza por un patrón periódico en el que se suceden ciclos en los cuales la profundidad de la ventilación va aumentando para disminuir posteriormente hasta la aparición de apnea, y volverse a repetir el ciclo.

Habitualmente, este fenómeno sucede en tres circunstancias: la insuficiencia ventricular izquierda, las lesiones de los hemisferios cerebrales y la respiración a grandes alturas. En todos los casos, este patrón de respiración es más pronunciado durante las fases iniciales del sueño, cuando el control de la ventilación se hace más dependiente de los estímulos humorales.

La explicación de este fenómeno no es uniforme, aunque estudios fisiológicos y modelos matemáticos permiten identificar varios factores importantes: *a)* un aumento de la sensibilidad del centro respiratorio a la PCO_2, probablemente relacionado con una disminución de la inhibición cortical (más importante en la secundaria a lesión neurológica); *b)* un retraso en el tiempo que tarda la sangre que atraviesa el pulmón en llegar hasta los quimiorreceptores periféricos (más importante en la asociada a insuficiencia cardíaca), y *c)* la hipoxia que induce alcalosis respiratoria (más importante en la presente a grandes alturas).

Piénsese en lo que ocurriría si se tratase de calentar el agua fría del baño abriendo el grifo del agua caliente, pero dicho grifo se hallase situado lejos de la bañera: sin duda alguna nos pasaríamos por exceso y por defecto. Esto para el caso de la insuficiencia cardíaca, ya que para el de la lesión de sistema nervioso el símil adecuado es que la persona que controla la temperatura del agua sea hipersensible a los cambios de temperatura, y también se pasará y se quedará corta alternativamente.

Respiración apnéustica

Es un ritmo respiratorio caracterizado por esfuerzos inspiratorios prolongados debidos a la falta de inhibición fisiológica ejercida por el centro C (v. fig. e18-2). En esta situación, el centro A desencadena inspiraciones profundas. Aparece una respiración apnéustica cuando se lesionan simultáneamente la protuberancia (impidiendo que lleguen los impulsos del centro P) y los nervios vagos (que aportan información al centro B), o en presencia de sustancias inhibitorias de las sinapsis glutamatérgicas (ya que el

glutamato es el neurotransmisor implicado en esta vía).

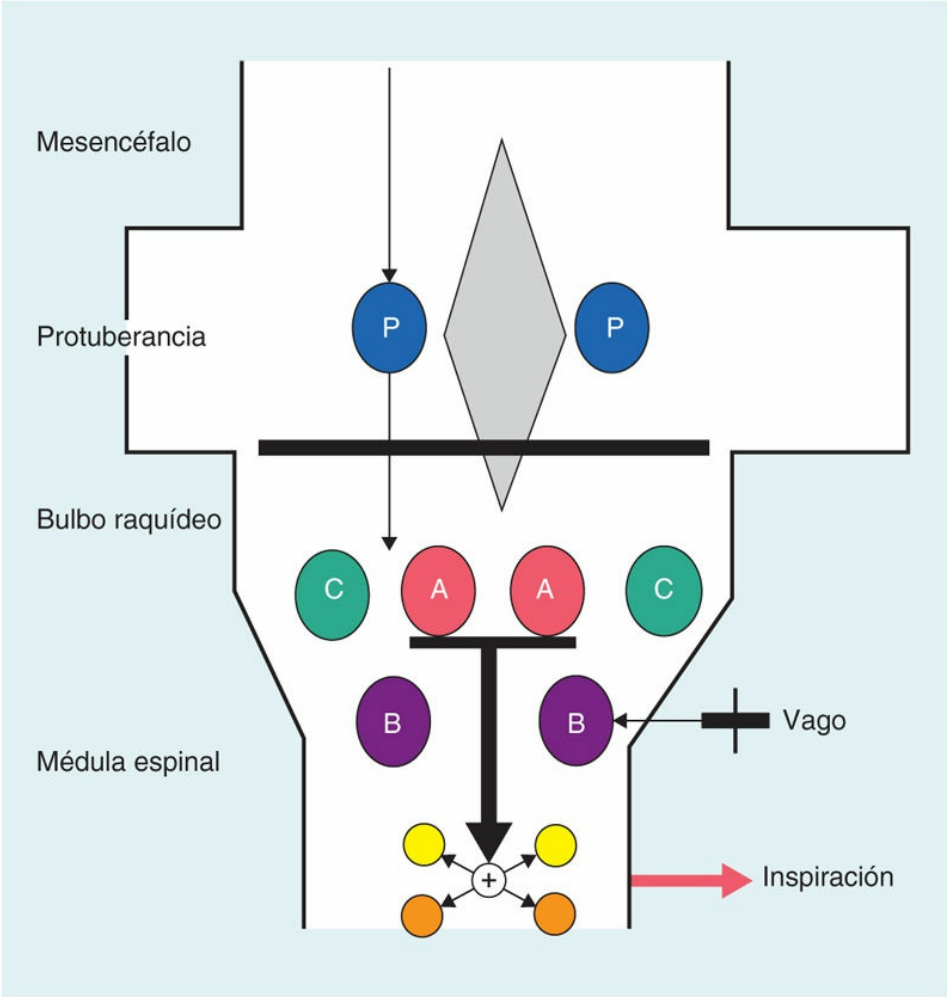


FIGURA E18-2 Mecanismo de la respiración apnéustica.

Respiración atáxica (de Biot)

Se caracteriza por la irregularidad absoluta de los movimientos respiratorios y es indicativa de la afectación del centro pre-Bötzinger en el bulbo por diferentes procesos.

Apnea del sueño

Se trata de la alternancia de períodos de apnea largos (> 10 s) y frecuentes (> 5 episodios/h) con otros de respiración normal durante el sueño. Existen dos tipos principales: central y obstructivo, además de formas mixtas. En el *tipo central* se debe a que durante los períodos de apnea cesa la actividad del centro respiratorio, en tanto que en el *tipo obstructivo* la función del centro es normal, pero no penetra aire en los pulmones porque las vías altas (orofaringe) no son permeables debido a alteraciones anatómicas o a una disfunción de los músculos encargados de abrirlas durante la inspiración. Las

consecuencias generales en ambos tipos son la excesiva somnolencia diurna (v. cap. 78) asociada a dos o más de los datos indicados en la figura e18-3. En la forma obstructiva es frecuente la presencia de ronquidos. El método habitual para el diagnóstico es la polisomnografía, evaluando de forma simultánea la señal respiratoria (mediante termistor, cánula nocturna o neumotacógrafo) y la detección de esfuerzo respiratorio (detectado por bandas toracoabdominales).

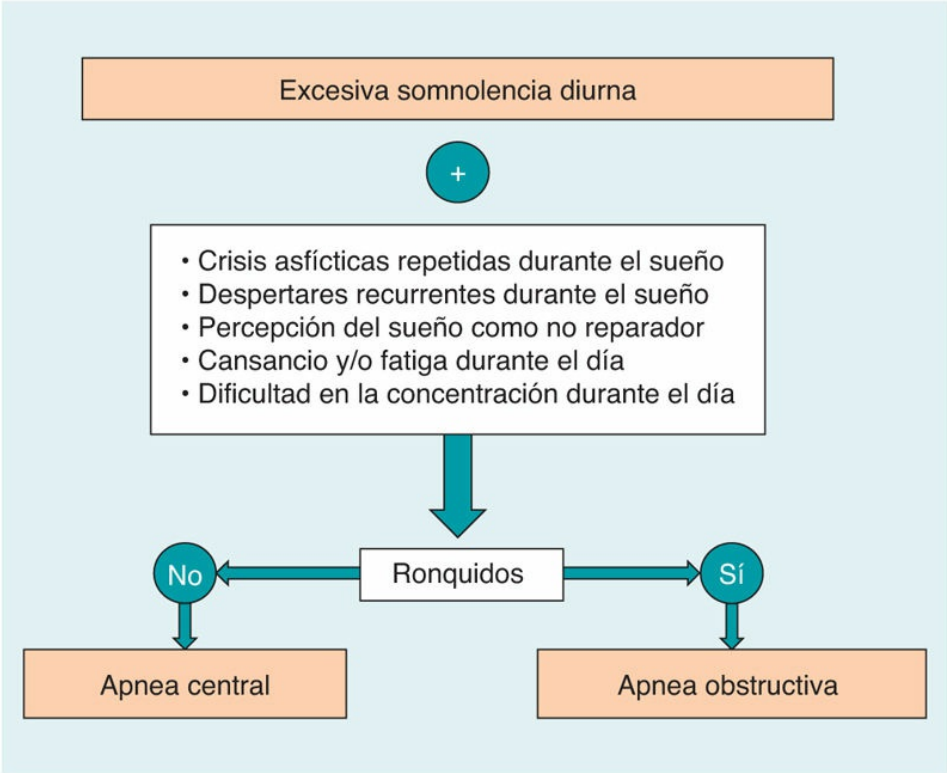


FIGURA E18-3 Sospecha de apnea del sueño.

Hipo

Es un trastorno del ritmo respiratorio, ya que la respiración normal es interrumpida por una contracción brusca de los músculos inspiratorios, a la que sigue inmediatamente (25 ms) el cierre de la glotis, y se produce un ruido característico por el paso de aire.

El hipo es un reflejo involuntario medular cuyo centro está situado en la médula entre C-3 y C-5, independiente del centro respiratorio y de centros nerviosos superiores (que inhiben dicho reflejo). El brazo aferente del reflejo del hipo está constituido por los nervios frénico, vago y simpáticos torácicos, por lo que los estímulos habituales que desencadenan hipo son la irritación mecánica, química o inflamatoria de los territorios inervados por ellos (desde el oído medio, pasando por el cuello, la cavidad torácica o abdominal). La vía eferente del reflejo está constituida por los músculos inspiratorios (inervados por el frénico y los intercostales) y los de la glotis (inervados por el recurrente

laríngeo).

El hipo generalmente es una anormalidad intranscendente, de causa desconocida y que cesa pronto espontáneamente o con algunas maniobras comunes. Excepcionalmente, es persistente y rebelde a estas maniobras, por lo que lleva al agotamiento muscular, así como a dificultades en la ingesta e insomnio.

Se desconoce el significado fisiológico de este reflejo, aunque hay datos que sugieren su papel en la maduración del sistema respiratorio en épocas tempranas de la vida.

Disnea

La disnea es un término que refleja una sensación compleja en la cual la actividad respiratoria se hace consciente y penosa. Por definición, la disnea es un trastorno cualitativo *(subjetivo)* que no tiene traducción externa que pueda permitir su objetivación y medida. Por ello, existen situaciones en las que existe taquipnea, pero el enfermo no refiere disnea (p. ej., acidosis metabólica), y otras en las que el patrón respiratorio es normal, pero el paciente refiere disnea. La forma de expresión por el sujeto es muy variable; una expresión habitual es la de «fatiga». Sin embargo, es necesario que el paciente describa la sensación de forma precisa para distinguir la verdadera disnea de otros conceptos (p. ej., astenia, náuseas). Además, se ha observado que determinadas expresiones empleadas para describir la disnea (p. ej., «hambre de aire», «tirantez torácica», «trabajo para respirar», etc.) se asocian a diferentes mecanismos de producción de este síntoma (v. más adelante).

De forma similar a otros síntomas (p. ej., dolor) la disnea no solo implica la percepción de una sensación, sino también la respuesta afectiva a la misma.

Mecanismos

La disnea es una sensación y, como tal, requiere la intervención de unos estímulos, unos receptores que los capten y unas vías que los conduzcan hasta los centros superiores (corteza sensitiva) (fig. 18-6). Así, la *vía aferente* incluye la transmisión de la información proporcionada por receptores periféricos (quimiorreceptores, mecanorreceptores y metabolorreceptores) hacia la corteza sensitiva, además de hacia el centro respiratorio *(feedback).* La *vía eferente* parte del centro respiratorio hacia la corteza motora y de ella a los músculos respiratorios. Simultáneamente, se produce una retroalimentación interna o «descarga corolario» hacia la corteza sensitiva *(feed-forward).* En condiciones normales, se debe producir una integración de ambas vías (aferente y eferente). Finalmente, otros centros superiores pueden modular este sistema, especialmente, el sistema límbico. Los principales neurotransmisores implicados en la modulación de la disnea son los opioides endógenos (que la inhibe) y el neuropéptido P (que la estimula).

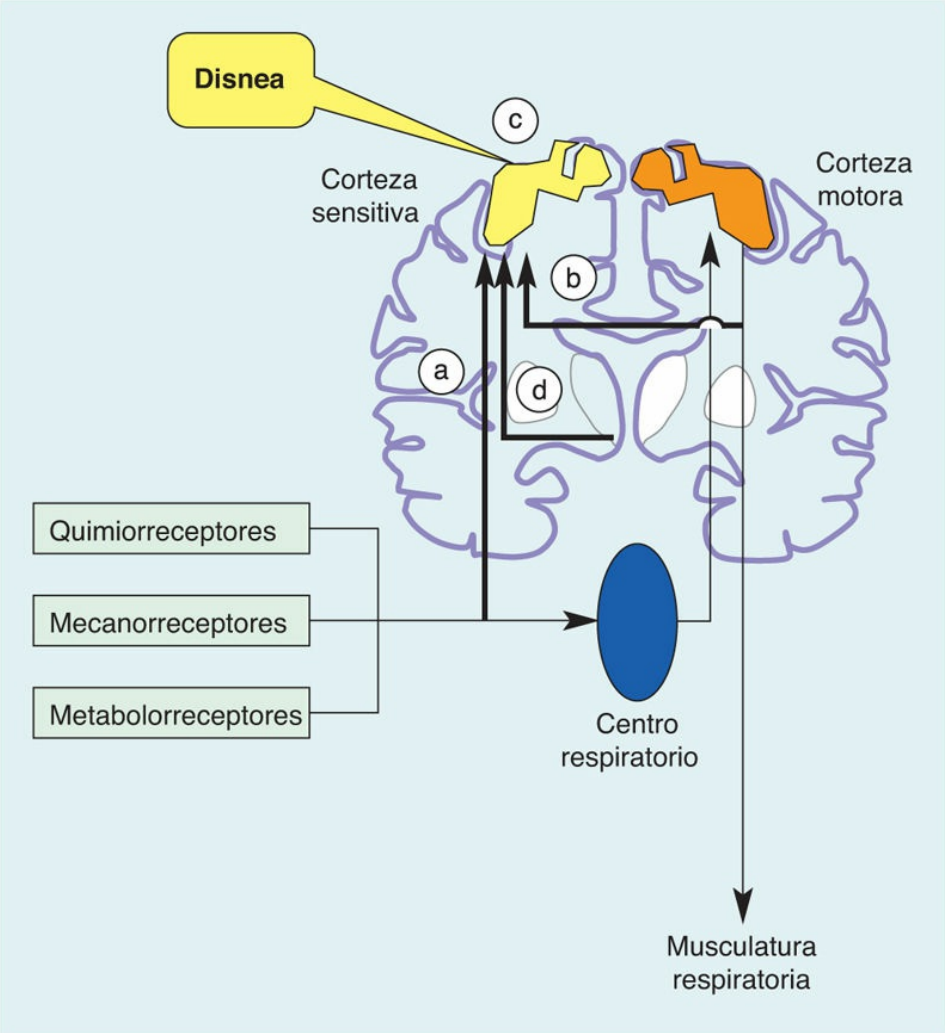


FIGURA 18-6 Mecanismos de producción de disnea. *a, feedback; b, feed-forward; c,* fallo de integración; *d,* ansiedad.

Por ello, los mecanismos de disnea son de varios tipos. Estos se detallan a continuación.

***Alteración de la vía aferente* (feedback).** A su vez puede ser desencadenada por los tres tipos de receptores mencionados.

Estimulación de los quimiorreceptores. La hipercapnia, la hipoxemia y la acidosis son capaces de ocasionar disnea en ausencia de otros estímulos disneizantes. Cuando la disnea se produce por este mecanismo, la sensación del paciente es de «hambre de aire».

Este hecho se ha puesto de manifiesto en sujetos con parálisis total de los músculos respiratorios sometidos a respiración artificial, los cuales al respirar mezclas ricas en CO_2 presentan disnea.

Estimulación de los mecanorreceptores. El papel de los mecanorreceptores en la aparición de disnea queda claramente confirmado en experiencias en las que el bloqueo del nervio vago (que transmite estos estímulos) alivia la sensación anormal. La estimulación de los *receptores irritativos* (p. ej., por

broncoconstricción) aumenta la sensación disneica (con el matiz de «tirantez torácica»), mientras que la de los *receptores lentamente adaptativos* (p. ej., al respirar con los labios semicerrados) la disminuye. Por otro lado, la estimulación de los *receptores J* da lugar a disnea, refiriendo los pacientes «hambre de aire».

Estimulación de los metabolorreceptores. Estos se localizan en los músculos esqueléticos y son activados por cambios bioquímicos locales (p. ej., acumulación de lactato) durante el ejercicio.

Alteración de la vía eferente. Esta situación tiene lugar cuando se incrementa el trabajo respiratorio por resistencia de la vía aérea o por disminución de la distensibilidad. La percepción del paciente es la necesidad de un esfuerzo para efectuar la respiración.

Un factor importante en el desencadenamiento de la disnea es la incongruencia entre la tensión muscular (detectada por los husos musculares y los órganos de Golgi) y el acortamiento conseguido por las fibras musculares. La prueba de que el estímulo anormal depende de la falta de adecuación entre tensión y longitud en las fibras musculares es que se puede mantener la apnea voluntaria durante bastante tiempo si se interrumpe de vez en cuando con algunos movimientos respiratorios, aunque sea inhalando el aire espirado que es pobre en oxígeno y rico en anhídrido carbónico. De este modo, sin mejorar la función, al movilizar el tórax se acortan los músculos y se restablece la relación normal entre tensión y longitud.

Fallo de integración entre las vías aferentes y las eferentes. La inadecuación entre los impulsos enviados a los músculos respiratorios y la respuesta monitorizada por los receptores desencadena disnea. Esta situación aparece principalmente en las enfermedades pulmonares obstructivas.

Ansiedad. La influencia de otros centros superiores puede alterar la percepción de los datos aferentes o llevar a patrones de ventilación que generan disnea.

Causas

Las causas que ponen en marcha los mecanismos que acabamos de ver pueden ser agrupadas de la forma que se detalla a continuación.

Causas que aumentan la ventilación con un aparato respiratorio normal. Son las siguientes:

- *Ejercicio físico intenso.* Los estímulos para el aumento de la ventilación son el anhídrido carbónico producido en exceso y el descenso de pH del medio interno por el ácido láctico liberado por los músculos mal provistos de oxígeno. Además, intervienen estímulos procedentes de los músculos utilizados.
- *Respiración en una atmósfera pobre en oxígeno.* En este caso es la

hipoxemia la que obliga a aumentar el esfuerzo ventilatorio.
- *Acidosis.* El descenso del pH estimula el centro respiratorio a través de los quimiorreceptores periféricos y centrales. Es posible que la disnea sintomática de la anemia sea consecuencia de la acidosis láctica por la hipoxia anémica.
- *Ansiedad.* En la disnea psicógena de los individuos que sufren ansiedad, la ventilación excesiva es de origen cortical.

Causas intrapulmonares que aumentan el esfuerzo ventilatorio para vencer resistencias anormales o la disminución de la distensibilidad. En este apartado se incluyen todas las causas de trastorno ventilatorio obstructivo y restrictivo por afectación del pulmón, incluida la congestión pasiva de la insuficiencia cardíaca.

Causas extrapulmonares que suponen una sobrecarga relativa de los músculos respiratorios. Las neuropatías y las miopatías, en cuanto afectan los músculos respiratorios, los incapacitan para conseguir una ventilación normal sin un esfuerzo suplementario. Un caso particular es la disnea que aparece en el hipertiroidismo, que se debe a la presencia de miopatía.

También pertenecen a este grupo las causas de trastorno ventilatorio obstructivo e insuflación pulmonar —enfisema y asma—, así como el derrame pleural y el neumotórax, ya que por la expansión anormal de la caja torácica se acortan los músculos respiratorios y se resiente su función.

Características de interés semiológico

Las características que vamos a considerar se refieren al patrón respiratorio que acompaña a la disnea, a la fase de la respiración en la que predomina, a ciertas circunstancias que influyen sobre el síntoma y a la presentación en el tiempo.

Patrón respiratorio

Como ya sabemos, la respiración taquipneica y superficial es la propia de los procesos que, como las lesiones del intersticio pulmonar y la congestión pasiva del pulmón, suponen una estimulación intensa de los receptores J; por el contrario, la bradipneica (y profunda), impuesta por aumento de estímulos humorales, en su forma más expresiva que es la respiración de Kussmaul, caracteriza a la acidosis.

Fase de la respiración más afectada

La *disnea inspiratoria* es consecuencia de la estenosis de las vías aéreas altas por edema de glotis, cuerpos extraños, etc. Es identificable por dos detalles: el «estridor inspiratorio», un ruido característico producido por el aire al atravesar durante la inspiración la zona estrecha, y el «tiraje», que es la

depresión de las fosas supraclaviculares, del hueco supraesternal y de los espacios intercostales, patente también durante la inspiración.

La interpretación del tiraje es que, al estar dificultado el ingreso de aire en el pulmón, este no puede seguir su expansión a la pared torácica en la inspiración y, en consecuencia, las zonas blandas y depresibles de la pared torácica se deprimen.

La *disnea espiratoria* es la que acompaña a la estenosis de los bronquios de calibre medio y pequeño en la bronquitis, en el asma y en el enfisema; la espiración es laboriosa y está alargada (v. cap. 17).

Circunstancias que influyen sobre el síntoma

El hecho de que aparezca en reposo (disnea de reposo) o solo con el ejercicio físico (disnea de esfuerzo), en general, lo único que indica es que el trastorno es más profundo en el primer caso.

La *ortopnea* es una forma de disnea que se acentúa al adoptar la posición de decúbito y mejora al incorporarse. Por este motivo, los pacientes suelen dormir con varias almohadas, lo que sirve para su cuantificación en la práctica clínica. Característicamente, la ortopnea es un síntoma que aparece en la insuficiencia cardíaca con congestión pulmonar pasiva.

Varios mecanismos fisiopatológicos intervienen en la producción de la ortopnea. En primer lugar, en decúbito aumenta el aflujo de sangre al corazón derecho y, por lo tanto, a los pulmones, lo que supone una disminución de la distensibilidad pulmonar, al no ser bombeado de forma adecuada por el corazón izquierdo. Además, en decúbito, el diafragma es impulsado hacia arriba por las vísceras abdominales, por lo que es menos eficaz, así como la función de la musculatura respiratoria auxiliar.

La *platipnea* es, en cierto modo, lo opuesto a la ortopnea, ya que consiste en la acentuación de la disnea cuando el paciente pasa del decúbito al ortostatismo. Esta alteración se asocia de forma característica a cortocircuitos derecha- izquierda tanto intracardíacos (p. ej., comunicación interauricular) como intrapulmonares (p. ej., síndrome hepatopulmonar) (v. cap. 42).

La *trepopnea* es la disnea que aparece en decúbito lateral en pacientes con afecciones pulmonares y pleurales unilaterales. Este fenómeno se explica porque cuando descansan sobre el lado enfermo aumenta la perfusión del pulmón, pero no la ventilación.

La *bendopnea* es un término de origen anglosajón («dyspnea when bending forward») en el que aparece disnea al inclinarse hacia adelante (p. ej., para atarse los zapatos). Es característico de la insuficiencia cardíaca congestiva grave (v. cap. 33).

Finalmente, en algunas cardiopatías congénitas con cortocircuito derecha-

izquierda, la disnea mejora al adoptar la posición en cuclillas («en gatillo»). La explicación de este comportamiento es que con esta postura aumentan las resistencias sistémicas y, como consecuencia, se reduce el flujo por el cortocircuito derecha-izquierda.

Presentación en el tiempo

En general, la disnea se mantiene mientras permanezca la causa responsable. Sin embargo, tanto en el asma bronquial como en la insuficiencia cardíaca grave aparece de forma paroxística.

En el *asma bronquial* el carácter paroxístico se debe a que, sobre la base de una hiperreactividad de los bronquios, la estenosis bronquial aparece bruscamente cuando actúa un agente desencadenante; en el caso más característico, este agente es un antígeno inhalado que induce la liberación de los mediadores de la anafilaxia (v. cap. 13). En cuanto a la insuficiencia cardíaca, las crisis de disnea tienen lugar predominantemente por la noche; por ello, se denomina también *disnea paroxística nocturna* o *asma cardíaca.* La explicación es que durante el descanso nocturno en decúbito supino aumenta la congestión pulmonar por la razón que ya conocemos, a la vez que se deprime la sensibilidad del centro respiratorio, de tal forma que van aumentando los impulsos que afluyen a él hasta que llega un momento en que logran estimularle y, entonces, responde con tal intensidad que la sensación de disnea desencadenada es brutal.

Autoevaluación

Preguntas

1. El grupo neuronal P del centro respiratorio (antiguo centro neumotáxico) se localiza en:
    a) Mesencéfalo
    b) Protuberancia
    c) Bulbo raquídeo
    d) Médula espinal
    e) Ninguna de las anteriores
2. ¿Cuál de las siguientes estructuras es la responsable de la generación del ritmo respiratorio?
    a) Núcleo del tracto solitario
    b) Núcleo ambiguo
    c) Núcleo pre-Bötzinger
    d) Núcleo de Kölliker-Fuse
    e) Ninguno de los anteriores
3. Con respecto al control de la respiración por el oxígeno:
    a) Se ejerce a través de quimiorreceptores periféricos

b) Depende de la PO_2, no del contenido arterial de oxígeno
c) Está limitada a una franja estrecha de valores de PO_2
d) Es potenciada por la hipercapnia y la acidosis
e) Todas las anteriores son correctas

4. La respiración taquipneica y superficial es característica de:
a) Insuficiencia cardíaca congestiva
b) Acidosis metabólica
c) Lesión cerebral cortical
d) Enfermedades intersticiales difusas
e) Ninguna de las anteriores

5. La respiración de Cheyne-Stokes es típica de:
a) Insuficiencia cardíaca congestiva
b) Acidosis metabólica
c) Lesión protuberancial
d) Enfermedades intersticiales difusas
e) Ninguna de las anteriores

6. No es un dato característico de las apneas del sueño de tipo central:
a) Somnolencia diurna
b) Ronquidos
c) Despertares recurrentes durante el sueño
d) Dificultad en la concentración durante el día
e) Crisis asfícticas durante el sueño

7. La disnea asociada a estimulación excesiva de los receptores J se manifiesta principalmente por:
a) Tirantez torácica
b) Sensación de trabajo respiratorio
c) «Hambre de aire»
d) Sensación de «aire almacenado»
e) Ninguna de las anteriores

8. El tiraje intercostal se asocia a disnea en:
a) Asma bronquial
b) Bronquitis crónica
c) Enfisema
d) Obstrucción del tracto respiratorio superior
e) Ninguna de las anteriores

9. La presencia de platipnea es muy característica de:
a) Insuficiencia cardíaca congestiva
b) Afectación pleural unilateral
c) Afectación pulmonar unilateral
d) *Shunt* derecha-izquierda
e) Asma bronquial

10. La disnea paroxística nocturna es prácticamente patognomónica de:
a) Insuficiencia cardíaca congestiva
b) Afectación pleural unilateral
c) Afectación pulmonar unilateral

d) *Shunt* derecha-izquierda
e) Asma bronquial

Respuestas

1. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: en la actualidad, y basándose en estudios fisiológicos, se describen cuatro acumulaciones neuronales: tres en el bulbo raquídeo (A, B y C) y otra en la protuberancia (denominada P, que correspondería al antiguo centro neumotáxico).

2. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: la actividad del centro respiratorio es la alternancia entre inspiración y espiración, siendo los «generadores del ritmo respiratorio» el complejo pre-Bötzinger y el núcleo retrotrapezoide.

3. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: la disminución de la PO_2 actúa sobre el centro respiratorio a través de quimiorreceptores periféricos (principalmente los cuerpos carotídeos, localizados en la bifurcación de la arteria carótida común) que envían señales al centro respiratorio a través del nervio glosofaríngeo. Estos quimiorreceptores periféricos responden a la disminución de la PO_2, no a la disminución del contenido arterial de oxígeno. Además, esta respuesta está limitada a valores de la PO_2 entre 60 y 35 mmHg. La elevación de la PCO_2 y la acidosis son factores que potencian la respuesta a la disminución de la PO_2 sobre los quimiorreceptores periféricos.

4. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: los dos tipos de situaciones que ocasionan respiración taquipneica y superficial por estimulación vagal son las neumopatías responsables del trastorno respiratorio restrictivo y la irritación de la pared torácica y la pleura. En la primera situación, la afectación intersticial o la congestión pulmonar pasiva, debido a la ocupación del intersticio por tejidos extraños o la ingurgitación de los capilares, estimulan a los receptores J.

5. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: la respiración de Cheyne-Stokes aparece en tres circunstancias: la insuficiencia ventricular izquierda, las lesiones de los hemisferios cerebrales y la respiración a grandes alturas.

6. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: el dato más característico de las apneas del sueño es la elevada somnolencia diurna. Además, en la forma obstructiva aparecen ronquidos asociados al resto de manifestaciones anteriores.

7. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: la estimulación de los receptores J da lugar a disnea; los pacientes lo denominan «hambre de aire».

8. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: el tiraje intercostal es un dato característico de la disnea inspiratoria que aparece en la obstrucción del tracto respiratorio superior.

9. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: la platipnea es, en cierto modo, lo opuesto a la ortopnea, ya que consiste en que se acentúa la disnea cuando el paciente pasa del decúbito al ortostatismo. Esta alteración se asocia de forma característica a cortocircuitos derecha-izquierda, tanto intracardíacos (p. ej., comunicación interauricular) como intrapulmonares (p. ej., síndrome hepatopulmonar).

10. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: en la insuficiencia cardíaca, las crisis de disnea tienen lugar predominantemente por la noche; por ello, se denomina también disnea paroxística nocturna o asma cardíaca.

CAPÍTULO 19

Insuficiencia respiratoria (I)

Mecanismos

En los capítulos previos hemos estudiado los principales síndromes ventilatorios y la fisiopatología del control de la ventilación. En muchos casos, estos síndromes dan lugar a una alteración del intercambio gaseoso y, por lo tanto, conducen a la insuficiencia respiratoria. En este capítulo, nos centraremos en los mecanismos y las causas de la insuficiencia respiratoria y, en el próximo, en sus consecuencias.

Recuerdo anatómico y fisiológico

Ciclo del oxígeno

El ser humano requiere el aporte continuo de oxígeno a sus células para la obtención de energía en las mitocondrias (fig. 19-1). Para ello, el oxígeno ambiental debe llegar a los alvéolos mediante la función ventilatoria del pulmón y difundir a la sangre a través de la membrana alveolocapilar (v. cap. 17). En la sangre arterial, el oxígeno es transportado en dos formas: una pequeña parte disuelto (0,21 mL de O_2/100 mL de sangre) y el resto (18,79 mL de O_2/100 mL de sangre) unido a hemoglobina, de tal forma que el contenido arterial de oxígeno es de 19 mL/100 mL de sangre. La cantidad de oxígeno disuelto depende de la presión parcial (PaO_2) y de la solubilidad en plasma (0,003). La hemoglobina está formada por cuatro cadenas polipeptídicas, cada una de las cuales está unida a un grupo hemo (protoporfirina unida a hierro ferroso, Fe^{++}) (v. cap. 52). Fisiológicamente existen dos estados de la hemoglobina en relación con su contenido de oxígeno, un estado «tenso» en ausencia de oxígeno, denominado *desoxihemoglobina* (de color púrpura), y un estado «relajado» u *oxihemoglobina*, tras la unión con el oxígeno (de color rojo). La unión del oxígeno con la hemoglobina tiene lugar sin cambio de valencia del hierro, es decir, es una oxigenación, no una oxidación. Desde un punto de vista cuantitativo, sabiendo que 1 mol de hemoglobina puede combinarse con 4 moles de oxígeno, cada gramo de hemoglobina puede combinarse con 1,34 mL de oxígeno si la saturación es del 100%. Teniendo en cuenta estos datos, el contenido sanguíneo de oxígeno (CaO_2) puede calcularse según la siguiente expresión:

$$CaO_2 = (Hb[g/dL] \times SaO_2[\%] \times 1,34[mL/g]) + (0,003 \times PaO_2[mmHg])$$

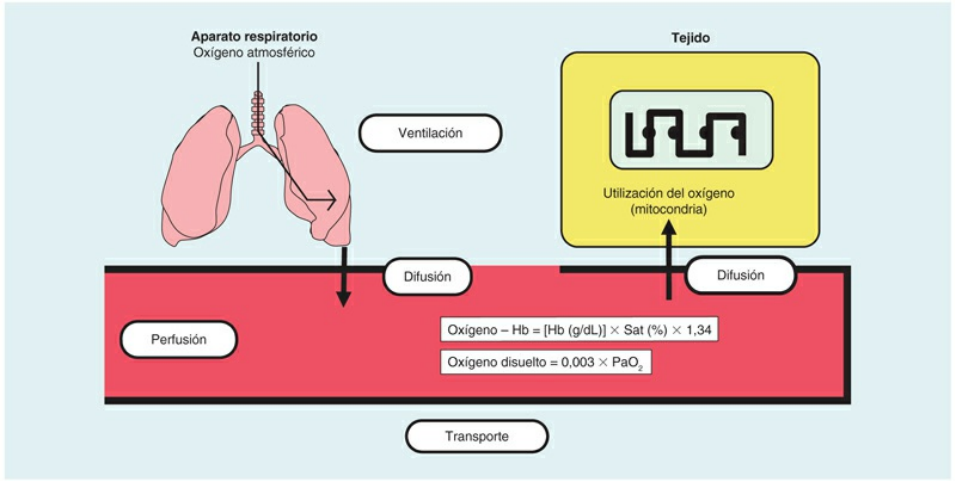


FIGURA 19-1 Vía de llegada del oxígeno a los tejidos.

La unión de oxígeno con hemoglobina depende de la presión parcial de oxígeno (PaO_2) según una curva cuya morfología es sigmoidea, debido a que la adición de cada una de las cuatro moléculas de O_2 modifica la afinidad de la Hb para las siguientes moléculas (fig. 19-2). Esta morfología tiene importantes implicaciones funcionales, de tal forma que con valores de PaO_2 superiores a 70 mmHg la saturación y, por lo tanto, el contenido de oxígeno fluctúa poco. Sin embargo, por debajo de 70 mmHg pequeños descensos de la PO_2 llevan a la disminución del contenido de O_2. La PaO_2 requerida para producir una saturación del 50% se denomina P_{50}; un aumento de esta magnitud implica un desplazamiento de la curva a la derecha, mientras que un descenso corresponde a un desplazamiento de la curva a la izquierda. Varios factores pueden desplazar la curva de disociación de la hemoglobina en uno u otro sentido. Los más importantes son la PCO_2, el pH, la temperatura y la variación de 2,3-difosfoglicerato. El aumento de la PCO_2 (efecto Bohr), la disminución de pH y el aumento de temperatura (condiciones características de los tejidos) desplazan la curva de disociación de la hemoglobina hacia la derecha, lo que facilita, por lo tanto, la liberación de oxígeno a los tejidos, sucediendo el fenómeno contrario en presencia de hipocapnia, alcalosis o baja temperatura. En los eritrocitos, células sin mitocondrias, el metabolismo glucídico da lugar a un metabolito intermediario, 2,3-difosfoglicerato, capaz de unirse a la hemoglobina, estabilizando una configuración tensa y disminuyendo la afinidad por el oxígeno.

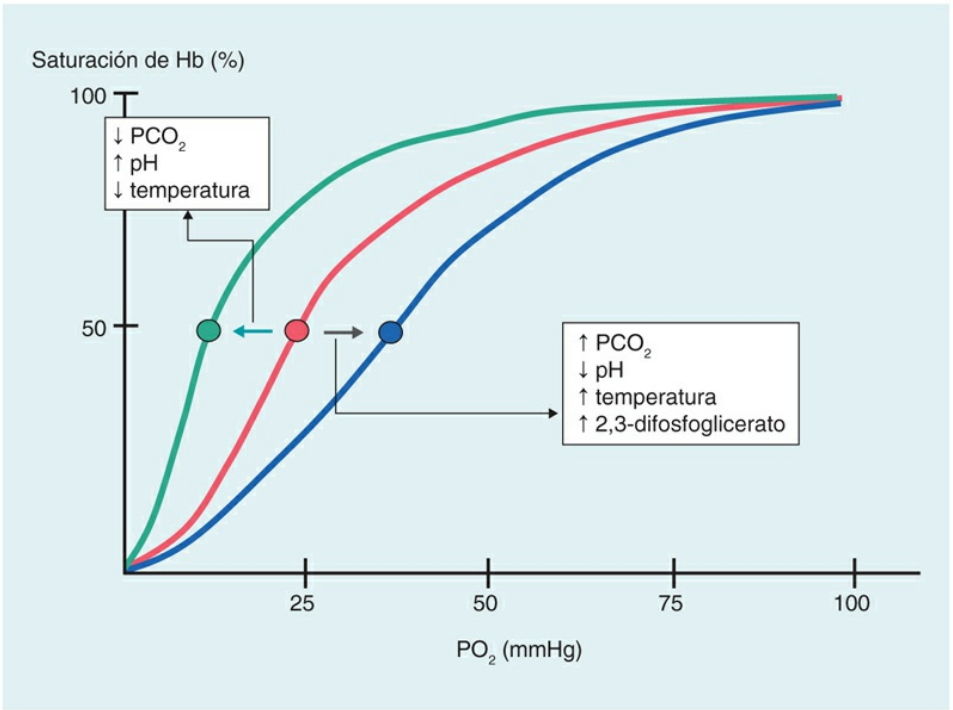


FIGURA 19-2 Curva de saturación de la hemoglobina. En los círculos se indica la P_{50}. En color rojo se indica la curva de saturación en condiciones normales y en color azul y verde se muestran las desviaciones a la derecha y a la izquierda de la curva de saturación.

En los capilares tisulares, debido a la baja PO_2, se produce la liberación de O_2, de tal forma que aparece desoxihemoglobina, que posee una configuración «tensa» y un color púrpura. El oxígeno liberado debe llegar hasta las mitocondrias de las células del tejido; un factor crítico en este proceso es la distancia entre el capilar y la célula (p. ej., 13 μm en miocardio, 20 μm en cerebro o 40 μm en músculo esquelético).

Ciclo del anhídrido carbónico

El anhídrido carbónico (CO_2) procede del metabolismo de los tejidos y pasa a la sangre capilar por diferencias de presión parcial entre ambos compartimentos (fig. 19-3). Una pequeña cantidad de CO_2 permanece en el plasma, en parte disuelto y en parte unido a proteínas, formando compuestos carbamino. La mayor parte del CO_2 penetra por difusión en los eritrocitos, donde es transportado de tres formas. Una pequeña fracción se mantiene disuelta; otra parte se une a la hemoglobina formando carbamino-Hb, liberándose en este proceso un hidrogenión, que es tamponado por la propia hemoglobina, una vez que se ha liberado de oxígeno. Sin embargo, la mayor parte del CO_2 reacciona con H_2O en presencia de anhidrasa carbónica, generando ácido carbónico que se disocia en bicarbonato y protones. Estos últimos son también tamponados por la desoxihemoglobina, mientras que los aniones bicarbonato salen al plasma. Teniendo en cuenta que la

membrana eritrocitaria es poco permeable a los cationes, para mantener la electroneutralidad deben entrar en los eritrocitos iones cloro. Desde un punto de vista cuantitativo, un 5% del CO_2 es transportado disuelto, un 5-10% unido a proteínas (hemoglobina o plasmáticas) y el resto en forma de bicarbonato.

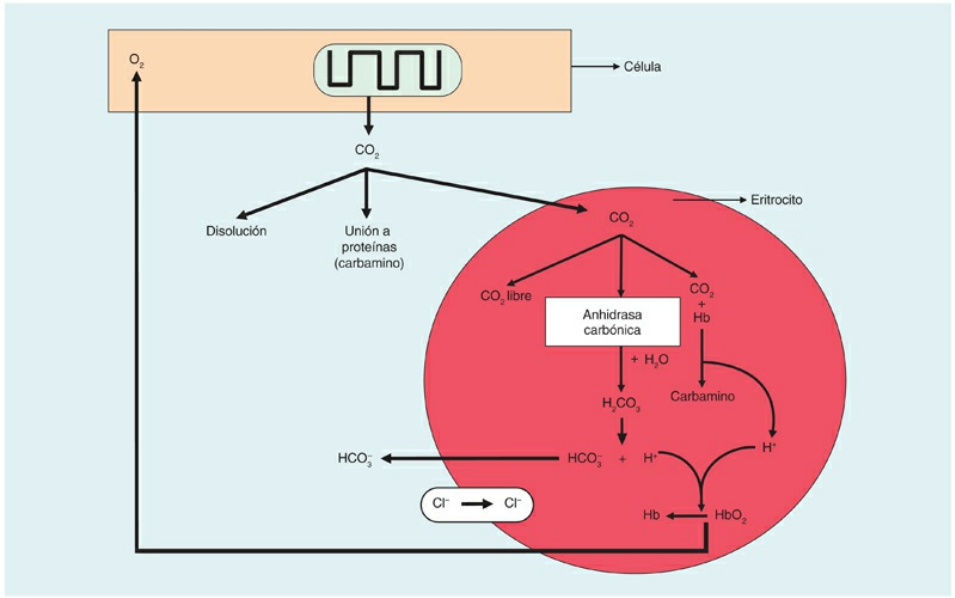


FIGURA 19-3 Ciclo del anhídrido carbónico.

La curva de disociación de CO_2 y hemoglobina sigue una relación lineal (no sigmoidea) y es modificada por la PO_2, de tal forma que un aumento de la PO_2 lleva a una disminución de la afinidad de la hemoglobina por el CO_2 (efecto Haldane). Como puede entenderse fácilmente, tanto el efecto Bohr como el efecto Haldane contribuyen a la adecuada cesión y/o adquisición de gases en pulmón y tejidos.

En el pulmón, debido a la baja presión parcial de CO_2 se invierten los procesos, liberándose este gas al alvéolo y posteriormente al aire atmosférico.

Exploración

Además de las pruebas complementarias indicadas en los capítulos anteriores, en la evaluación de la insuficiencia respiratoria son imprescindibles varios estudios específicos.

Medida directa de los gases sanguíneos

Puede realizarse por métodos cruentos (extracción de sangre arterial o venosa, habitualmente de vasos de la extremidad superior con medida de la presión parcial y saturación mediante electrodos específicos) o incruentos (oximetría o electrodos transcutáneos). La pulsioximetría se basa en la detección de la saturación de oxígeno de la hemoglobina (SpO_2) a través de la medida de la oxihemoglobina (HbO_2) y desoxihemoglobina (Hb) (v. fig. e19-1). Para ello, un diodo emite luz en el espectro del rojo (660 nm) e infrarrojo (940) que atraviesa el lecho vascular y es detectada en el otro extremo. La oxihemoglobina absorbe la luz del espectro infrarrojo, mientras que la desoxihemoglobina absorbe la del espectro rojo. A través de un procesador se calcula la cantidad de HbO_2 y Hb, determinándose la SpO_2 por el cociente $HbO_2/(HbO_2 + Hb)$. Algunos factores como el grado de perfusión, la presencia de pintura de uñas o la presencia de hemoglobinas anormales (carboxihemoglobina o metahemoglobina) pueden falsear los resultados.

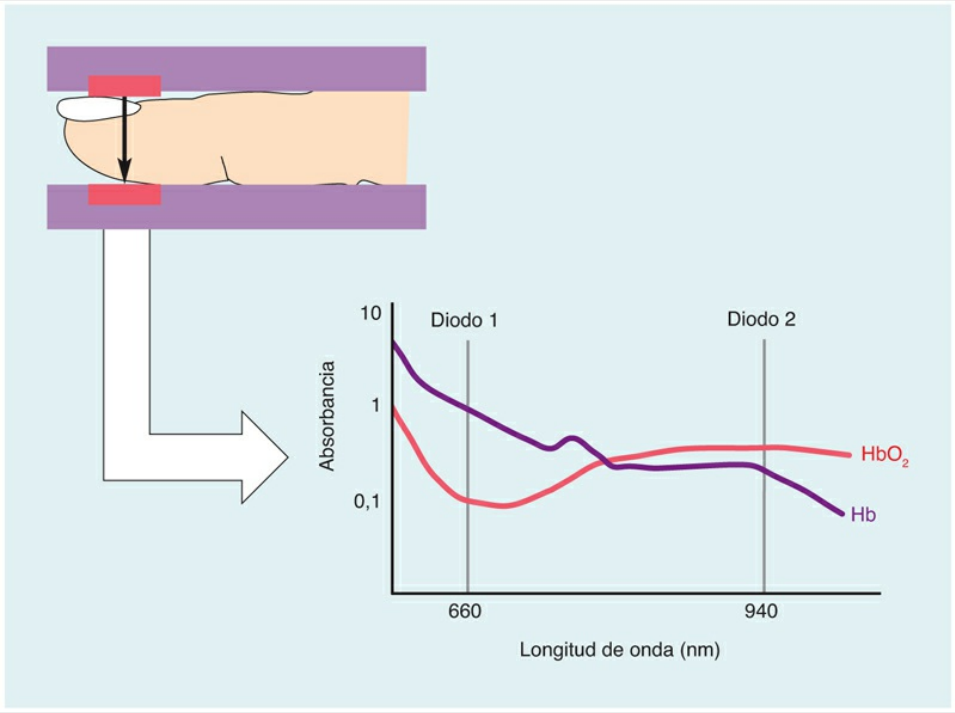


FIGURA E19-1 Fundamentos de la pulsioximetría.

Los valores normales de gasometría se expresan en la tabla 19-1. Debemos señalar que los valores normales de PO_2 dependen de la edad, y los valores de referencia son iguales a 104,2 – (0,27 × edad [años]).

Tabla 19-1

Valores normales de gasometría

Parámetro	Arterial	Venosa mixta
PO_2 (mmHg)	80-100	40
PCO_2 (mmHg)	35-45	46
P_{50} (mmHg)	25-28	
Saturación de Hb (%)	97,5	72,5

Gradiente alveoloarterial de oxígeno

Véase la figura e19-2. En condiciones normales, e independientemente del grado de ventilación, la presión parcial de oxígeno en alvéolo y arteria presenta diferencias debido a dos factores: *a)* variaciones regionales en la relación ventilación/perfusión (v. más adelante), y *b)* existencia de un *shunt* anatómico (venas de Tebesio, venas cardíacas anteriores, capilares pleurales y venas bronquiales). Esta magnitud se calcula conociendo la PaO_2 y la $PaCO_2$ (obtenidas mediante gasometría) y la presión alveolar (P_AO_2) a través de la ecuación del gas alveolar:

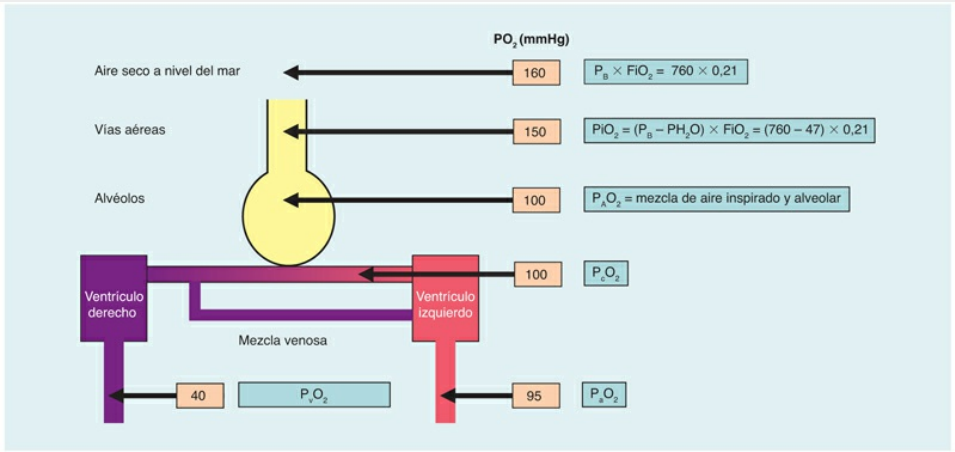


FIGURA E19-2 Diferencia alveoloarterial de oxígeno. FiO_2, fracción inspirada de oxígeno; P_aO_2, presión arterial de oxígeno; P_AO_2, presión alveolar de oxígeno; P_B, presión barométrica; P_cO_2, presión capilar de oxígeno; PH_2O, presión parcial de agua; PiO_2, presión de oxígeno inspirada; P_VO_2, presión venosa de oxígeno.

$$P_AO_2 = (FiO_2 \times [Patm - PH_2O]) - (PaCO_2/R)$$

En esta ecuación FiO_2 es la fracción inspirada de oxígeno (0,21 cuando se respira aire ambiental), Patm es la presión atmosférica, PH_2O es la presión parcial de agua (47 mmHg) y R es el cociente respiratorio, aproximadamente 0,8. De forma aproximada puede aplicarse la regla del «5» según la cual la P_AO_2 prevista es cinco veces la fracción inspirada de oxígeno. En condiciones normales, el gradiente alveoloarterial es de 7 a 14 mmHg, aunque varía con la edad, y el valor esperado es igual a 2,5 + 0,25 × edad (años).

La normalidad de esta magnitud indica que el intercambio gaseoso pulmonar (difusión y alteraciones en la relación ventilación/perfusión) tiene lugar de forma adecuada.

Respuesta gasométrica a la administración de oxígeno

La administración de oxígeno al 100% corrige todos los tipos de hipoxemia, excepto si existe un cortocircuito *(shunt)* venoso- arterial verdadero, situación en la que la sangre oxigenada se mezcla con sangre venosa.

Otras pruebas

La radiografía simple de tórax es una prueba útil en la orientación del mecanismo fisiopatológico de la insuficiencia respiratoria.

Insuficiencia respiratoria

Se denomina *insuficiencia respiratoria* al fracaso de la función respiratoria, es decir, de la oxigenación y/o liberación de CO_2 de la sangre. Por ello, su expresión es la disminución de la PaO_2 o *hipoxemia* y/o el aumento de la $PaCO_2$ o *hipercapnia,* respirando aire ambiental. La insuficiencia respiratoria es total si cursa con hipoxemia e hipercapnia y es parcial si únicamente cursa con hipoxemia. Es imposible, debido a la mayor difusibilidad del CO_2, la situación de hipercapnia con cifras de PaO_2 normales (salvo que el paciente respire aire enriquecido en oxígeno).

Existen cuatro formas principales de insuficiencia respiratoria: *a)* hipoventilación global; *b)* alteraciones puras de la difusión; *c)* alteraciones de la ventilación/perfusión focales con el resto del pulmón normal, y *d)* alteraciones difusas de la relación ventilación/perfusión. A continuación, estudiaremos las diversas formas de insuficiencia respiratoria, considerando los mecanismos y las causas, la fisiopatología y el resultado de la exploración funcional.

Hipoventilación alveolar global

Mecanismos y causas

En todos los casos de hipoventilación alveolar global, los pulmones son funcionalmente normales, pero el sistema encargado de la movilización de los pulmones está afectado y la expansión pulmonar está limitada o las vías aéreas altas obstruidas. Los principales procesos patológicos que cursan con hipoventilación alveolar son los siguientes:

- *Depresión del centro respiratorio,* que aparece en lesiones estructurales del sistema nervioso central o en trastornos metabólicos (p. ej., fármacos).
- *Alteraciones de las motoneuronas o nervios* destinados a la musculatura respiratoria, como sucede en neuropatías o traumatismos medulares.
- *Alteraciones de la musculatura,* que aparecen en diferentes miopatías.
- *Alteraciones de la caja torácica,* que tienen lugar en diferentes procesos (p. ej., cifoescoliosis, traumatismos costales).
- *Lesiones pleurales,* como el derrame pleural bilateral, el neumotórax o la paquipleuritis.
- *Obstrucción de las vías respiratorias altas.*

Fisiopatología

La disminución global de la ventilación lleva a un descenso de la presión parcial de oxígeno en los alvéolos y en la sangre, así como a un aumento en la

presión parcial de CO_2. Aunque tanto la hipoxemia como la hipercapnia son estimulantes de la ventilación, al estar lesionado alguno de los elementos clave implicados en esta actividad, es imposible corregir las alteraciones de los gases sanguíneos.

Exploración funcional

Las pruebas funcionales respiratorias demuestran un patrón ventilatorio restrictivo con $DLCO_{sb}$ (capacidad de transferencia de monóxido de carbono en respiración única) normal (v. cap. 17).

Gasometría arterial. Característicamente, aparecen hipoxemia e hipercapnia.

Gradiente alveoloarterial de oxígeno. Es normal, ya que la disminución de la presión arterial de oxígeno depende de la disminución de la presión alveolar.

Respuesta a la administración de oxígeno al 100%. Corrige la hipoxemia, ya que al aumentar artificialmente la P_AO_2 aumenta proporcionalmente la PaO_2.

Radiografía simple de tórax. En las lesiones de la caja torácica y pleurales es posible constatar anomalías de dichas estructuras. De cualquier forma, los campos pulmonares no se encuentran nunca afectados.

Alteración pura de la difusión

Mecanismos y causas

La difusión puede ser anormal por dos mecanismos:

1. **Aumento del grosor de la membrana alveolocapilar o bloqueo alveolocapilar.** Este mecanismo actúa cuando está engrosado el intersticio, en las enfermedades intersticiales y en la congestión pulmonar pasiva, en la que los capilares ingurgitados trasudan líquido que se localiza en el intersticio y, eventualmente, en los alvéolos.
2. **Reducción de la superficie de contacto aire-sangre.** Es lo que ocurre cuando está reducido el parénquima pulmonar y, en realidad, la difusión es insuficiente porque el tránsito de la sangre por los capilares intactos es muy rápido —el mismo volumen de sangre tiene que circular por un número de capilares reducido— y no da tiempo para el intercambio de gases. Actúan por este mecanismo las resecciones pulmonares porque disminuye el número de tabiques alveolares.

Fisiopatología

A pesar de que la dificultad para la transferencia de gases afecta tanto al oxígeno como al CO_2, se observa solo hipoxemia, ya que el CO_2 es 2,3 veces más difusible que el oxígeno —y no, como se suele afirmar, 20 veces, aunque sí que es 20 veces más soluble— y, por ello, puede atravesar la membrana

engrosada o la normal, aunque el tiempo de contacto entre el aire alveolar y la sangre sea mínimo. Se trata, pues, de una insuficiencia respiratoria parcial. De cualquier forma, este mecanismo únicamente explica la hipoxemia de ejercicio, ya que en reposo siempre existe tiempo para la adecuada oxigenación (v. cap. 17).

Exploración funcional

Las pruebas funcionales respiratorias demuestran un patrón ventilatorio restrictivo con $DLCO_{sb}$ disminuida (v. cap. 17).

Gasometría arterial. Característicamente, aparece hipoxemia durante el ejercicio asociada a normo- o hipocapnia (por la hiperventilación compensadora).

Gradiente alveoloarterial de oxígeno. Se encuentra aumentado, ya que no todo el oxígeno presente en el alvéolo se puede difundir a la sangre, específicamente durante el ejercicio.

Respuesta a la administración de oxígeno al 100%. Corrige la hipoxemia, ya que de esta forma aumenta mucho la presión en los alvéolos, por lo que, pese a la anormalidad de la superficie de difusión, es posible el intercambio gaseoso.

Radiología simple de tórax. Los campos pulmonares mostrarán datos patológicos correspondientes a las anomalías causales (v. cap. 23).

Alteraciones focales de la ventilación/perfusión con el resto del pulmón normal

En condiciones normales, existe un desequilibrio global entre la ventilación alveolar (V_A) y la perfusión (Q) de los pulmones. En concreto, la relación V_A/Q es de 4 L de aire/5 L de sangre, es decir, 0,8, aunque su repercusión sobre la función respiratoria es mínima. Como ya hemos señalado previamente (v. cap. 17), tanto la ventilación como la perfusión presentan diferencias regionales, de tal forma que las zonas declives del pulmón son las mejor ventiladas, mientras que las bases pulmonares son las zonas mejor perfundidas. Sin embargo, la relación ventilación/perfusión más adecuada se encuentra en los vértices pulmonares. De esta forma, puede concebirse funcionalmente al pulmón normal como una suma de unidades V/Q con tres tipos de relación: *a)* adecuada; *b)* zonas con relación V_A/Q elevada, es decir, zonas ventiladas en exceso con respecto a la perfusión, con alto contenido de oxígeno y bajo contenido de CO_2, y *c)* zonas con relación V_A/Q disminuida con bajo contenido de oxígeno y alto contenido de CO_2.

En diferentes situaciones patológicas se puede alterar esta relación, aunque las consecuencias son diferentes si la alteración V_A/Q es localizada o difusa.

Mecanismos y causas

Zonas con relación V_A/Q disminuida con el resto del pulmón normal. Esta situación

caracteriza al síndrome de condensación pulmonar y a la atelectasia (v. cap. 23). En el síndrome de condensación se produce la acumulación de exudado inflamatorio en la región alveolar, mientras que en la atelectasia la dificultad de expansión de la zona pulmonar afectada limita la ventilación en esa zona.

Zonas con relación V_A/Q elevada con el resto del pulmón normal. Esta situación es característica de la obstrucción de las ramas de la arteria pulmonar, habitualmente por émbolos. Es evidente que la zona de pulmón irrigada por la zona obstruida no queda perfundida.

Fisiopatología

Zonas con relación V_A/Q disminuida con el resto del pulmón normal. Esta desproporción entre ventilación y perfusión intenta ser corregida si los alvéolos poco ventilados utilizan la ventilación colateral a través de los poros de Köhn y los canales de Lambert, así como mediante el reflejo alveoloarteriolar, que provoca una constricción arteriolar en las regiones hipoventiladas y, por tanto, reduce la circulación por los capilares perialveolares y la adapta a la ventilación reducida.

En esta situación se produce un auténtico *shunt* derecha- izquierda, ya que la sangre que atraviesa el área no ventilada la abandona sin cambios en sus gases y se mezcla con la arterial normal procedente del resto del pulmón. La mezcla de sangres venosa y arterial empobrece a esta de oxígeno (hipoxemia) y la enriquece de CO_2 (hipercapnia). Teniendo en cuenta que el resto del pulmón es normal, al inducir la hipercapnia una hiperventilación se conseguirá eliminar el exceso de CO_2, pero se mantendrá la hipoxemia. La explicación de este diferente comportamiento del oxígeno y del CO_2 se basa en las curvas de disociación de hemoglobina con oxígeno y con CO_2. En efecto, al tener forma de S la de la oxihemoglobina, por más que se ventilen las regiones de pulmón indemne, la sangre no conseguirá adquirir en ellas más oxígeno que en condiciones normales, pues ya en estas se satura (zona horizontal de la curva); pero, al ser más lineal la curva de disociación del CO_2, el incremento de la ventilación permite que la sangre se haga hipocápnica y, por tanto, corrija la hipercapnia del *shunt,* incluso en exceso. Por ello, la insuficiencia respiratoria es parcial.

Zonas con relación V_A/Q elevada con el resto del pulmón normal. En estos alvéolos desciende la presión del CO_2, precisamente porque la poca sangre que los baña no se lo aporta, lo cual desencadena una broncoconstricción que reduce el aporte de aire a los alvéolos hipoperfundidos. También tiene el significado de un mecanismo compensador la reducción de la síntesis de surfactante, con la subsiguiente tendencia al colapso alveolar, cuando el aporte de sangre es insuficiente. El resultado es que la ventilación de estas zonas no influye sobre el intercambio gaseoso con la sangre y, por tanto, equivale a aumentar la ventilación del espacio muerto. Esto supone una reducción de la ventilación alveolar efectiva y, por tanto, la aparición de hipoxemia e hipercapnia. La hipercapnia desencadena hiperventilación, por

lo que se produce hipocapnia, y no es posible la compensación de la hipoxemia por las razones expuestas previamente. También en este caso, la insuficiencia respiratoria es parcial.

Exploración funcional

En general, las pruebas funcionales no se afectan, ya que la alteración es focal.

Gasometría arterial. El patrón característico de estas situaciones es el de hipoxemia con hipocapnia (insuficiencia respiratoria parcial).

Gradiente alveoloarterial de oxígeno. Característicamente se encuentra elevado, ya que, en el aumento de espacio muerto (zonas con relación V_A/Q elevada), no todo el oxígeno presente en el alvéolo es transferido a la sangre, mientras que en presencia de *shunt* (zonas con relación V_A/Q baja) la mezcla de sangre venosa y arterial disminuye el contenido arterial de oxígeno.

Respuesta a la administración de oxígeno al 100%. La respiración de oxígeno puro corrige la hipoxemia debida al aumento del espacio muerto, mientras que no es capaz de corregir la hipoxemia debida al *shunt*.

Radiografía simple de tórax. En todos los procesos se observan lesiones características (v. caps. 21 y 23).

Alteraciones difusas de la ventilación/perfusión

Mecanismos y causas

En las enfermedades obstructivas pulmonares (bronquitis crónica con enfisema, crisis grave de asma), en la enfermedad pulmonar intersticial avanzada, así como en procesos infecciosos o alteraciones vasculares difusas, se produce la asociación de múltiples zonas con alteraciones ventilación/perfusión. En algunas zonas predomina la ventilación por disminución de los capilares (en el enfisema por destrucción; en la enfermedad intersticial al ser englobados por la fibrosis intersticial). En otras zonas predomina la perfusión por obstrucción bronquial o bronquiolar por broncoconstricción (en el asma), por acumulación de moco (en la bronquitis) o por distorsión bronquiolar (en las enfermedades intersticiales).

Es muy importante tener en cuenta que en un mismo paciente coexisten zonas con relación V_A/Q normal, otras con relación V_A/Q elevada (efecto «espacio muerto») y otras con relación V_A/Q disminuida (efecto *shunt*), en una proporción variable.

Fisiopatología

En estos casos, se ponen en marcha los mecanismos indicados en el apartado anterior, aunque la capacidad de compensación es variable. Así, dependiendo del grado de afectación será posible o no la eliminación del CO_2, retenido en las zonas afectadas, por el resto del pulmón sano. Por ello, dependiendo de la magnitud de las lesiones la insuficiencia respiratoria será parcial o total.

Exploración funcional

En general, las pruebas funcionales traducirán el trastorno básico (obstructivo o restrictivo).

Gasometría arterial. Dependiendo de la magnitud de las lesiones, pueden cursar con hipoxemia asociada a hipocapnia o a hipercapnia. En el último caso debe asumirse que existe una hipoventilación.

Gradiente alveoloarterial de oxígeno. Característicamente, se encuentra elevado al combinarse en el mismo paciente los dos tipos de defectos indicados en el apartado anterior.

Respuesta a la administración de oxígeno al 100%. La respiración de oxígeno puro corrige la hipoxemia, ya que tanto en las unidades con efecto espacio muerto como en las unidades con efecto *shunt* (a diferencia del *shunt* auténtico) es posible incrementar el aporte de oxígeno.

Radiografía simple de tórax. Característicamente, los campos pulmonares se

encuentran afectados.

Hipoxemia sin insuficiencia respiratoria

Aunque la presencia de hipoxemia es el dato clave de la insuficiencia respiratoria, existen dos situaciones en las que aparece esta alteración gasométrica y es absolutamente normal la función respiratoria: *a)* la disminución de la cantidad de oxígeno en el aire inspirado (habitualmente en grandes alturas), y *b)* la existencia de cortocircuitos derecha- izquierda por cardiopatías congénitas. En el primer caso, la disminución de oxígeno en el aire inspirado condiciona una disminución de la P_AO_2 y secundariamente de la PaO_2, por lo que la diferencia alveoloarterial de O_2 será normal. En presencia de cortocircuitos derecha-izquierda, la mezcla constante de sangre arterial y venosa conducirá a un descenso de la PaO_2. En este caso, la diferencia alveoloarterial de oxígeno estará aumentada.

En la figura 19-4 y en la tabla e19-1 se indican los datos complementarios característicos de los diferentes tipos de hipoxemia.

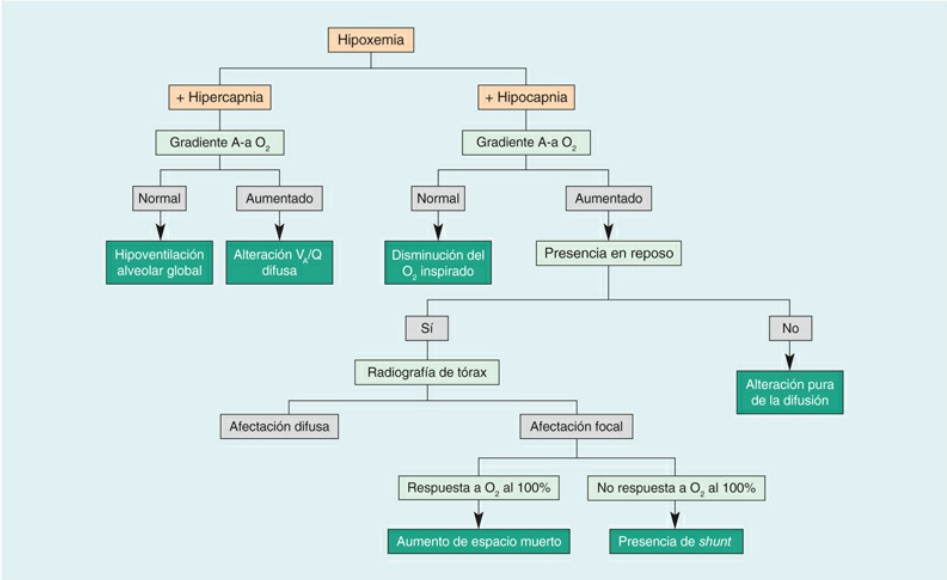


FIGURA 19-4 Tipos de hipoxemia.

Tabla e19-1

Diferencias entre los tipos de hipoxemia

Mecanismo	PCO_2	P(A-a) O_2	Radiografía de tórax	Corrección con O_2 al 100%
Disminución de la FiO_2	↓	N	N	Sí
Hipoventilación alveolar	↑	N	Campos pulmonares N	Sí
Alteración de la difusión	↓	↑ en ejercicio	A	Sí
Aumento del espacio muerto	↓	↑	A	Sí
Shunt derecha-izquierda	↓	↑	A	No
Alteraciones difusas V_A/Q	↓↑	↑	A	Sí

↓, descenso; ↑, aumento; A, anormal; N, normal.

Autoevaluación

Preguntas

1. La mayor parte del contenido arterial de oxígeno depende de:
   a) Cantidad de hemoglobina
   b) Saturación de la hemoglobina
   c) Presión parcial de oxígeno
   d) Todas las anteriores
   e) Ninguna de las anteriores
2. El efecto Bohr, según el cual se produce un desplazamiento a la derecha de la curva de disociación de la hemoglobina, depende de:
   a) Hipercapnia
   b) Acidosis
   c) Aumento de temperatura
   d) Aumento de 2,3-difosfoglicerato
   e) Ninguno de los anteriores
3. ¿Cómo se transporta la mayor parte del CO_2 en la sangre?
   a) Disuelto
   b) Unido a hemoglobina
   c) En forma de bicarbonato
   d) De forma similar en todas las anteriores
   e) En ninguna de las anteriores
4. No se altera el gradiente alveoloarterial de oxígeno en:
   a) Hipoventilación global
   b) Alteración pura de la difusión
   c) Aumento del espacio muerto
   d) Presencia de *shunt* anatómico
   e) Efecto *shunt*
5. ¿Cuál de los siguientes mecanismos es el responsable de la hipoxia en pacientes con sobredosis de opiáceos?
   a) Hipoventilación alveolar

b) Alteración pura de la difusión
c) Aumento del espacio muerto
d) Presencia de *shunt* anatómico
e) Efecto *shunt*

6. La alteración pura de la difusión:
   a) Ocasiona hipoxemia en reposo
   b) Se asocia a hipercapnia
   c) No se corrige con oxígeno al 100%
   d) Cursa con alteraciones de los campos pulmonares
   e) Ninguna de las anteriores
7. En el síndrome de condensación pulmonar el mecanismo de producción de hipoxemia es:
   a) Hipoventilación alveolar
   b) Alteración pura de la difusión
   c) Aumento del espacio muerto
   d) Presencia de *shunt* anatómico
   e) Efecto *shunt*
8. ¿En cuál de las siguientes causas de hipoxemia no es posible la corrección con oxígeno al 100%?
   a) Hipoventilación alveolar
   b) Alteración pura de la difusión
   c) Aumento del espacio muerto
   d) Presencia de *shunt* anatómico
   e) Efecto *shunt*
9. La hipoxemia debida a alteraciones difusas en la relación ventilación/perfusión se observa en:
   a) Exacerbación de EPOC
   b) Asma grave
   c) Síndrome de distrés respiratorio del adulto
   d) Todas las anteriores
   e) Ninguna de las anteriores
10. En las grandes alturas es característica:
    a) Hipoxemia con insuficiencia respiratoria parcial
    b) Hipoxemia sin insuficiencia respiratoria
    c) Hipercapnia con normoxemia
    d) Hipercapnia con hipoxemia
    e) Ninguna de las anteriores

Respuestas

1. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: el contenido sanguíneo de oxígeno (CaO_2) puede calcularse según la siguiente expresión: CaO_2 = (Hb [g/dL] × SaO_2 [%] × 1,34

[mL/g]) + (0,003 × PaO_2 [mmHg]).

2. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: el aumento de PCO_2 (efecto Bohr), la disminución de pH y el aumento de temperatura (condiciones características de los tejidos) desplazan la curva de disociación de la hemoglobina hacia la derecha, lo que facilita, por lo tanto, la liberación de oxígeno a los tejidos. En los eritrocitos, células sin mitocondrias, el metabolismo glucídico da lugar a un metabolito intermediario, 2,3-difosfoglicerato, capaz de unirse a la hemoglobina, estabilizando una configuración tensa y disminuyendo la afinidad por el oxígeno.

3. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: desde un punto de vista cuantitativo, un 5% del CO_2 es transportado disuelto, un 5-10% unido a proteínas (hemoglobina o plasmáticas) y el resto en forma de bicarbonato.

4. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: la diferencia alveoloarterial de oxígeno se altera cuando lo hace el intercambio gaseoso pulmonar (difusión y alteraciones de ventilación/perfusión).

5. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: los principales procesos patológicos que cursan con hipoventilación alveolar son: 1) depresión del centro respiratorio, que aparece en lesiones estructurales del sistema nervioso central o en trastornos metabólicos (p. ej., fármacos como opiáceos); 2) alteraciones de las motoneuronas o nervios destinados a la musculatura respiratoria, como sucede en neuropatías o traumatismos medulares; 3) alteraciones de la musculatura, que aparecen en diferentes miopatías; 4) alteraciones de la caja torácica, que tienen lugar en diferentes procesos (p. ej., cifoescoliosis, traumatismos costales); 5) lesiones pleurales, como el derrame pleural bilateral, el neumotórax o la paquipleuritis, y 6) obstrucción de las vías respiratorias altas.

6. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: la alteración pura de la difusión contribuye a la hipoxemia en el ejercicio, no en reposo. Habitualmente, cursa con hipoxemia

e hipercapnia y se corrige con oxígeno al 100%. Típicamente, cursa con alteraciones difusas en los campos pulmonares.

7. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: en el síndrome de condensación pulmonar la alteración funcional es la presencia de una zona con relación V_A/Q disminuida con el resto del pulmón normal. Esta desproporción entre ventilación y perfusión intenta ser corregida si los alvéolos poco ventilados utilizan la ventilación colateral a través de los poros de Köhn y los canales de Lambert, así como mediante el reflejo alveoloarteriolar, que provoca una constricción arteriolar en las regiones hipoventiladas y, por tanto, reduce la circulación por los capilares perialveolares y la adapta a la ventilación reducida. En esta situación se produce un auténtico *shunt* derecha-izquierda, ya que la sangre que atraviesa el área no ventilada la abandona sin cambios en sus gases.

8. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: la respiración de oxígeno puro corrige la hipoxemia debida al aumento del espacio muerto, mientras que no es capaz de corregir la hipoxemia debida al *shunt.*

9. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: en las enfermedades obstructivas pulmonares (bronquitis crónica con enfisema, crisis grave de asma), en la enfermedad pulmonar intersticial avanzada, así como en procesos infecciosos o alteraciones vasculares difusas, se produce la asociación de múltiples zonas con alteraciones de ventilación/perfusión.

10. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: aunque la presencia de hipoxemia es el dato clave de la insuficiencia respiratoria, existen dos situaciones en las que aparece esta alteración gasométrica y es absolutamente normal la función respiratoria: 1) la disminución de la cantidad de oxígeno en el aire inspirado (habitualmente a grandes alturas), y 2) la existencia de cortocircuitos derecha-izquierda por cardiopatías congénitas.

CAPÍTULO 20

Insuficiencia respiratoria (II)

Consecuencias: hipoxia, cianosis, hipercapnia

En el capítulo anterior se han estudiado los dos elementos que definen a la insuficiencia respiratoria: la hipoxemia y la hipercapnia. En este capítulo se estudiarán sus consecuencias principales, así como la cianosis, que es la expresión evidente de la hipoxia.

Hipoxia

Concepto y tipos

Hipoxia es el estado caracterizado por la deficiencia de oxígeno o la incapacidad para utilizarlo en los diferentes tejidos. Por ello, puede aparecer hipoxia si existe una mala utilización del oxígeno por alteración del transporte electrónico mitocondrial o si disminuye el aporte del oxígeno a los tejidos. A su vez, el aporte de oxígeno a un tejido depende de que llegue un volumen adecuado de sangre y que esta contenga una cantidad apropiada de oxígeno. Para que llegue una cantidad adecuada de sangre, es preciso que los vasos estén permeables y que el flujo sanguíneo sea adecuado. Por otro lado, el contenido de oxígeno en la sangre depende de la cantidad disuelta y de la cantidad unida a hemoglobina.

Por todo ello, cabe distinguir cuatro tipos principales de hipoxia (fig. 20-1) que detallaremos a continuación. En la tabla 20-1 se indican las principales características diferenciales de los cuatro tipos de hipoxia.

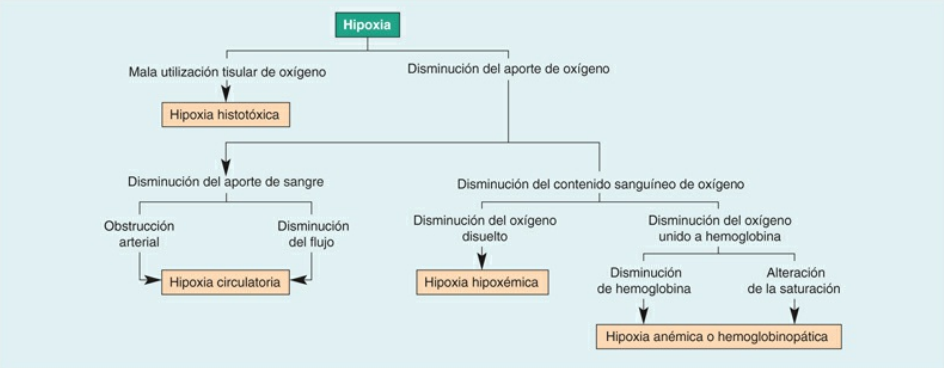


FIGURA 20-1 Tipos de hipoxia.

Tabla 20-1

Diferencias entre los tipos de hipoxia

Tipo de hipoxia	PaO_2	Saturación de Hb	Contenido de O_2
Hipoxémica	↓	↓	↓
Anémica	Normal	Normal	↓
Circulatoria	Normal	Normal	Normal
Histotóxica	Normal	Normal	Normal

Hipoxia hipoxémica

La oxigenación de la sangre arterial es insuficiente y, por lo tanto, es infranormal la saturación de oxígeno de la hemoglobina. Como consecuencia, también están reducidos el contenido de oxígeno y la PaO_2.

Como señalábamos en el capítulo anterior, son causa de hipoxemia la respiración en una atmósfera pobre en oxígeno, los diferentes tipos de insuficiencia respiratoria y los cortocircuitos derecha-izquierda.

Hipoxia anémica o hemoglobinopática

En esta situación, es deficitaria la capacidad de la sangre para transportar oxígeno por disminución de la cantidad de hemoglobina o de la capacidad de la hemoglobina para aportar el oxígeno.

Se observa en todas las anemias (v. cap. 52), ya que en ellas el descenso de la hemoglobina da lugar a una disminución de la cantidad de oxígeno fijado. Sin embargo, en la anemia, tanto la PaO_2 que depende de la cantidad de oxígeno disuelto en el plasma como la saturación de la hemoglobina son normales.

Una situación similar se observa en la intoxicación por monóxido de carbono (CO) y en la metahemoglobinemia, en las que la hemoglobina cuantitativamente es suficiente, pero su capacidad de fijación de oxígeno está alterada.

Así, en la intoxicación por CO este gas se une de forma irreversible a la hemoglobina con una afinidad 250 veces superior al O_2, mientras que en la metahemoglobinemia se produce la oxidación del hierro ferroso a hierro férrico, con lo que la hemoglobina no es capaz ni de unir ni, lógicamente, de transportar oxígeno. En ambas situaciones se altera de forma espuria la SpO_2. Así, la carboxihemoglobina no puede distinguirse de la oxihemoglobina, midiéndose una falsamente elevada SpO_2 (v. fig. e20-1). Por otro lado, la metahemoglobinemia no puede distinguirse de la hemoglobina reducida, causando valores falsamente elevados o reducidos de SpO_2, dependiendo de las cifras de HbO_2 (v. fig. e20-2).

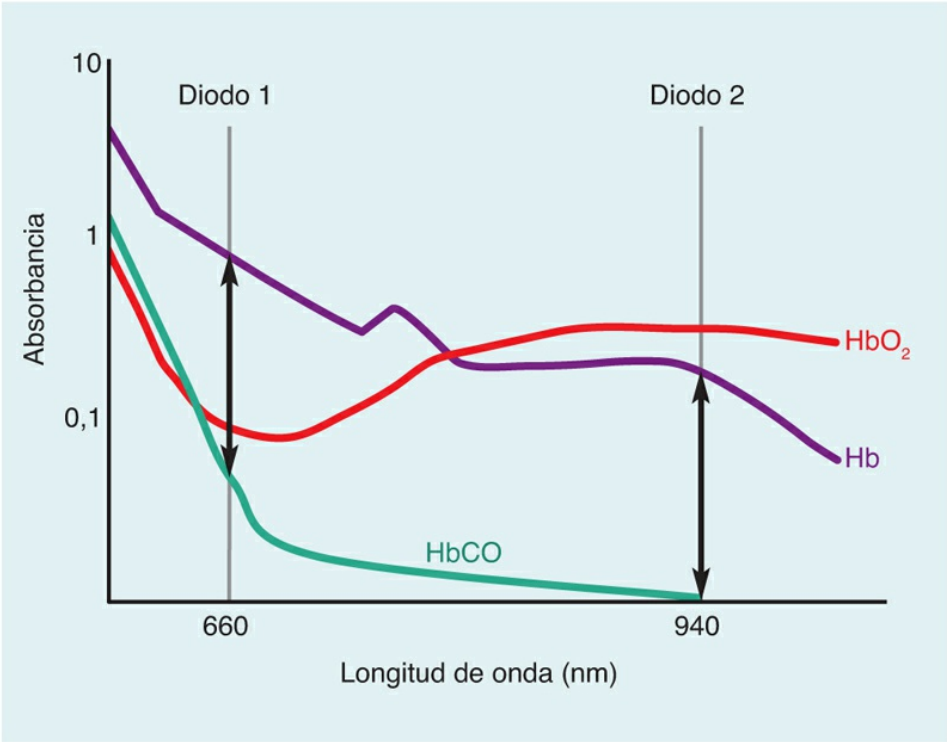


FIGURA E20-1 Pulsioximetría en presencia de carboxihemoglobina.

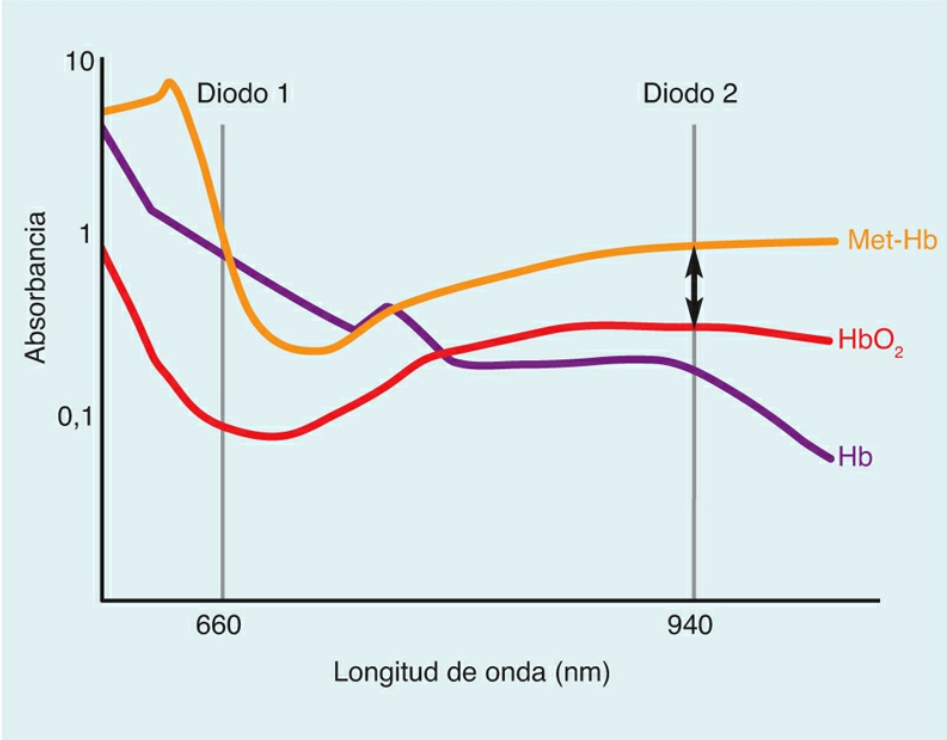


FIGURA E20-2 Pulsioximetría en presencia de metahemoglobina.

Hipoxia circulatoria

En esta forma de hipoxia, la disminución de oxígeno en los tejidos depende

de la insuficiente llegada de sangre a un tejido, aunque el contenido de oxígeno en la sangre es normal. Existen dos formas de hipoxia circulatoria: *a)* localizada, en la que existe una obstrucción arterial definitiva o transitoria (isquemia), o *b)* generalizada, al disminuir el flujo arterial, lo que tiene lugar en las diferentes formas de insuficiencia circulatoria (v. cap. 33). En ambos casos la calidad de la sangre es normal, es decir, la PO_2, la saturación de O_2 y el contenido de oxígeno son normales.

Hipoxia histotóxica

En esta situación, la cantidad de sangre que recibe un tejido es normal, así como su contenido en oxígeno. Sin embargo, el oxígeno no puede ser utilizado por ser deficitaria o estar inhibida la cadena transportadora de electrones. Característicamente, esta situación aparece en la intoxicación por cianuros y en el shock séptico.

Mecanismos de compensación

La capacidad de adaptación a la hipoxia es notable; la prueba de ello es que grandes civilizaciones se pudieron desarrollar bajo su influencia. Los mecanismos de compensación se detallan a continuación.

Hiperventilación

Es inducida por la hipoxemia y, en menor medida, por la acidosis actuando a través de los quimiorreceptores periféricos (v. cap. 18). El objetivo es elevar la presión del oxígeno en el aire alveolar para que la sangre tenga oportunidad de captarlo al atravesar los pulmones.

Como ya hemos mencionado previamente, los quimiorreceptores periféricos, al estar muy irrigados, no detectan hipoxia sino hipoxemia, respondiendo a este estímulo mediante la liberación de dopamina. Este estímulo desencadenará la activación del núcleo A del centro respiratorio.

Aumento del gasto cardíaco (taquicardia y aumento del volumen/latido)

La taquicardia y, en parte, el aumento del volumen/latido son atribuibles al estímulo del cronotropismo y del inotropismo cardíacos por la hiperactividad simpático-adrenal inducida por la hipoxia misma, que actúa sobre el centro cardiocirculatorio a través de los quimiorreceptores aórticos y carotídeos. Además, si la hipoxia es muy intensa, el aumento del volumen/latido es atribuible, principalmente, a la elevación de la precarga y la disminución de la poscarga por la vasodilatación sistémica.

La finalidad de esta reacción del aparato circulatorio es aumentar la cantidad de sangre que reciben los tejidos en la unidad de tiempo para

proveerse del oxígeno que precisan.

Policitemia

La hipoxia activa la secreción de eritropoyetina en el riñón y esta hormona estimula la eritropoyesis en la médula ósea (v. cap. 51); de esta forma aumenta la hemoglobina y, con ella, la capacidad de la sangre para transportar oxígeno.

Aumento de la cantidad de oxígeno extraída por los tejidos de la sangre arterial

Se traduce en una elevación de la diferencia arteriovenosa de oxígeno. La cesión de oxígeno está facilitada por un aumento del metabolito de la glucosa 2,3-difosfoglicerato intraeritrocitario, que tiene lugar en las situaciones de hipoxia. Además de la hipoxia, la formación de 2,3-difosfoglicerato es facilitada por un aumento del pH en el interior de los eritrocitos, atribuible a que la hemoglobina desoxigenada es más alcalina que la oxigenada. Como hemos mencionado previamente, este metabolito se fija a la hemoglobina y disminuye su afinidad por el oxígeno, de tal forma que la curva de disociación de la oxihemoglobina se desvía hacia la derecha, lo que significa que el oxígeno se desprende con más facilidad en los tejidos (v. fig. 19-2).

Nótese que, aunque a primera vista puede suponerse, el aumento de 2,3-difosfoglicerato no dificulta la captación de oxígeno por la hemoglobina en los pulmones, puesto que cuando la PaO_2 es de 100 mmHg la desviación a la derecha no deforma la curva de disociación de la oxihemoglobina.

Actuación de los mecanismos de compensación en los distintos tipos de hipoxia

Naturalmente, los mecanismos no se ponen en marcha en todos los tipos de hipoxia, por la sencilla razón de que la hipoxia surge cuando falla uno de los cuatro sistemas implicados (pulmones, sangre, aparato circulatorio y tejidos), por lo que el sistema que «fracasa» no puede intervenir en la compensación, que debe correr a cargo del resto. En concreto, teóricamente se comportan como se expone a continuación (tabla 20-2).

Tabla 20-2

Mecanismos de compensación en los tipos de hipoxia

Tipo de hipoxia	↑ ventilación*	↑ gasto cardíaco	Policitemia	↑ diferencia A-V de O_2
Hipoxémica	Sí	Sí	Sí	Sí
Anémica	No	Sí	No	Sí
Circulatoria	No	No	Sí	Sí
Histotóxica	Ninguno por falta de tiempo			

* Con las excepciones indicadas en el texto.

Hipoxia hipoxémica

Son eficaces la hiperventilación —excepto en el caso, muy frecuente, de que la hipoxemia sea debida a una insuficiencia respiratoria—, el aumento del gasto cardíaco, la policitemia y la elevación de la diferencia arteriovenosa de oxígeno.

Hipoxia anémica

Pueden actuar la elevación del gasto cardíaco y la extracción de más oxígeno que en condiciones normales de la sangre arterial. Teóricamente podría ponerse en marcha la hiperventilación, aunque solo sucede en situaciones graves debido a la acidosis láctica (v. más adelante). En el resto de los casos, la hiperventilación no tiene sentido, ya que con una ventilación normal la sangre adquiere todo el oxígeno que puede transportar en los pulmones. Además, como hemos insistido previamente, los quimiorreceptores de los cuerpos carotídeos no responden a la hipoxia, sino a la hipoxemia, y en esta situación la PaO_2 es normal.

Debemos señalar que los quimiorreceptores aórticos sí responden a la hipoxia, pero su papel en el control de la ventilación en adultos es mínimo.

Hipoxia circulatoria

No es posible aumentar el volumen/minuto, pero sí desarrollar policitemia, en casos graves, y aumentar la diferencia arteriovenosa de oxígeno. Con respecto a la hiperventilación, se aplican las mismas reflexiones que en la hipoxia anémica.

Hipoxia histotóxica

La rapidez con la que cursa el trastorno —al menos en las formas más características, que son la intoxicación cianhídrica y el shock séptico— no da tiempo a la compensación.

Consecuencias de la hipoxia (fig. 20-2)

Cuando los tejidos no reciben oxígeno, después de utilizar el escaso «almacenado» (p. ej., el unido a mioglobina), comienzan a consumir la energía de los compuestos ricos en ella (adenosina trifosfato [ATP] y creatina fosfato). Sin embargo, estos recursos son de capacidad muy limitada, por lo que las células sufren las consecuencias de la hipoxia. En este sentido, la tolerancia a la hipoxia de los diferentes tejidos es muy variable, en las neuronas es mínima (3 min), moderada en el riñón y el hígado (15-20 min) y elevada en el tejido muscular esquelético (60-90 min) o el músculo liso vascular (24-72 h).

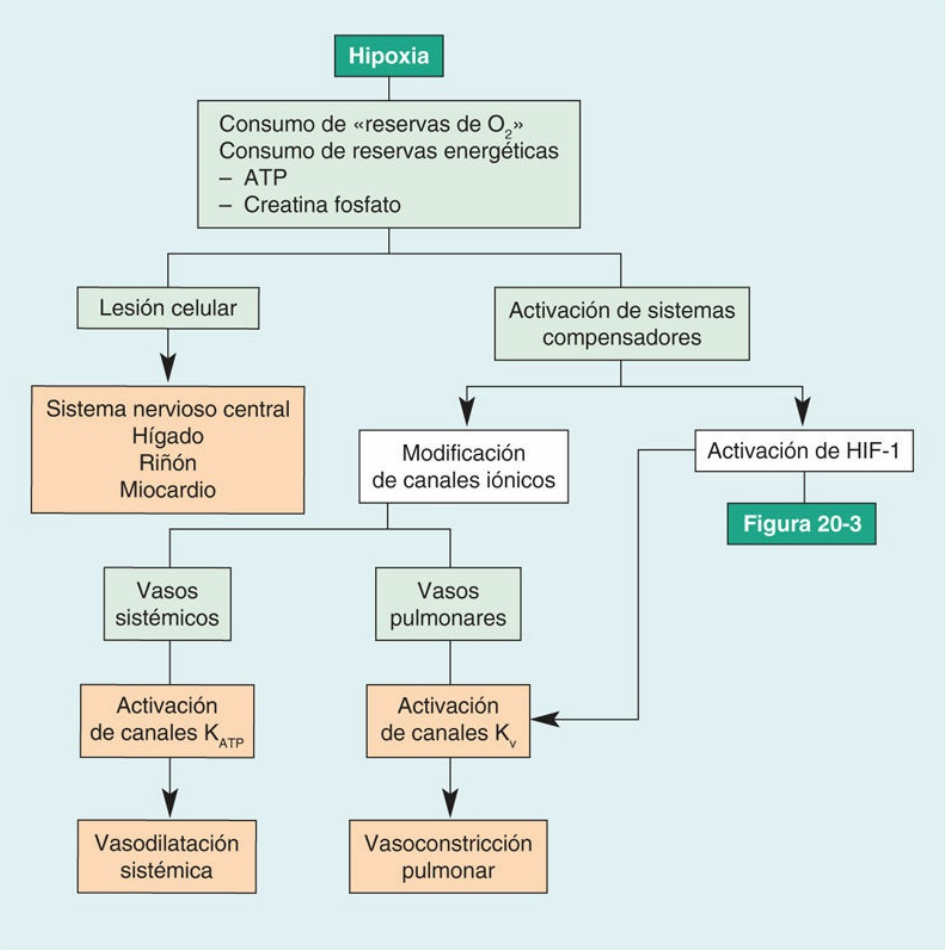


FIGURA 20-2 Consecuencias de la hipoxia.

Como consecuencia directa de la hipoxia se producen, al menos, dos tipos de fenómenos que ponen en marcha los mecanismos de compensación y son responsables de sus manifestaciones clínicas. Estos fenómenos son la alteración de los canales iónicos de la musculatura vascular (y otros tejidos) y la activación de una proteína denominada HIF-1 *(hypoxia-inducible factor 1).*

Modificación de los canales iónicos. La disminución local de oxígeno en las células del músculo liso vascular es responsable, en parte, de la respuesta circulatoria a la hipoxia. Así, en la *circulación sistémica,* la hipoxia activa los canales del potasio sensibles a ATP (K_{ATP}), por lo que sale potasio de estas células e induce una hiperpolarización cuya consecuencia es la salida de calcio y, por lo tanto, la vasodilatación sistémica. Sin embargo, en el *árbol arterial pulmonar* la hipoxia inhibe los canales de potasio dependientes del voltaje (K_v), por lo que aparece despolarización, que condiciona un aumento de calcio y, por lo tanto, vasoconstricción.

Activación de HIF-1. HIF-1 es una proteína heterodimérica formada por la unión de dos subunidades (HIF-1α y HIF-1β). Mientras que HIF-1β se expresa constitutivamente en todos los tejidos, HIF-1α solamente se mantiene activa en condiciones de hipoxia (v. fig. e20-3). Así, en presencia de oxígeno, HIF-α es hidroxilada por acción de proteínas con un dominio prolil-

hidroxilasa (PHD) que poseen un núcleo activo de hierro. La proteína HIF hidroxilada interacciona con la proteína de von Hippel Lindau, lo que permite su ubiquitinación y destrucción por el proteosoma. La hidroxilación se inhibe en ausencia de oxígeno, y se forma HIF-1.

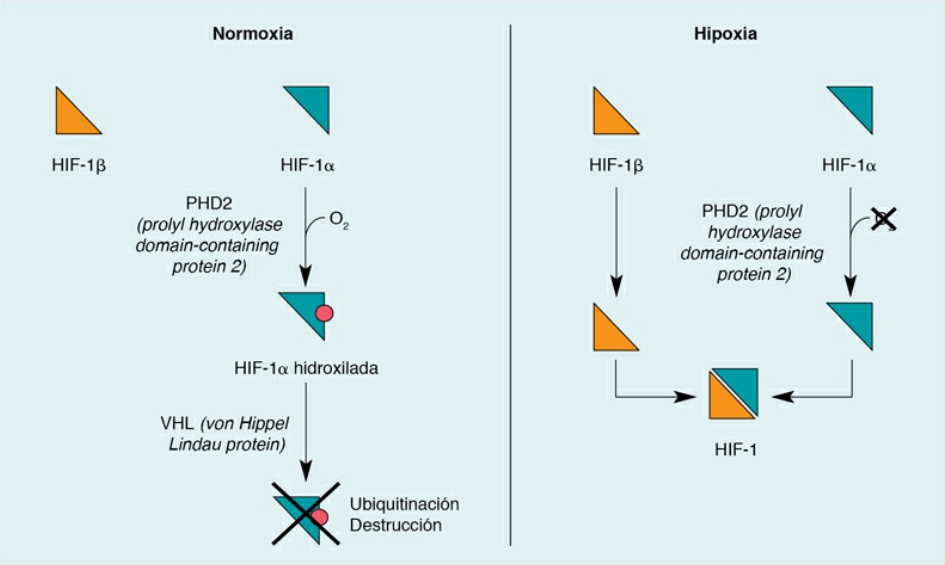


FIGURA E20-3 Activación del *hypoxia-inducible factor 1* (HIF-1).

HIF-1 actúa sobre la región promotora de diferentes genes que poseen un elemento de respuesta común (*HIF-1 responsive element* [HRE]). Los principales genes activados por HIF-1 son (fig. 20-3):

- *Genes que codifican transportadores de glucosa (GLUT-1) o enzimas de la glucólisis (piruvato deshidrogenasa y lactato deshidrogenasa).* La consecuencia es un estímulo de la glucólisis anaeróbica y, por lo tanto, un aumento de la producción de lactato.
- *Genes implicados en la eritropoyesis.* HIF actúa sobre múltiples genes que, de forma coordinada, promueven la proliferación y la diferenciación de precursores eritropoyéticos.
- *Gen de la tirosina hidroxilasa,* enzima clave en la síntesis de dopamina en los cuerpos carotídeos, responsable de la respuesta ventilatoria y circulatoria a la hipoxia.
- *Genes implicados en la angiogénesis y el remodelamiento vascular.* Se incluyen en este grupo la angiopoyetina (ANG), PLGF *(placental growth factor),* VEGF *(vascular endothelial growth factor),* SDF *(stromal derived factor),* SCF *(stem cell factor)* y el PDGF *(platelet-derived growth factor)* que, al actuar sobre sus receptores, condicionan la respuesta vascular a la hipoxia.
- *Genes relacionados con la hipertensión pulmonar.* HIF induce modificaciones en los genes de la endotelina 1, los canales del potasio dependientes de voltaje (K_v), los canales del calcio de tipo transitorio

($I_{Ca(T)}$) y el intercambiador Na^+-H^+(NHE), y lleva a la contracción y la proliferación del músculo de las arterias pulmonares.

- *Genes de la respuesta inflamatoria.* HIF-1 estimula la respuesta inmune innata, disminuyendo la respuesta adaptativa.

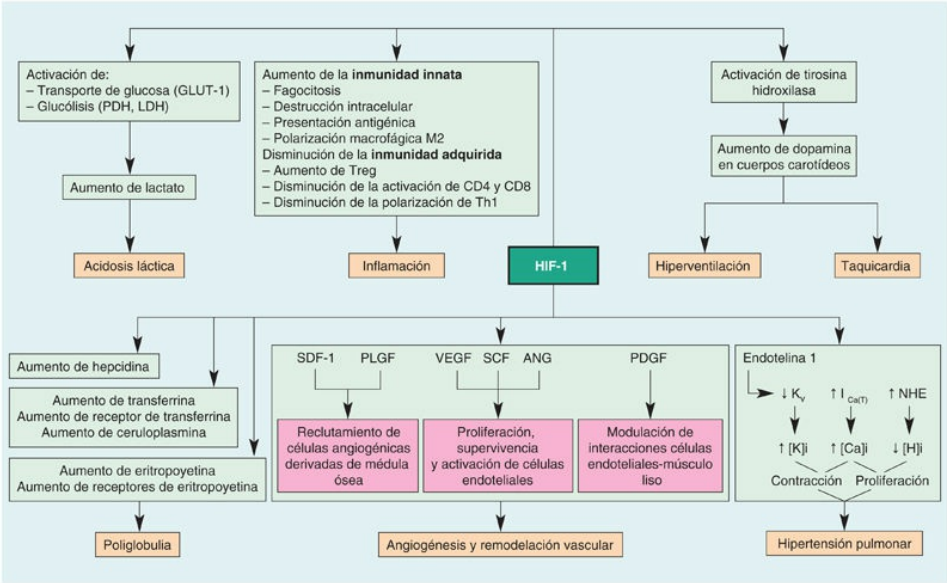


FIGURA 20-3 Efectos principales del *hypoxia-inducible factor* (HIF).

Teniendo en cuenta los datos indicados, es imposible describir con precisión las manifestaciones de la hipoxia, principalmente porque no se observan aisladas, sino que aparecen de forma concomitante con las del proceso causal. De cualquier forma, las manifestaciones clínicas dependerán de la intensidad, la duración y la puesta en marcha de los mecanismos compensadores.

Así, en la *hipoxia aguda* predominan las manifestaciones derivadas de la insuficiencia de aporte de oxígeno en los diferentes órganos o tejidos. En este sentido, la lesión será más importante en aquellos órganos muy dependientes de oxígeno como el sistema nervioso central, el riñón, el hígado o el miocardio. La deficiencia de oxígeno en el sistema nervioso es la causa de síntomas como cefalea, embotamiento mental con cierto grado de euforia, trastornos visuales o auditivos, astenia intensa, incapacidad para realizar movimientos finos y, por último, coma. La hipoxia hepática afecta predominantemente a la región centrolobulillar, mientras que en el riñón la principal zona afectada son los túbulos renales.

Los mecanismos de compensación, que tratan de aumentar la ventilación pulmonar y el flujo sanguíneo a través de los tejidos, son responsables de la taquipnea y de la taquicardia, que aparecen rápidamente.

En la *hipoxia crónica* son más evidentes las manifestaciones que dependen de los mecanismos de compensación que las que expresan la deficiencia de oxígeno en los tejidos, ya que, como ya hemos señalado, aquellos tienen

tiempo para desarrollarse y, además, la deficiencia de oxígeno ha de ser discreta puesto que si es intensa es incompatible con la vida.

Los mecanismos de compensación son responsables de la disnea (v. cap. 18) y de la cianosis (v. más adelante), la taquicardia, por la respuesta del aparato circulatorio, y la policitemia para aumentar la capacidad de transportar oxígeno de la sangre.

Otras manifestaciones clínicas de la hipoxia crónica son: *a)* la facilitación del desarrollo de arritmias; *b)* la hipertensión pulmonar debida a la hipertrofia de las pequeñas arterias pulmonares (v. cap. 23); *c)* la retención de sodio por el riñón, y *d)* el retraso del crecimiento.

Cianosis

La cianosis es un signo que consiste en que la piel y las mucosas adquieren color azul debido al aumento de la hemoglobina reducida en la sangre capilar.

No ha de confundirse con las *seudocianosis* o cianosis falsas (v. fig. e20-4), en las que la coloración de la piel y de las mucosas es similar, pero no se debe al aumento de la hemoglobina reducida, sino a la presencia de formas anormales de la hemoglobina como metahemoglobina (más de 1,5 g/100 mL) o de sulfohemoglobina (más de 0,5 g/100 mL). También debe diferenciarse de otras formas de pigmentación anormal como el color «rojo cereza» que aparece en la carboxihemoglobinemia, la pigmentación rojiza de la policitemia vera o la argiria, debida al depósito de plata en la piel.

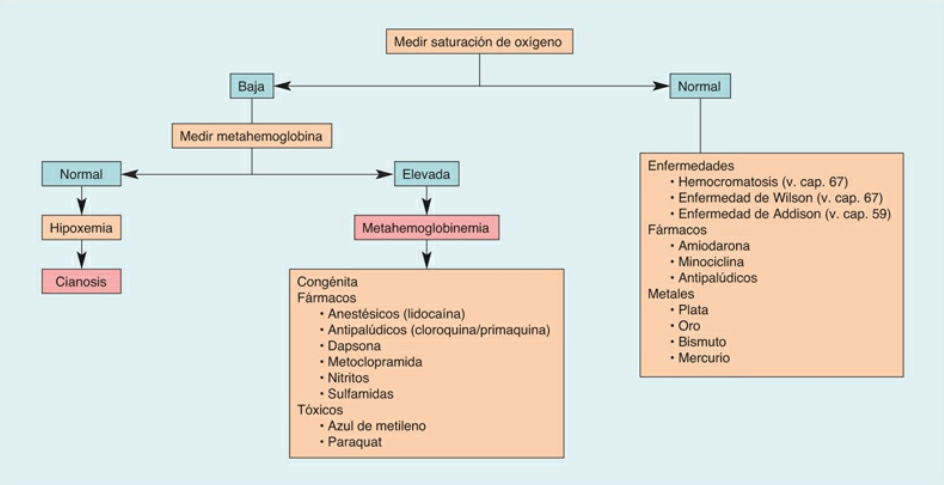


FIGURA E20-4 Coloración azul de piel y mucosas.

La cianosis es un índice indirecto de hipoxia, que deriva de un aumento de hemoglobina reducida al aumentar la extracción de oxígeno.

Mecanismos y causas

Para que se observe cianosis, la cantidad de hemoglobina reducida/100 mL ha de superar los 5 g en la sangre del territorio capilar de la circulación. Teniendo en cuenta que la hemoglobina reducida en la sangre capilar es la media aritmética de la que contienen la arterial y la venosa, el aumento puede ser por la anormalidad de ambas. Por lo tanto, es posible diferenciar dos tipos (fig. 20-4):

1. **Cianosis central o arterial.** Se debe al aumento de la hemoglobina

reducida en la sangre arterial. Puede aparecer en todos los tipos de hipoxia en los que aumente la diferencia arteriovenosa de oxígeno.

2. **Cianosis periférica o venosa.** En este caso, la composición de la sangre arterial es normal, pero la venosa contiene en exceso hemoglobina reducida porque los tejidos extraen más oxígeno de sangre debido a: *a)* la disminución de la perfusión de los tejidos, caso en el que la cianosis es expresión de la hipoxia circulatoria general o local, o *b)* el aumento del consumo de oxígeno (p. ej., cuando se realizan grandes esfuerzos físicos y en los pacientes con hipertiroidismo).

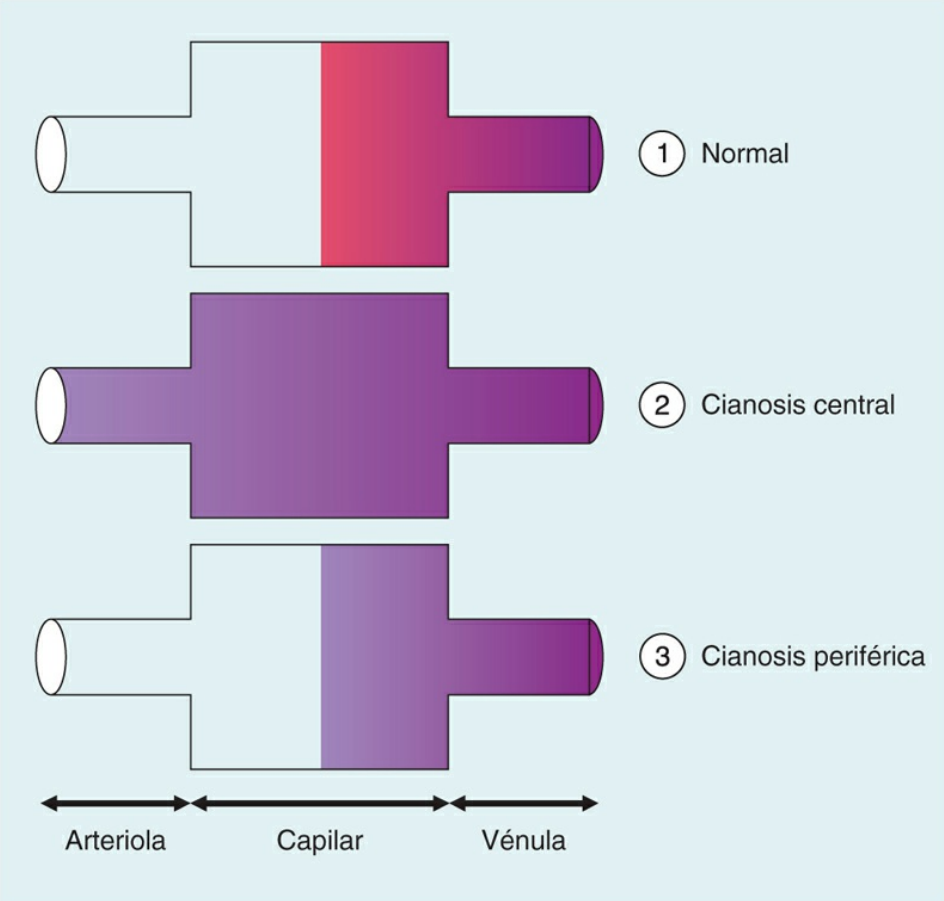


FIGURA 20-4 Tipos de cianosis. La intensidad de los tonos corresponde a la cantidad de hemoglobina reducida.

Independientemente de los mecanismos de producción de cianosis, varios factores condicionan su aparición o influyen sobre su detección. En concreto influyen:

- *Concentración de hemoglobina.* Si es baja no es posible que existan más de 5 g de hemoglobina reducida/100 mL en la sangre de los capilares, y esta es la razón de que no se observe este signo en la hipoxia anémica. Por el contrario, en la policitemia, donde la concentración

de hemoglobina es muy alta y la circulación lenta, con facilidad la concentración de hemoglobina reducida supera los 5 g/100 mL sin necesidad de que exista hipoxia.

- *Cantidad de sangre presente en la piel y en las mucosas.* Cuanto mayor sea esta cantidad, más evidente será el signo; este es el motivo de que sea difícil apreciar cianosis en los pacientes en estado de shock (v. cap. 32).
- *Transparencia de la superficie mucocutánea.* Por ello, la cianosis se aprecia mejor en las mucosas, que son más finas que la piel. Además, es más evidente en los individuos poco pigmentados que en la raza negra.

Valoración

La cianosis es un signo que se obtiene por inspección de las mucosas (labios y boca) y de la piel de las zonas acras (nariz, orejas y dedos). En estas regiones la cianosis es más evidente, ya que las mucosas son más transparentes y, en las zonas acras, la circulación es más lenta.

Para diferenciar las cianosis central y periférica se ha de tener en cuenta que la central suele ser más intensa y generalizada que la periférica. Por otro lado, mientras que en la cianosis central las zonas cianóticas están calientes, en la periférica están frías. La razón es que en la central están bien perfundidas para compensar la hipoxia, en tanto que en la periférica son deficitarias de riego sanguíneo. Finalmente, el masaje o el calentamiento suave harán disminuir la cianosis periférica al aumentar el flujo sanguíneo, mientras que no modificarán la cianosis central.

Hipercapnia

La hipercapnia es el estado patológico caracterizado por el aumento del anhídrido carbónico en los tejidos y en la sangre.

Mecanismos y causas

La hipercapnia, teóricamente, puede producirse por dos mecanismos: aumento en su producción o disminución de su eliminación. El aumento de la producción de anhídrido carbónico tiene lugar cuando el metabolismo es muy activo, por ejemplo, en los pacientes febriles y más si metabolizan preferentemente glucosa, cuyo cociente respiratorio (relación entre anhídrido carbónico liberado y oxígeno consumido) es mayor que para las grasas y las proteínas. De cualquier forma, el aumento de producción de anhídrido carbónico suele ser un factor favorecedor de la hipercapnia, aunque nunca el único mecanismo responsable.

La disminución de la eliminación de anhídrido carbónico es el principal mecanismo responsable de la hipercapnia y aparece en la insuficiencia respiratoria global (v. cap. 19), en concreto en la hipoventilación alveolar global y en alteraciones difusas de la relación ventilación/perfusión. Insistiendo en este concepto, podemos afirmar que la concentración de anhídrido carbónico es inversamente proporcional al grado de ventilación.

Consecuencias

Puesto que el anhídrido carbónico interviene en la regulación de pH del medio interno y actúa directamente en los tejidos, su exceso repercutirá sobre el equilibrio ácido-base y sobre los órganos.

Influencia sobre el pH

La retención de anhídrido carbónico conduce a la acidosis respiratoria debido a su capacidad para combinarse con el agua y originar ácido carbónico (v. cap. 69).

Influencia sobre los órganos

Tienen interés las consecuencias de la acción del anhídrido carbónico en exceso sobre el sistema nervioso, el aparato circulatorio, la inflamación y ciertas secreciones.

Sistema nervioso

El anhídrido carbónico es un potente vasodilatador de los vasos encefálicos y, por ello, en la hipercapnia aumenta el flujo sanguíneo del encéfalo y se desarrolla una hipertensión intracraneal, causa de cefalea (v. cap. 71). La

acción directa sobre las neuronas es compleja, aunque en líneas generales, cuando la retención es discreta, es estimulante y, si es intensa, es depresora. Esta acción se expresa inicialmente mediante excitación psicomotora y, más adelante, confusión mental, estupor y coma; otras manifestaciones son la inversión del ritmo del sueño, la astenia y el temblor.

Por otra parte, como se ha mencionado previamente, el centro respiratorio es estimulado por el anhídrido carbónico para aumentar la ventilación alveolar y corregir la hipercapnia. Sin embargo, si la hipercapnia es prolongada, llega un momento en que el centro respiratorio se hace insensible a ella y solo mantiene su actividad la hipoxemia, de tal forma que si se administra oxígeno se corre el riesgo de que disminuya la ventilación y se acentúe la hipercapnia hasta límites incompatibles con la vida.

Aparato circulatorio

Los efectos son similares a los inducidos por la hipoxia, es decir, deprime la contractilidad del miocardio y dilata las arteriolas sistémicas. Esto expone a la insuficiencia circulatoria y, por la dilatación arteriolar, las mucosas aparecen congestivas y la piel rosada y caliente. Sin embargo, sobre la circulación pulmonar ocasiona arterioloconstricción. Debemos señalar que la hipercapnia también desencadena indirectamente una respuesta simpático-adrenal, pero globalmente predominan sus efectos directos.

Inflamación

La hipercapnia se asocia a una reducción de la capacidad de fagocitosis y a una inhibición de la generación de radicales libres por los neutrófilos y los macrófagos.

Secreciones

La hipercapnia estimula las secreciones sudoral, salival y bronquial.

Autoevaluación

Preguntas

1. ¿En cuál de los siguientes tipos de hipoxia está disminuida la cantidad de oxígeno sanguíneo, pero la saturación de oxígeno y la presión parcial de O_2 son normales?
    a) Hipoxémica
    b) Anémica
    c) Hemoglobinopática
    d) Circulatoria
    e) Ninguna de las anteriores
2. El mecanismo de la hipoxia en la intoxicación por cianuro es:
    a) Hipoxémico

b) Anémico
c) Hemoglobinopático
d) Circulatorio
e) Histotóxico

3. ¿Cuál es el neurotransmisor implicado en la respuesta a la hipoxia en los quimiorreceptores periféricos?
   a) Adrenalina
   b) Dopamina
   c) Serotonina
   d) Acetilcolina
   e) Ninguno de los anteriores
4. ¿Cuál de los siguientes es el mecanismo menos eficaz de compensación en la hipoxia hipoxémica?
   a) Poliglobulia
   b) Taquicardia
   c) Hiperventilación
   d) Aumento de la diferencia arteriovenosa de oxígeno
   e) Todos son eficaces de forma similar
5. ¿Cuál de los siguientes tejidos es el que menos resiste a la hipoxia?
   a) Neuronas
   b) Hepatocitos
   c) Túbulos renales
   d) Músculo estriado
   e) Músculo liso
6. ¿Cuál de los siguientes genes no modifica su expresión en respuesta a HIF-α *(hypoxia-inducible factor)*?
   a) Trombopoyetina
   b) Eritropoyetina
   c) GLUT-1
   d) Piruvato deshidrogenasa
   e) Lactato deshidrogenasa
7. ¿En cuál de las siguientes situaciones es característico el tono rojo cereza de la piel?
   a) Cianosis
   b) Metahemoglobinemia
   c) Sulfohemoglobinemia
   d) Carboxihemoglobinemia
   e) Argiria
8. La cianosis central:
   a) Se debe a un aumento de la hemoglobina reducida en la sangre arterial
   b) Puede aparecer en todos los tipos de hipoxia en los que aumente la diferencia alveoloarterial de oxígeno
   c) No mejora con masaje de la zona afecta
   d) Se asocia a frialdad de la zona afecta

e) Todas las anteriores son correctas

9. El mecanismo de aparición de la cefalea en la hipercapnia es:
   a) Tracción de estructuras
   b) Irritación neuronal
   c) Hipertensión intracraneal
   d) Todos los anteriores
   e) Ninguno de los anteriores
10. La hipercapnia prolongada no estimula:
   a) Ventilación
   b) Dilatación de arteriolas periféricas
   c) Constricción de vasos pulmonares
   d) Sudación
   e) Secreción bronquial

Respuestas

1. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: en la hipoxia anémica o hemoglobinopática es deficitaria la capacidad de la sangre para transportar oxígeno por disminución de la cantidad de hemoglobina o de la capacidad de la hemoglobina para aportar el oxígeno. Sin embargo, en la anemia, tanto la PaO_2 que depende de la cantidad de oxígeno disuelto en el plasma como la saturación de la hemoglobina son normales.

2. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: en la hipoxia histotóxica, la cantidad de sangre que recibe un tejido es normal, así como su contenido en oxígeno. Sin embargo, el oxígeno no puede ser utilizado por ser deficitaria o estar inhibida la cadena transportadora de electrones. Característicamente, aparece esta situación en la intoxicación por cianuros y en el shock séptico.

3. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: los quimiorreceptores periféricos, al estar muy irrigados, no detectan hipoxia sino hipoxemia, respondiendo a este estímulo mediante la liberación de dopamina. Este estímulo desencadenará la activación del núcleo A del centro respiratorio.

4. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: en la hipoxia hipoxémica son eficaces como

mecanismos de compensación la hiperventilación (excepto en el caso muy frecuente de que la hipoxemia sea debida a una insuficiencia respiratoria), el aumento del gasto cardíaco, la policitemia y la elevación de la diferencia arteriovenosa de oxígeno.

5. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: la tolerancia a la hipoxia de los diferentes tejidos es muy variable, es mínima en las neuronas (3 min), moderada en riñón e hígado (15-20 min) y elevada en tejido muscular esquelético (60-90 min) o músculo liso vascular (24-72 h).

6. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: todos los genes mencionados se sobreexpresan en respuesta a HIF-1, excepto el de la trombopoyetina.

7. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: la cianosis debe diferenciarse de otras formas de pigmentación anormal como el color rojo cereza que aparece en la carboxihemoglobinemia, la pigmentación rojiza de la policitemia vera o la argiria, debida al depósito de plata en la piel.

8. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: la cianosis central es debida al aumento de la hemoglobina reducida en la sangre arterial. Puede aparecer en todos los tipos de hipoxia en los que aumente la diferencia arteriovenosa de oxígeno. Para diferenciar las cianosis central y periférica, se ha de tener en cuenta que la central suele ser más intensa y generalizada que la periférica. Por otro lado, mientras que en la cianosis central las zonas cianóticas están calientes, en la periférica están frías. La razón es que en la central están bien perfundidas para compensar la hipoxia, en tanto que en la periférica son deficitarias de riego sanguíneo. Finalmente, el masaje o el calentamiento suave harán disminuir la cianosis periférica al aumentar el flujo sanguíneo, mientras que no modificarán la cianosis central.

9. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: el anhídrido carbónico es un potente vasodilatador de los vasos encefálicos y, por ello, en la hipercapnia aumenta el flujo sanguíneo del encéfalo y se desarrolla una hipertensión intracraneal, causa

de cefalea.

10. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: el centro respiratorio es estimulado por el anhídrido carbónico para aumentar la ventilación alveolar y corregir la hipercapnia. Sin embargo, si la hipercapnia es prolongada, llega un momento en que el centro respiratorio se hace insensible a ella.

CAPÍTULO 21

Semiología pulmonar básica y exploración del aparato respiratorio

En los capítulos anteriores ya se han descrito algunos síntomas propios de las enfermedades del aparato respiratorio (disnea) y varios signos (p. ej., cianosis, alteraciones del patrón respiratorio). En este capítulo completaremos los principales datos semiológicos y la exploración, tanto física como complementaria, del aparato respiratorio.

Semiología básica respiratoria

Tos

La tos es un acto reflejo mediante el cual se origina una veloz corriente de aire que, al impactar en las grandes vías aéreas, impulsa al exterior su contenido (material extraño o secreciones).

Recuerdo anatómico y fisiológico

Realmente las vías y los centros implicados en la tos son los mismos que los de la ventilación, ya que fisiológicamente la tos no es sino un acto respiratorio peculiar. Las principales *zonas reflexógenas* son las vías respiratorias altas y la pleura. También se ha demostrado que la estimulación del conducto auditivo externo o del diafragma puede inducir tos. Los estímulos son captados por tres tipos de receptores: rápidamente adaptativos (RAR), lentamente adaptativos (SAR) y fibras C amielínicas. Los receptores mielínicos están estimulados principalmente por agentes mecánicos (p. ej., humo del tabaco), mientras que los amielínicos lo son por sustancias químicas como bradicinina, capsaicina o ácidos. Las *vías aferentes* principales son los nervios laríngeo superior y vago, que confluyen en el núcleo del tracto solitario, mientras que las *vías eferentes* son los nervios de los músculos respiratorios que intervienen en las espiraciones forzadas y los nervios recurrentes. También la tos puede ser estimulada desde la corteza voluntariamente.

El acto de la tos, que en el fondo es una espiración explosiva, se desarrolla en tres fases que se suceden rápidamente: durante la primera se realiza una inspiración profunda (1-2 s) y se cierra la glotis; a continuación, se contraen vigorosamente los músculos espiratorios, siempre con la glotis cerrada, con lo que aumenta considerablemente la presión intratorácica, y, por último, se fuerza la apertura de la glotis y, con ella semiabierta, se expulsa el aire aprisionado a una velocidad enorme, produciendo el ruido característico y arrastrando al exterior el contenido de las vías aéreas, si existe. La disminución de calibre de las vías respiratorias por el aumento de la presión intratorácica contribuye a elevar la velocidad del flujo del aire y, por ello, la eficacia de la tos para mantener «limpio» el árbol traqueobronquial. Es lógico que los mismos estímulos que despiertan la tos aumenten la secreción de moco, que sirve de vehículo de los productos extraños que han de ser expulsados.

Mecanismos y causas

Las causas de tos son múltiples a través de la interacción con las diferentes fases del reflejo. Algunos ejemplos representativos son:

- **Estímulos de origen cortical.** Son los de la tos psicógena.
- **Estímulos mecánicos.** Actúan de esta forma las siguientes causas de tos: *a)* los cuerpos extraños inhalados; *b)* los exudados y los trasudados procedentes de la profundidad del pulmón o de las cavidades, cuando acceden a zonas de las vías aéreas dotadas de receptores; *c)* la compresión y la infiltración de la pared bronquial por tumores extra- y endobronquiales; *d)* la broncoconstricción del asma bronquial, o *e)* la distorsión de la arquitectura del pulmón en la fibrosis pulmonar o en la congestión pulmonar pasiva.
- **Estímulos químicos.** Son ejemplos de causas de tos por este tipo de estímulos la inhalación de humos y gases irritantes, así como la inflamación de la laringe, la tráquea, los bronquios y la pleura. Algunos fármacos (p. ej., inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina) son causa frecuente de tos crónica.
- **Estímulos térmicos.** Al pasar de un ambiente con temperatura normal a otro muy frío, se puede desencadenar tos.

Tipos de tos con interés semiológico

Existen muchos tipos diferentes atendiendo a diferentes aspectos:

- Atendiendo a su *contenido,* se distinguen la *tos seca o improductiva,* que no se acompaña de expectoración (p. ej., la de origen pleural), y la tos *húmeda o productiva,* que se acompaña de expectoración.
- Atendiendo al *momento del día,* existen dos variedades bien caracterizadas: *tos matutina,* característica de los procesos de hipersecreción bronquial, y *tos nocturna,* que aparece típicamente en la insuficiencia cardíaca congestiva o en algunas formas de asma.
- Atendiendo al *desencadenante,* la tos provocada por *el aumento de presión intraabdominal* sugiere que el mecanismo de producción es el reflujo gastroesofágico, mientras que la asociación con *carraspeo* sugiere goteo retronasal.
- Atendiendo a su *duración,* se distinguen la *tos aguda,* causada por múltiples agentes, y la *tos crónica* (> 8 semanas), que habitualmente corresponde a rinitis/sinusitis, reflujo gastroesofágico o inflamación eosinofílica de la vía aérea.
- Atendiendo al *sonido emitido,* existen algunos tipos especiales: la *tos espasmódica,* cuando se suceden rápidamente varios golpes de tos (p. ej., en la bronquitis crónica); la *tos coqueluchoide* (de la tos ferina), que es una tos espasmódica en la que la primera inspiración tiene lugar con la glotis semicerrada, produciendo un ruido característico (el gallo); la *tos perruna,* una tos ronca, de tonos bajos, que caracteriza a las inflamaciones de las vías respiratorias altas, o la *tos bitonal,* en la que se mezclan tonos bajos y altos, expresando la parálisis de una cuerda vocal

por lesión del nervio recurrente.

- Atendiendo a las *consecuencias*, se describen la *tos jadeante*, si existe cansancio respiratorio; la *tos asfixiante*, cuando el árbol respiratorio se ve invadido por gran cantidad de líquido, o la *tos emetizante*, que se acompaña de vómitos, lo que se ha tratado de explicar de diversas formas, por ejemplo, que el contacto del esputo con la mucosa faríngea despierte el reflejo del vómito.

Consecuencias de la tos

La tos ejerce un efecto beneficioso, teniendo en cuenta que es un mecanismo defensivo, ya que facilita la eliminación de las secreciones respiratorias y protege frente a la inhalación de sustancias irritantes o la aspiración de cuerpos extraños.

Sin embargo, la tos puede ocasionar varios efectos perjudiciales:

- **Agotamiento del paciente.** Sobre todo si es anciano o débil y la tos es muy pertinaz.
- **Síncope tusígeno.** Es la pérdida momentánea de la conciencia atribuible a que la presión intratorácica aumenta notablemente, lo que supone dificultad para el aflujo de la sangre al tórax. Como consecuencia se producen una acumulación de sangre en el territorio encefálico y, además, una reducción del gasto cardíaco, de tal forma que se compromete el riego del encéfalo y aparece el episodio sincopal. Según otra teoría, la inconsciencia es de origen mecánico debido al aumento brusco de la presión del líquido cefalorraquídeo que ocasionaría una conmoción cerebral, aunque mínima.
- **Fractura de costillas.** Más frecuente en presencia de lesiones costales previas.
- **Neumotórax.** Debido a la rotura de bullas o cavidades aéreas subpleurales con el consiguiente paso de aire al espacio pleural (v. cap. 24).

Expectoración

La expectoración es la expulsión por la boca de material procedente de las vías aéreas que acompaña a la tos. Es el complemento de esta, ya que, si su finalidad es mantener permeables las vías respiratorias, ha de asociarse a la expulsión de los elementos que la dificultan.

Es característico que la expectoración sea más abundante por la mañana, nada más levantarse, y en ciertas posiciones. Lo primero se explica por la eliminación de los productos acumulados por la noche, cuando el reflejo tusígeno está deprimido. Por otro lado, la expectoración en determinadas posiciones obedece a que, por la acción de la gravedad, el material que ha de ser expulsado tiene acceso a zonas del árbol traqueobronquial en las que

despierta el reflejo de la tos. Por razones culturales es menos habitual en mujeres (que degluten el contenido).

Composición del esputo

La composición del esputo es compleja debido a su origen múltiple: glándulas de la región traqueobronquial, células descamadas, exudado inflamatorio, todo ello revestido de una capa de moco faríngeo y saliva. En general, es posible distinguir tres componentes: agua, material acelular (sialomucinas, fucomucinas, etc.), así como células inflamatorias (linfocitos, neutrófilos, eosinófilos, macrófagos alveolares) y epiteliales (p. ej., ciliadas, caliciformes).

Características de interés semiológico

Desde el punto de vista semiológico, interesa analizar los caracteres macroscópicos, los microscópicos y el estudio microbiológico del esputo.

Caracteres macroscópicos

Interesa evaluar varios aspectos:

- *Cantidad.* Suele ser inferior a 100 mL en 24 h. Se supera esta cantidad en las bronquiectasias, en los abscesos y en el edema pulmonar agudo.
- *Estratificación.* Si se deja reposar en una copa de cristal, el material expectorado por los pacientes de bronquiectasias se dispone en tres capas: la superior es espumosa (formada por surfactante), la media serosa (moco líquido) y la inferior purulenta (células inflamatorias).
- *Aspecto.* Tienen un aspecto característico los siguientes tipos de esputo:
  - *Mucoso,* de aspecto blanquecino. Se observa en las inflamaciones agudas del árbol traqueobronquial y, si tiene lugar en grandes cantidades, en el carcinoma broncoalveolar.
  - *Purulento,* es viscoso por el ADN y de color amarillo o verdoso debido a la mieloperoxidasa, ambos productos liberados de los neutrófilos. Es característico de las supuraciones pulmonares (bronquitis, bronquiectasias y abscesos) y del asma alérgica debido al elevado contenido de eosinófilos.
  - *Seroso,* de aspecto burbujeante al contener surfactante y rosado por tener incorporados eritrocitos. Aparece característicamente en el edema agudo de pulmón.
  - *Herrumbroso,* de color pardo oscuro. Aparece característicamente en las neumonías, y su color se debe a la transformación de la hemoglobina por las enzimas leucocitarias.
  - *Hemoptoico.* Contiene sangre fresca y tiene el mismo significado que las hemoptisis (v. más adelante).

- *Olor.* El esputo es fétido cuando procede de pacientes con infecciones por anaerobios (p. ej., en la neumonía por aspiración o en abscesos pulmonares).
- *Componentes especiales.* Son apreciables por inspección y tienen significado semiológico, aunque escaso. Las espirales de Curschmann son filamentos de moco arrollados en espiral presentes en los esputos muy espesos (p. ej., los de los asmáticos), que reproducen el «molde bronquial». Los tapones de Dietrich son pequeños fragmentos constituidos por restos de tejidos necrosados, agujas de ácidos grasos y gran número de bacterias, que se observan en algunos esputos purulentos.

Caracteres microscópicos

Su finalidad es identificar ciertas células y componentes acelulares. De las células interesan las tumorales para el diagnóstico del cáncer de pulmón; los leucocitos polimorfonucleares y los eosinófilos que abundan en los esputos purulentos y en los de los pacientes de asma bronquial, respectivamente; los macrófagos cargados con hemosiderina, que aparecen en las hemosiderosis pulmonares. Otros componentes del esputo observados con ayuda del microscopio son las fibras elásticas, índice de necrosis del tejido pulmonar; los cristales de Charcot-Leyden, derivados de los gránulos degenerados de eosinófilos en el asma bronquial, o los cuerpos ferruginosos, característicos de algunas neumoconiosis.

Estudio microbiológico

Requiere que la muestra estudiada sea representativa del tracto respiratorio inferior. Para ello, los criterios útiles son la presencia de menos de 10 células epiteliales/campo, más de 25 neutrófilos/campo o la visualización de macrófagos alveolares. Las tinciones directas (Gram, Ziehl-Neelsen), el cultivo en medios específicos, las técnicas de inmunofluorescencia directa o las técnicas de biología molecular (reacción en cadena de la polimerasa [PCR]) permitirán el diagnóstico etiológico en las infecciones pulmonares.

Vómica

Es la expulsión por la boca de una cantidad importante de líquido a través de las vías aéreas. Se acompaña de tos, provocada por el mismo líquido, y de sensación asfíctica.

El líquido procede de cavidades que lo contienen y que se comunican con el árbol traqueobronquial. Estas cavidades, por regla general, residen dentro del tórax —hidatidosis, abscesos pulmonares o colecciones de pus en la

cavidad pleural conocidas como empiemas—, pero también pueden ser extratorácicas (p. ej., abscesos subfrénicos que, a través del diafragma, se vacían en los bronquios) (fig. 21-1).

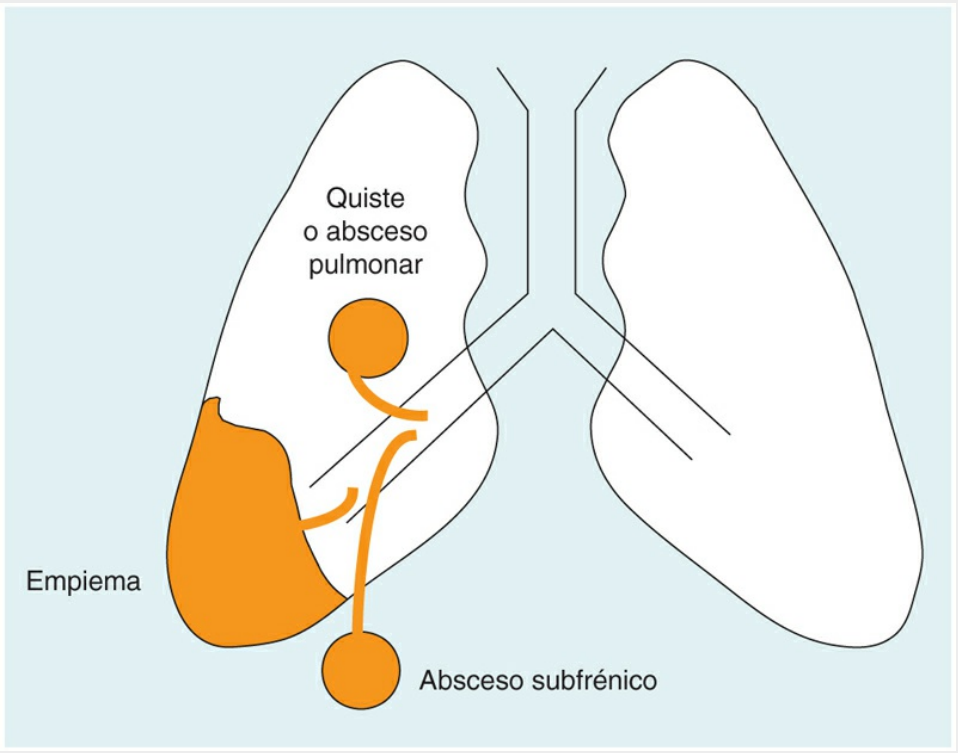


FIGURA 21-1 Origen de la vómica.

Las características del líquido expulsado dependen de su origen: en la hidatidosis es claro como el agua y contiene formaciones semejantes a «hollejos de uvas», que son las vesículas hijas; cuando se trata de abscesos o empiemas, el líquido es purulento.

La vómica, además de poseer significado semiológico, es un mecanismo curativo.

Hemoptisis

Es la expulsión de sangre procedente de las vías respiratorias por la boca. En ocasiones, es difícil distinguirla de la hematemesis (v. cap. 39), aunque algunos datos sugieren el origen respiratorio (color rojo brillante, pH alcalino) o digestivo (color rojo oscuro, pH ácido).

La hemoptisis es expresión de varias anormalidades que permiten el acceso de sangre a las vías aéreas (v. fig. e21-1):

- **Diátesis hemorrágicas.** Son causa de hemorragias de todas las mucosas, entre ellas la de la tráquea y la de los bronquios.

- **Inflamación y/o ulceración de la mucosa traqueobronquial.** Son ejemplos las bronquitis, las bronquiectasias y el cáncer bronquial ulcerado.
- **Lesiones necróticas del pulmón.** En la tuberculosis cavitaria y en el absceso pulmonar, surgen las hemoptisis por la erosión de las paredes de los vasos.
- **Trastornos de la circulación pulmonar.** Son ejemplos la congestión pasiva del pulmón, en la que los vasos de la mucosa están tan ingurgitados que llegan a romperse, y el infarto pulmonar (v. cap. 22).

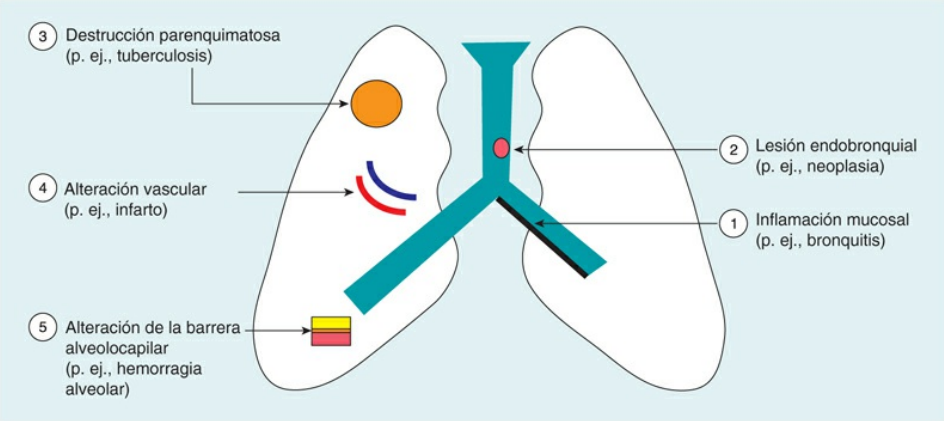


FIGURA E21-1 Origen de la hemoptisis.

Atendiendo a su magnitud, puede ser *leve* (< 20 mL/24 h), *moderada* (20-500 mL/24 h) o *masiva* (> 500 mL/24 h).

Además de su valor semiológico, la hemoptisis masiva puede provocar dos problemas fundamentales: un shock hipovolémico (v. cap. 32) y la inundación del parénquima pulmonar.

Dolor torácico

Las estructuras del aparato respiratorio en las que puede surgir dolor son la mucosa traqueobronquial, la pleura parietal y los vasos.

Dolor de origen traqueobronquial

La mucosa de la tráquea y de los bronquios de gran calibre está dotada de receptores de dolor (nociceptores), que transmiten su información mediante el vago. La estimulación de estos receptores en las inflamaciones agudas o cuando se implanta un cuerpo extraño provoca un dolor en la zona anterosuperior del tórax, localización retroesternal, sordo, de carácter urente, que aumenta con la tos y la respiración profunda.

Dolor de origen pleural

La pleura parietal y diafragmática en la zona periférica recibe inervación de los nervios intercostales, mientras que la pleura diafragmática central está inervada por el nervio frénico. La irritación pleural por afecciones intrínsecas como pleuritis y tumores o del pulmón subyacente (neumonías, infartos, etc.) desencadena un dolor característico. Este dolor es agudo, localizado en la zona de proyección de la lesión sobre la pared torácica o abdominal alta (si la zona irritada es la pleura parietal o la zona periférica de la diafragmática) y «referido» (v. cap. 73) a la base del cuello y el hombro (si la zona afectada es la región central de la pleura diafragmática), aumenta con la respiración profunda y con la tos, circunstancias ambas que suponen el roce de las dos hojas pleurales y la distensión de la parietal, y se alivia descansando sobre el lado afectado, porque de esta forma se reduce la movilidad del hemitórax. Característicamente, al aparecer derrame pleural se modifica la calidad del dolor, que pasa a ser de carácter tensivo y sordo.

Dolor de origen vascular

Es el que refieren los pacientes de hipertensión pulmonar (aguda o crónica). Se localiza en la región precordial, es de carácter sordo y no se modifica con los movimientos respiratorios. En la hipertensión aguda se debe a la estimulación de mecanorreceptores de la arteria principal, mientras que en la forma crónica traduce isquemia (v. cap. 30) del ventrículo derecho.

Acropaquia

Es un signo cuya expresión precoz es un cambio del ángulo del lecho ungueal, que pasa a ser mayor de 180° (fig. 21-2). Posteriormente, se exagera la convexidad de las uñas y se produce un engrosamiento de la última falange por proliferación de los tejidos conjuntivo, elástico y graso; de esta forma, los dedos adquieren el aspecto de «palillos de tambor». Se denomina osteoartropatía hipertrófica (síndrome de Pierre Marie-Bamberger) a la combinación de acropaquias, artralgias e incremento de la actividad del periostio.

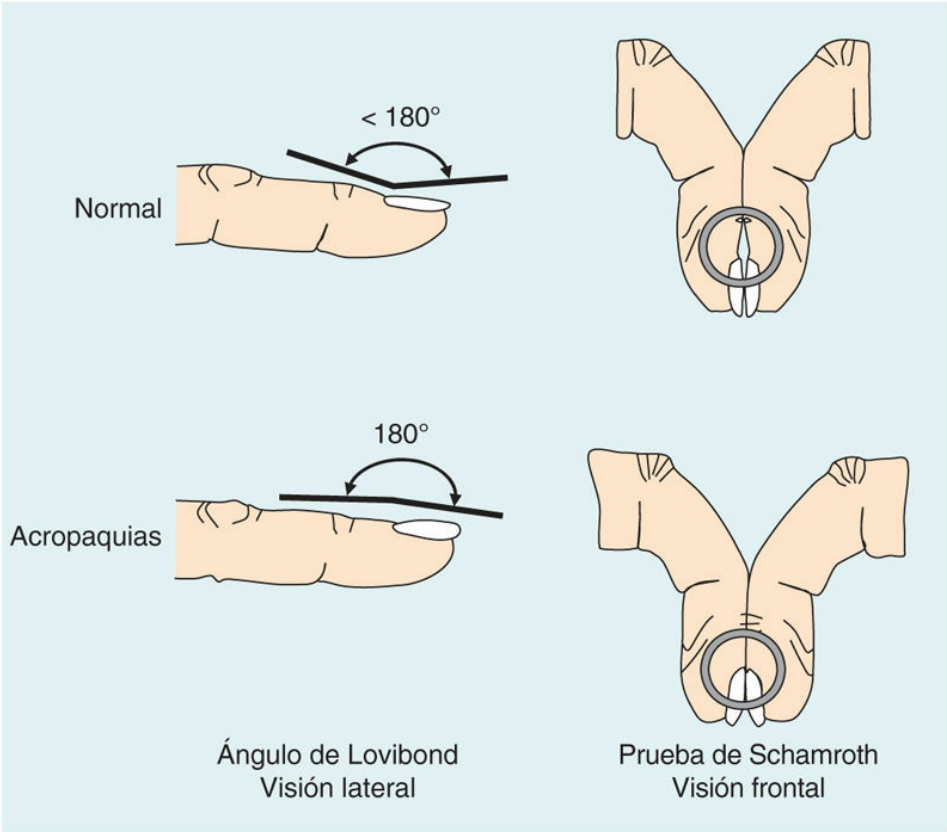


FIGURA 21-2 Acropaquias.

La presencia de acropaquias puede ser congénita —sin significado patológico— o adquirida, principalmente en problemas intrapulmonares crónicos (abscesos, tumores, tuberculosis) y más rara vez en otras entidades (cardiopatías congénitas, cirrosis, enfermedad inflamatoria intestinal crónica, etc.).

En la figura e21-2 se muestran los principales factores que pueden llevar a la aparición de acropaquias.

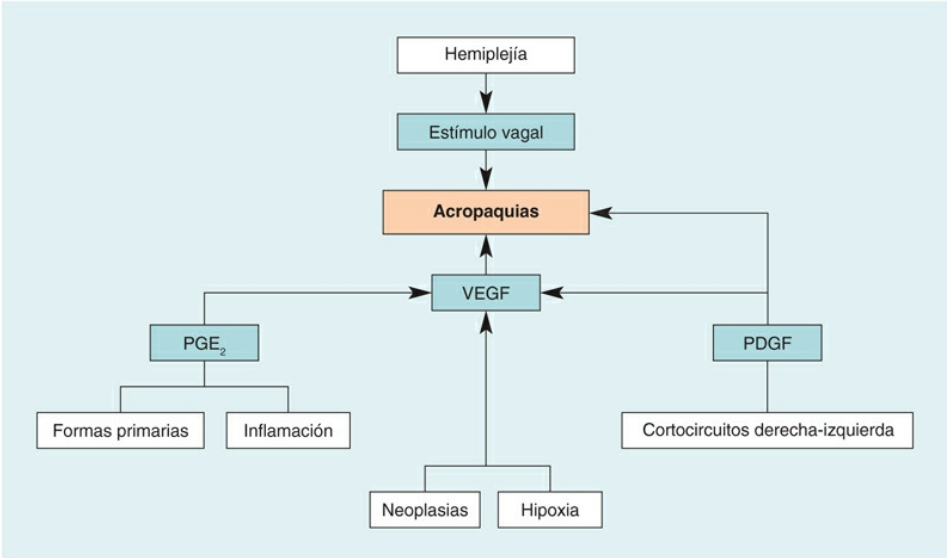


FIGURA E21-2 Patogenia de las acropaquias.

En algunos casos es importante el factor neurogénico, ya que la vagotomía es capaz de disminuir este signo. Sin embargo, en la mayor parte de los casos los estímulos son de tipo químico, como el PDGF *(platelet derived growth factor)* derivado de megacariocitos que no son aclarados por el pulmón por la presencia de cortocircuitos, el *VEGF (vascular endothelial growth factor)* tanto local (inducido por PDGF) como sistémico (en respuesta a la hipoxia o producido por tumores) y la prostaglandina E_2 (en algunas formas primarias en las que se demuestra una deficiencia de proteínas que degradan este eicosanoide o en inflamaciones crónicas).

Exploración del aparato respiratorio

La exploración del pulmón consiste en el examen físico del tórax, al que dedicaremos más atención, y las técnicas complementarias.

Exploración física del tórax

Incluye la inspección, la palpación, la percusión y la auscultación.

Inspección

Además de las alteraciones de la frecuencia y el ritmo, cuyo significado ya conocemos (v. cap. 18), interesa apreciar: *a)* la morfología del tórax (p. ej., tórax «en embudo» o tórax «en tonel»); *b)* la simetría o asimetría estática debida a la retracción de un hemitórax (p. ej., en la atelectasia masiva o paquipleuritis), al abombamiento de un hemitórax (p. ej., en el derrame pleural masivo o en el neumotórax a tensión) o a las alteraciones de la columna vertebral (cifosis o escoliosis), y *c)* la simetría o asimetría dinámica (disminuyendo la movilidad en presencia de deformidad, dolor o enfermedad pulmonar subyacente).

Palpación

Sirve también para apreciar la movilidad torácica, pero su principal objetivo es percibir las vibraciones vocales generadas en la laringe cuando el paciente pronuncia en voz alta palabras resonantes (p. ej., «treinta y tres» o «carretera») que son transmitidas por las vías aéreas y el parénquima pulmonar hasta la pared del tórax. Están aumentadas cuando los alvéolos están consolidados (repletos de líquidos o sólidos, mejores conductores del sonido) (fig. 21-3A) y disminuidas, o abolidas, si los bronquios están obstruidos, el parénquima se halla atrofiado o se interpone una masa aislante sólida, líquida o aérea entre el pulmón y la pared torácica, circunstancias todas ellas que impiden la transmisión (fig. 21-3B).

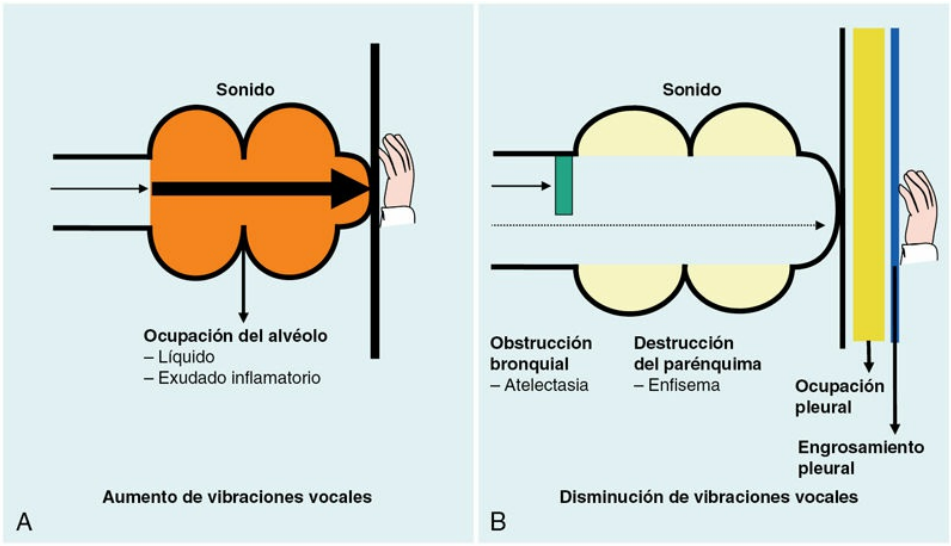


FIGURA 21-3 Modificación de las vibraciones vocales.

También se aprecian por palpación, colocando los dedos en el hueco supraesternal, la situación de la tráquea y, en la región precordial, el latido de la punta del corazón; estos datos son interesantes para descubrir desviaciones del mediastino. También puede palparse enfisema subcutáneo ante la presencia de aire típicamente en fosas supraclaviculares en caso de neumotórax cuantioso.

Percusión

Al percutir sobre el pulmón que, a estos efectos, es una masa de aire alojada en pequeñas celdas (los alvéolos) separadas por septos más o menos tensos, se obtiene un sonido que calificamos de claro pulmonar (fig. 21-4A). Cuando el contenido aéreo del tórax es mayor y, sobre todo, la cámara o las cámaras que lo contienen son de mayor tamaño que los alvéolos (p. ej., enfisema o neumotórax), el sonido es más claro aún, es decir, timpánico (fig. 21-4B), y si ha desaparecido el aire de los alvéolos (p. ej., atelectasia), ha sido reemplazado por líquido (condensación o edema pulmonar) o se interpone una masa de líquido (derrame pleural) o de tejido sólido (paquipleuritis) entre el pulmón y la pared del tórax, será mate (fig. 21-4C).

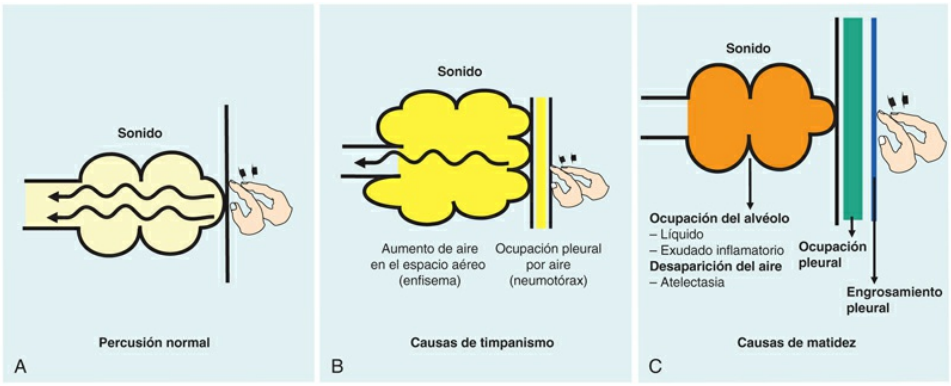


FIGURA 21-4 Percusión torácica.

Auscultación

En condiciones normales es posible escuchar sobre la pared del tórax, mediante el fonendoscopio, dos tipos de ruidos, expresión de la circulación del aire por el árbol traqueobronquial: el ruido respiratorio bronquial y el ruido vesicular (v. fig. e21-3). El *ruido bronquial* tiene dos componentes: inspiratorio y espiratorio, ambos aspirativos, separados por una pausa, siendo dominante el componente espiratorio. Se aprecia sobre la tráquea y, aunque con menos nitidez, en las regiones altas y mediales del tórax, desapareciendo en los campos pulmonares. El *ruido vesicular* (murmullo vesicular) también consta de fases inspiratoria y espiratoria, pero sin pausa entre ellas; las dos son más suaves que en el ruido bronquial, siendo la espiratoria más corta. Es el mismo ruido bronquial, pero «filtrado» por el parénquima pulmonar que impide preferentemente la transmisión de los tonos altos, y atenuado porque al distribuirse las moléculas de gas en un volumen mayor (el de los alvéolos) disminuye su turbulencia. Se percibe sobre la proyección del pulmón en la pared torácica, salvo en las zonas altas y mediales, en las que se oye el ruido bronquial.

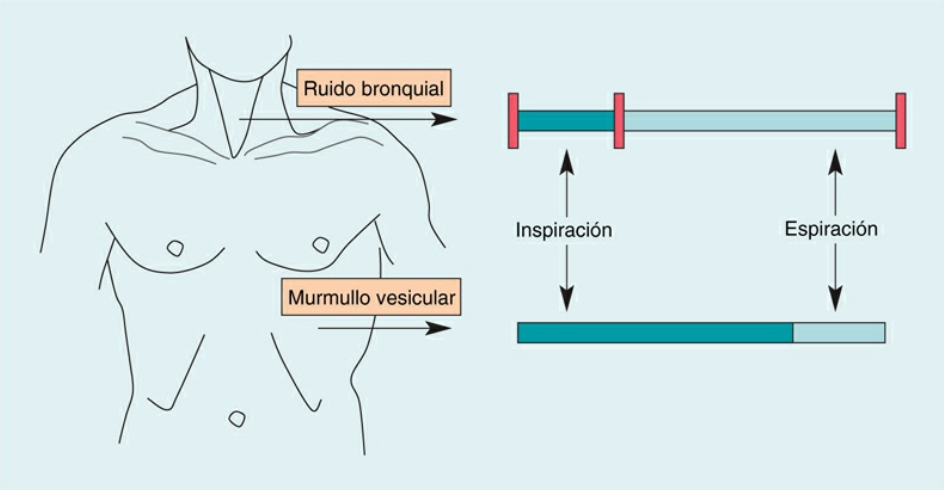


FIGURA E21-3 Ruidos respiratorios normales.

Auscultación anormal

La auscultación del pulmón puede ser anormal por diferentes motivos.

Modificación de los ruidos normales

Las más frecuentes son: *a) disminución* o abolición *del murmullo vesicular,* que sucede cuando el ruido bronquial no llega al parénquima por estar obstruidos los bronquios (p. ej., bronquitis crónica o asma) o si el parénquima está

atrofiado (p. ej., enfisema) y las moléculas de gas se diluyen en los grandes espacios que resultan de la confluencia de alvéolos, y su turbulencia se reduce aún más que en los alvéolos normales; también estará disminuido o anulado el murmullo vesicular si entre el pulmón y la pared torácica se interponen masas de líquido (derrame pleural) o de aire (neumotórax) que impiden la transmisión de sonidos (fig. 21-5); *b)* presencia de ruido bronquial en áreas pulmonares, denominado *soplo bronquial* o pleural, que se traduce en la condensación o el derrame pleural en su zona más alta, que permiten escuchar el paso del aire en los bronquios anexos, y *c)* alargamiento de la fase espiratoria, que aparece en el asma.

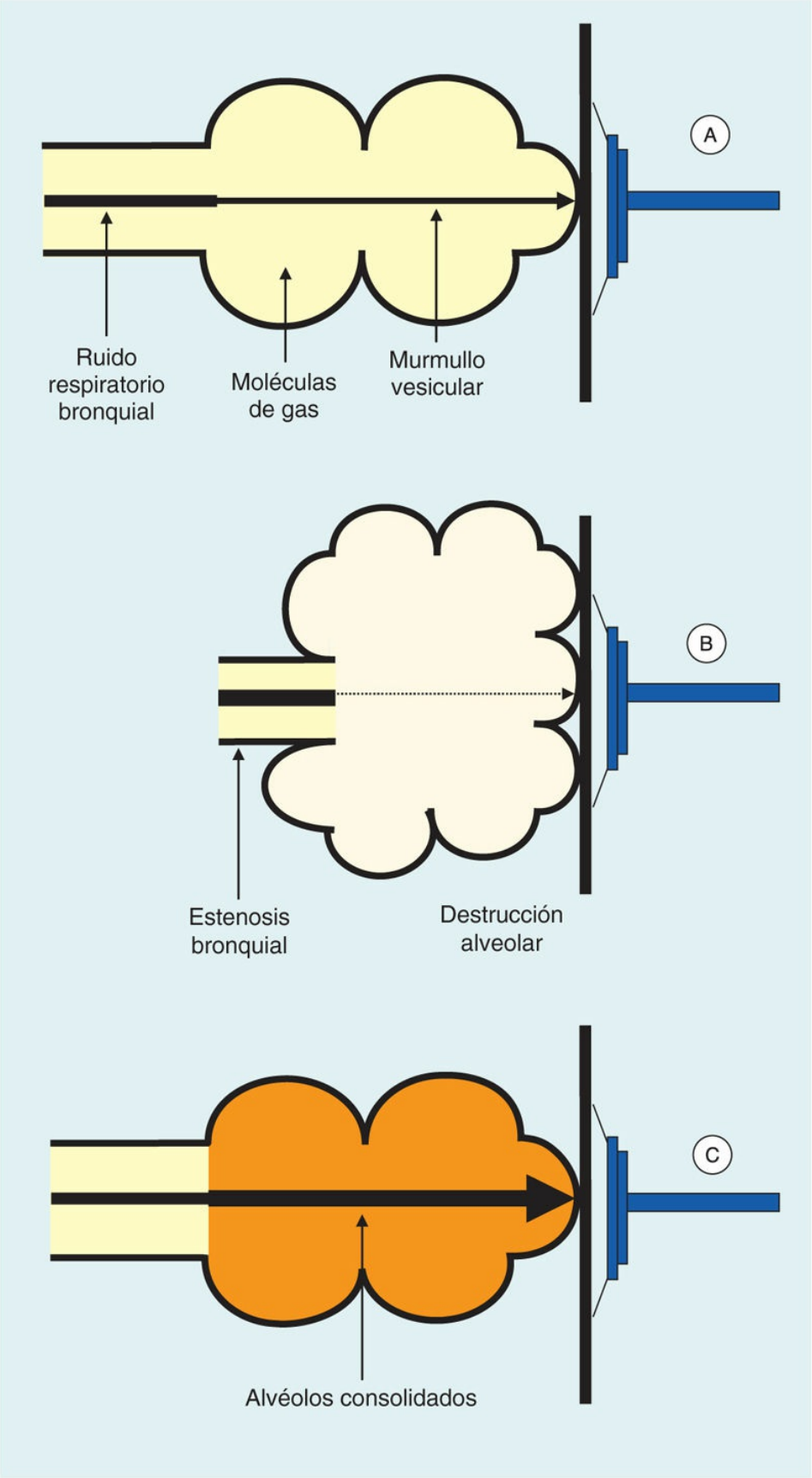


FIGURA 21-5 Modificaciones de los ruidos respiratorios normales. *A,* normal; *B,* disminución del murmullo vesicular y alargamiento espiratorio en el enfisema; *C,* disminución del murmullo vesicular y soplo bronquial en la condensación pulmonar.

Presencia de ruidos añadidos

Pueden proceder del pulmón (estertores) o de la pleura (roce pleural) (v. fig. e21-4). Los estertores pueden ser de dos tipos: continuos o discontinuos. Los estertores continuos son los roncus y las sibilancias, que aparecen preferentemente durante la espiración (lo que es lógico, ya que es la fase de la respiración en la cual el diámetro bronquial es más estrecho) y corresponden a vibraciones de las paredes bronquiales muy próximas, al separarse para dar paso al aire. Los roncus son ruidos de tonos bajos, característicos de las bronquitis, y las sibilancias, ruidos de tono alto, característicos del asma bronquial.

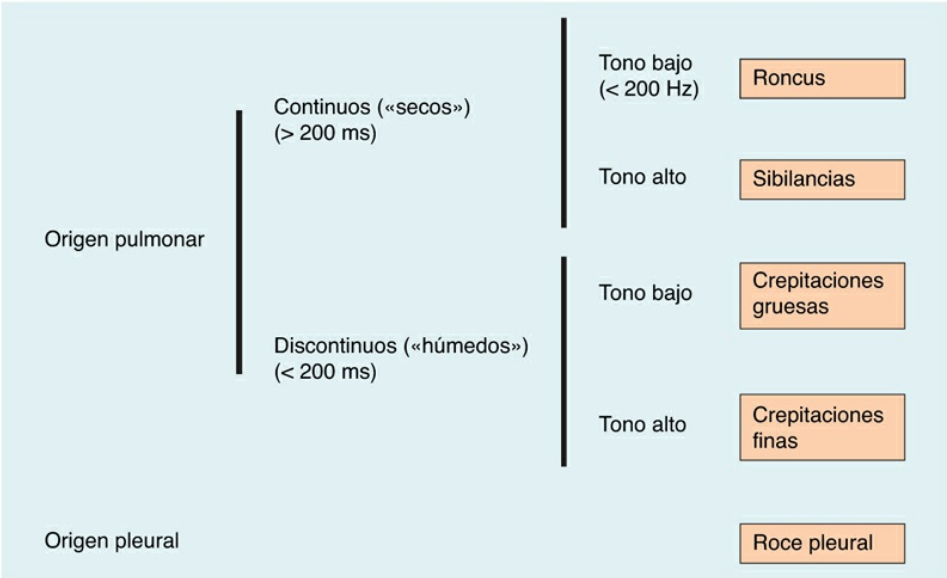


FIGURA E21-4 Ruidos respiratorios añadidos.

Las crepitaciones son ruidos discontinuos que recuerdan al «chisporroteo» de una lumbre o al resultado acústico de pisar nieve. Expresan lesión del intersticio o presencia de líquido en los bronquios (p. ej., bronquiectasias) o los alvéolos (p. ej., edema de pulmón). La explicación tradicional de las crepitaciones, que las atribuye al «burbujeo» de aire en líquido, puede ser válida cuando existe este («gruesa burbuja»), mientras que las que aparecen en los pacientes con lesiones intersticiales, los ruidos anormales, son el resultado de la apertura brusca de bronquios finos, por lo que, al igualarse las presiones de las zonas situadas por encima y por debajo del cierre, se producen pequeñas «explosiones» («pequeña burbuja»).

También son ruidos añadidos los roces o frotes pleurales, comparables al ruido provocado al frotar dos trozos de cuero, que resultan del desplazamiento de las dos hojas pleurales cuando, como sucede en las pleuritis secas, están cubiertas por un exudado rico en fibrina.

Auscultación de la voz

Los tres datos característicos son la *broncofonía* (posibilidad de escuchar la voz

auscultando el tórax), la *pectoriloquia áfona* (percepción de la voz cuchicheada) y la *egofonía* (timbre de la voz similar al balido de una cabra; del griego *aix [aigós]* «cabra»). Estos datos sugieren la presencia de condensación o derrame pleural, que facilitan la transmisión de tonos altos.

Exploraciones complementarias

La exploración funcional y el examen del esputo han sido considerados previamente. Otras exploraciones complementarias se detallan a continuación.

Radiografía

Sigue ocupando un lugar destacado en la exploración pulmonar porque permite descubrir la mayor parte de las lesiones anatómicas. Debe ser leída de forma sistemática (v. anexo).

En las radiografías convencionales, la imagen corresponde al conjunto de las estructuras torácicas (obtenidas en diferentes proyecciones: posteroanterior, en hiperlordosis, en espiración forzada, oblicuas, en decúbito lateral) y, en las tomografías, a «cortes» frontales a diferentes distancias del plano posterior del tórax.

Tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM)

Como la radiografía, son técnicas para el diagnóstico por imagen. El uso de nuevos métodos de contraste y otros refinamientos ha aumentado la resolución de estas técnicas.

Ecografía torácica

En los últimos años se ha comprobado la utilidad de esta técnica incruenta en la evaluación de alteraciones pleurales, parenquimatosas y masas pulmonares.

Broncoscopia y técnicas asociadas

La broncoscopia consiste en introducir en los bronquios un instrumento óptico —en la actualidad, fibrobroncoscopio— para comprobar su morfología y, si interesa, obtener exudados mediante aspiración o cepillado y fragmentos de tejido para biopsia. También es posible instilar un medio de contraste para representar radiológicamente los bronquios (broncografía) o suero salino para «arrastrar» y, posteriormente, analizar el contenido de los alvéolos (lavado broncoalveolar).

Punción percutánea mediante videotoracoscopia o por toracotomía

Esta técnica se utiliza para obtener biopsias pulmonares o pleurales.

Autoevaluación

Preguntas

1. Los receptores mielínicos que desencadenan la tos son estimulados por:
    a) Humo del tabaco
    b) Bradicinina
    c) Capsaicina
    d) Ácidos
    e) Todos los anteriores
2. La tos crónica (duración mayor de 8 semanas) es característica de:
    a) Infiltración eosinofílica bronquial
    b) Reflujo gastroesofágico
    c) Goteo retronasal
    d) Todas las anteriores
    e) Ninguna de las anteriores
3. La presencia de una gran cantidad de exudado mucoso sugiere:
    a) Edema agudo de pulmón
    b) Asma
    c) Hemosiderosis pulmonar
    d) Bronquiectasias
    e) Carcinoma broncoalveolar
4. Las espirales de Curschmann en el esputo son características de:
    a) Edema agudo de pulmón
    b) Asma
    c) Hemosiderosis pulmonar
    d) Bronquiectasias
    e) Infección por anaerobios
5. No cursan con dolor torácico las lesiones que afectan a:
    a) Mucosa del árbol traqueobronquial
    b) Parénquima pulmonar
    c) Pleura
    d) Vasos pulmonares
    e) Vasos coronarios
6. No se ha implicado en la aparición de acropaquias a:
    a) VEGF
    b) PDGF
    c) Prostaglandina E_2
    d) Capsaicina
    e) Todas las anteriores sustancias han sido implicadas
7. Las vibraciones vocales detectadas mediante palpación están aumentadas en:
    a) Enfisema
    b) Neumotórax
    c) Derrame pleural

d) Condensación
e) Paquipleuritis

8. Se asocia a timpanismo:
   a) Paquipleuritis
   b) Neumotórax
   c) Derrame pleural
   d) Todos los anteriores
   e) Ninguno de los anteriores
9. ¿Cuál de los siguientes ruidos pulmonares añadidos es continuo y de tono alto?
   a) Roncus
   b) Sibilancias
   c) Crepitaciones finas
   d) Crepitaciones gruesas
   e) Roce pleural
10. La broncofonía y la pectoriloquia son características de:
   a) Enfisema
   b) Neumotórax
   c) Condensación
   d) Paquipleuritis
   e) Asma

Respuestas

1. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: los estímulos son captados por tres tipos de receptores: rápidamente adaptativos (RAR), lentamente adaptativos (SAR) y fibras C amielínicas. Los receptores mielínicos están estimulados principalmente por agentes mecánicos (p. ej., humo del tabaco), mientras que los amielínicos lo son por sustancias químicas como bradicinina, capsaicina o ácidos.

2. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: la tos crónica (> 8 semanas) habitualmente corresponde a rinitis/sinusitis, reflujo gastroesofágico o inflamación eosinofílica de la vía aérea.

3. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: la presencia de expectoración mucosa, de aspecto blanquecino, se observa en las inflamaciones agudas del árbol traqueobronquial y, si tiene lugar en grandes cantidades, en el carcinoma broncoalveolar.

4. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: las espirales de Curschmann son filamentos de moco arrollados en espiral presentes en los esputos muy espesos (p. ej., los de los asmáticos), que reproducen el «molde bronquial». Los tapones de Dietrich son pequeños fragmentos constituidos por restos de tejidos necrosados, agujas de ácidos grasos y gran número de bacterias, que se observan en algunos esputos purulentos.

5. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: todas las estructuras mencionadas, excepto el parénquima pulmonar, poseen nociceptores y, por lo tanto, pueden manifestarse con dolor torácico.

6. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: en la mayor parte de los casos de acropaquias, los estímulos son de tipo químico, como el PDGF *(platelet derived growth factor)* derivado de megacariocitos que no son aclarados por el pulmón por la presencia de cortocircuitos, el VEGF *(vascular endothelial growth factor)* tanto local (inducido por PDGF) como sistémico (en respuesta a la hipoxia o producido por tumores) y la prostaglandina E_2 (en algunas formas primarias en las que se demuestra una deficiencia de proteínas que degradan este eicosanoide o en inflamaciones crónicas).

7. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: las vibraciones vocales están aumentadas cuando los alvéolos están consolidados (repletos de líquidos o sólidos, mejores conductores del sonido) y disminuidas, o abolidas, si los bronquios están obstruidos, el parénquima se halla atrofiado o se interpone una masa aislante sólida, líquida o aérea entre el pulmón y la pared torácica, circunstancias todas ellas que impiden la transmisión.

8. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: cuando el contenido aéreo del tórax es mayor y, sobre todo, la cámara o las cámaras que lo contienen son de mayor tamaño que los alvéolos (p. ej., enfisema o neumotórax), el sonido es más claro aún, es decir, timpánico, y si ha desaparecido el aire de los alvéolos (p. ej., atelectasia), ha sido reemplazado por líquido (condensación o edema pulmonar) o se interpone una masa de líquido (derrame pleural) o de tejido sólido

(paquipleuritis) entre el pulmón y la pared del tórax, será mate.

9. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: los estertores (ruidos accesorios de origen pulmonar) continuos son los roncus y las sibilancias, que aparecen preferentemente durante la espiración (lo que es lógico, ya que es la fase de la respiración en la cual el diámetro bronquial es más estrecho) y corresponden a vibraciones de las paredes bronquiales, muy próximas, al separarse para dar paso al aire. Los roncus son ruidos de tonos bajos, característicos de las bronquitis, y las sibilancias, ruidos de tono alto, característicos del asma bronquial.

10. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: los tres datos característicos de la auscultación de la voz son la broncofonía (posibilidad de escuchar la voz auscultando el tórax), la pectoriloquia áfona (percepción de la voz cuchicheada) y la egofonía (timbre de la voz similar al balido de una cabra; del griego *aix [aigós]* «cabra»). Estos datos sugieren la presencia de condensación o derrame pleural, que facilitan la transmisión de tonos altos.

CAPÍTULO 22

Fisiopatología de la circulación pulmonar

Las alteraciones de la circulación pulmonar incluyen el desequilibrio de la relación ventilación/perfusión, estudiado en el capítulo 19, y varios trastornos que serán considerados en este capítulo: la hipertensión pulmonar, los trastornos del contenido líquido en el pulmón —edema pulmonar y congestión pasiva— y el embolismo pulmonar, consecuencia patológica de la función de filtro de la circulación pulmonar.

Recuerdo anatómico y fisiológico

El aparato respiratorio está irrigado por dos sistemas, la circulación bronquial y la circulación pulmonar.

La *circulación bronquial* se origina de la aorta o de las arterias intercostales y aporta sangre a todas las estructuras pulmonares, excepto al parénquima pulmonar, incluyendo el árbol bronquial, la pleura visceral, los nervios y los vasos linfáticos. El drenaje venoso es muy variable, aunque se produce por dos sistemas, a través de la vena ácigos hacia la vena cava y mediante anastomosis con la circulación pulmonar. Además de su papel nutritivo, la circulación bronquial juega un papel importante en el acondicionamiento del aire inspirado.

La *circulación pulmonar* es la que tiene lugar a través de la arteria pulmonar y sus ramas, los capilares perialveolares y las venas pulmonares que desembocan en la aurícula izquierda. Sus funciones son las siguientes: *a)* conduce la sangre para que se ponga en contacto con el aire alveolar y se produzca el intercambio gaseoso; *b)* sirve de filtro para retener elementos extraños que viajan por la sangre, incluyendo agregados celulares normales o patológicos (neoplásicos o parasitarios); *c)* modifica las concentraciones de diversas sustancias (v. cap. 23), y *d)* aporta sangre para la nutrición de los conductos alveolares y de los alvéolos.

La circulación pulmonar presenta importantes diferencias con la circulación sistémica debido principalmente a factores estructurales. Así, los vasos pulmonares poseen una menor cantidad de fibras musculares y una escasa inervación autonómica, distribuyéndose en una gran cantidad de capilares. Estas características estructurales condicionan tres propiedades esenciales de la circulación pulmonar: *a)* su capacidad de *distensión,* que permite acomodar gran cantidad de flujo sin grandes variaciones de presión; *b)* la *facilidad para la compresión,* que explica los efectos de la gravedad o del volumen pulmonar sobre los vasos, y *c)* la capacidad de *reclutamiento vascular* en condiciones de sobrecarga. Debido a estas propiedades, las resistencias de la circulación pulmonar son bajas y, además, se distribuyen entre todos los elementos del sistema (1/3 en las arterias, 1/3 en los capilares y 1/3 en las venas) frente a la circulación sistémica, en la que el 70% de la resistencia radica en las arteriolas. Teniendo en cuenta que el gasto del ventrículo derecho es idéntico al del izquierdo al ser un sistema cerrado, las presiones en la circulación pulmonar son menores que las sistémicas (tabla 22-1).

Tabla 22-1

Características hemodinámicas de la circulación pulmonar y la sistémica

	Circulación pulmonar	Circulación sistémica
Presión arterial (sistólica/diastólica)	24/8 mmHg	120/80 mmHg

Presión arterial media	14 mmHg	90 mmHg
Flujo	5 L/min	5 L/min
Resistencia	1,5 mmHg/L/min	18,2 mmHg/L/min

Como en todos los sistemas tubulares por los que circula un fluido, la presión en la arteria pulmonar depende del flujo de sangre y de las resistencias. Además, influye la presión en la aurícula izquierda, puesto que en este sistema las elevaciones de la presión en la aurícula y en las venas pulmonares se transmiten retrógradamente a través de los capilares hasta el territorio arterial. Por ello, la presión en la arteria pulmonar es:

$$\text{Presión en arteria pulmonar} = \text{presión en aurícula izquierda} + (\text{flujo pulmonar} \times \text{resistencias pulmonares})$$

La regulación de la circulación pulmonar depende de dos tipos de factores: pasivos (gravedad, volúmenes pulmonares) y activos (respuesta a gases o a sustancias vasoactivas):

Respuestas pasivas. El volumen de la caja torácica influye en la circulación pulmonar de forma diferente si se consideran los vasos intraalveolares o los extraalveolares. Cuando los pulmones están insuflados, los vasos extraalveolares se dilatan por el descenso de la presión en el intersticio que los circunda y se estrechan los perialveolares por estar aumentada la presión dentro de los alvéolos. Por el contrario, cuando los pulmones están semivacíos se comprimen los vasos extraalveolares y se dilatan los perialveolares. Globalmente, las resistencias vasculares pulmonares están elevadas cuando el volumen de los pulmones es alto o bajo, alcanzando su valor inferior cuando el contenido aéreo corresponde a la capacidad funcional residual (fig. 22-1). Por otro lado, bajo la influencia de la gravedad, la sangre se desplaza a las zonas declives y, por ello, el flujo es mayor en las bases que en las regiones altas de los pulmones.

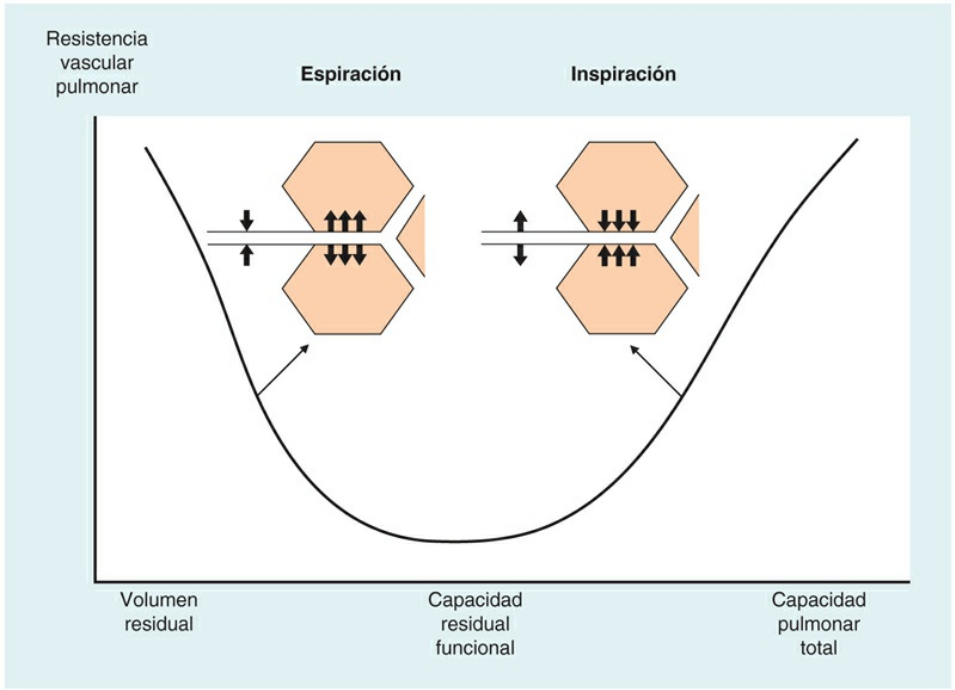


FIGURA 22-1 Efecto del volumen pulmonar sobre la resistencia vascular pulmonar.

Respuestas activas. Una respuesta importante de los vasos pulmonares es la vasoconstricción hipóxica, ya descrita en el capítulo 17. Entre los agentes neurohumorales que provocan respuestas activas de los vasos pulmonares, destacaremos el efecto vasoconstrictor de la estimulación α-agonista, la histamina, la serotonina, el tromboxano B_2, la acidosis y la hipercapnia frente al efecto vasodilatador de la acetilcolina y la prostaciclina.

Exploración

Las principales pruebas para el estudio de la circulación pulmonar son las siguientes:

- *Radiología simple de tórax.* Informa globalmente de las variaciones de tamaño de las arterias pulmonares, la silueta cardíaca y los campos pulmonares.
- *Electrocardiograma y ecocardiograma.* Permiten evaluar la existencia de afectación de las cavidades cardíacas (v. cap. 26).
- *Angiografía pulmonar y gammagrafía de perfusión.* Se utilizan en la evaluación de la integridad de la circulación pulmonar.
- *Cateterismo pulmonar convencional o mediante catéter de Swan-Ganz.* Permiten la medida de las presiones en todos los segmentos de la circulación pulmonar. Además de las presiones dinámicas, puede medirse la «presión de enclavamiento» cuando desaparece el flujo pulmonar, que traduce la presión en aurícula izquierda.

Hipertensión pulmonar

Se denomina hipertensión pulmonar a la elevación de la presión en la arteria pulmonar superior a 25 mmHg.

Mecanismos y causas

Teniendo en cuenta los factores de los que depende la presión en la arteria pulmonar, la hipertensión pulmonar se podrá establecer por los mecanismos que se detallan a continuación (fig. 22-2).

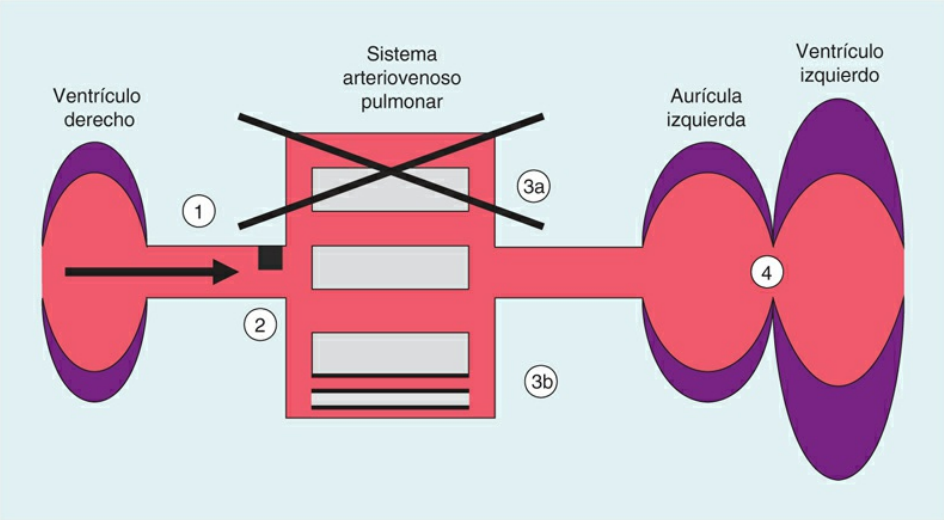


FIGURA 22-2 Mecanismos de hipertensión pulmonar. *1,* aumento del flujo; *2,* embolismo múltiple; *3a,* aumento de resistencias por reducción del lecho vascular; *3b,* vasoconstricción; *4,* aumento de la presión en aurícula izquierda.

Aumento del flujo. El flujo sanguíneo pulmonar aumenta siempre que lo hace el gasto cardíaco (p. ej., anemia, hipertiroidismo, etc.) y, especialmente, en las comunicaciones anormales con cortocircuito izquierda-derecha (p. ej., en las comunicaciones interauricular e interventricular). En estas situaciones, el flujo corresponde a la circulación venosa sistémica más la sangre procedente de cavidades izquierdas.

De cualquier forma, al ser los vasos pulmonares muy distensibles, tiene que aumentar mucho el flujo y mantenerse esta situación durante mucho tiempo para que se eleve la presión.

Aumento de las resistencias. Puede desarrollarse por varios mecanismos:

- *Obstrucción de las arterias pulmonares.* El mecanismo más habitual es la embolización repetida que dificulta la circulación pulmonar.

- *Reducción del lecho vascular del pulmón.* Significa que todo el gasto del ventrículo izquierdo ha de circular por los vasos que se conservan intactos y que las resistencias que estos oponen son relativamente altas. Se reduce el lecho vascular: *a)* tras resecciones pulmonares importantes; *b)* en el enfisema —porque junto a los tabiques interalveolares desaparecen los capilares que discurren por ellos—, y *c)* en las enfermedades intersticiales en las que la proliferación de tejido conjuntivo engloba y oblitera los pequeños vasos. Además, existen otros factores (genéticos, fármacos, virus, parásitos y colagenosis) que pueden llevar a esta situación (v. más adelante).
- *Vasoconstricción.* Las arterias se constriñen activamente cuando en la hipoventilación alveolar (p. ej., en las broncopatías obstructivas) actúa el reflejo alveoloarteriolar; este efecto es potenciado por la hipoxia, la hipercapnia y la acidosis. También tiene lugar una vasoconstricción pulmonar refleja, o inducida por factores humorales vasoactivos, en algunos casos de congestión pulmonar pasiva, por ejemplo, por estenosis mitral, y en el embolismo pulmonar agudo (v. más adelante).

Elevación de la presión en la aurícula izquierda. Actúa de esta forma la estenosis mitral (v. cap. 27), así como todas las causas de insuficiencia contráctil y/o de disminución de la distensibilidad del ventrículo izquierdo (v. cap. 33).

En el año 2013 se publicó la última clasificación de los tipos de hipertensión pulmonar, que presenta una correlación con los mecanismos patogénicos descritos (v. tabla e22-1).

Tabla e22-1

Correlación clasificación de Niza (2013)/mecanismo patogénico

Grupo	Mecanismo patogénico
1. Hipertensión arterial pulmonar Hereditaria/idiopática (BMPR2*, ALK-1, ENG) Enfermedad venooclusiva (EIF2AK4) Tóxica (anorexígenos) Colagenosis (esclerodermia) Hipertensión portal Virus (VIH, VHB) Parásitos (esquistosomas)	Amputación del lecho vascular
2. Secundaria a cardiopatía izquierda	Aumento de presión en aurícula izquierda
3. Secundaria a enfermedad pulmonar o hipoxia	Vasoconstricción
4. Secundaria a tromboembolismo crónico	Embolismo múltiple
5. Miscelánea	

ALK-1, *activin receptor-like kinase 1;* BMPR2, *bone morphogenetic protein receptor type 2;* ENG, endoglina; EIF2AK4, *eukaryotic translation initiation factor 2 alpha kinase 4.*

* Mutación más frecuente en casos hereditarios e idiopáticos.

Consecuencias y manifestaciones

La elevación de la presión en la arteria pulmonar repercute sobre ella misma y sobre el ventrículo derecho.

La consecuencia inicial de la hipertensión arterial sobre la *arteria pulmonar* es su dilatación y, si es persistente, proliferan las fibras musculares y elásticas en las ramas de calibre medio y la íntima en las arteriolas. Cuando se han establecido estos cambios parietales, la hipertensión pulmonar es irreversible. Las dos principales manifestaciones clínicas, que se producen en casos evolucionados, son la disnea y el dolor torácico de tipo vascular (v. cap. 21). Probablemente, la disnea radica en la estimulación de fibras C en los vasos pulmonares.

El *ventrículo derecho* experimenta una sobrecarga de presión, ya que debe aumentar la energía que debe desarrollar para vaciarse. Este ventrículo, a diferencia del izquierdo, por su configuración y por la delgadez de su pared está diseñado para generar flujo, pero no presión, por lo que soporta mal este tipo de sobrecarga. Si es desbordada la capacidad de adaptarse a la nueva situación se hace insuficiente. Debemos indicar en este momento que la sobrecarga y la subsiguiente insuficiencia ventricular derecha se denominan *cor pulmonale* si la hipertensión obedece a lesiones o trastornos funcionales del pulmón. Las manifestaciones clínicas de la insuficiencia cardíaca derecha se indican en el capítulo 33.

Exámenes complementarios

Radiografía simple de tórax

Independientemente del mecanismo de producción, la hipertensión pulmonar se manifiesta por la dilatación de la arteria pulmonar y el crecimiento del ventrículo derecho. La dilatación de la arteria pulmonar y sus ramas se manifiesta por un aumento del segundo arco de la silueta cardíaca y por la prominencia de las sombras hiliares.

Por otro lado, en la hipertensión precapilar (debida al aumento de resistencias pulmonares) se produce una atenuación de las imágenes de los vasos periféricos, mientras que en la hipertensión poscapilar (por elevación de la presión en cavidades izquierdas) se produce un aumento de la trama vascular con redistribución del flujo hacia los lóbulos superiores.

Electrocardiograma y ecocardiograma

En ambas pruebas aparecen datos correspondientes al crecimiento del ventrículo derecho.

Angiografía pulmonar y gammagrafía de perfusión

Son útiles en la evaluación del mecanismo causal.

Cateterismo pulmonar convencional o mediante catéter de Swan-Ganz

Permite constatar la presencia de hipertensión arterial pulmonar, así como diferenciar entre las formas pre- y poscapilares, atendiendo a la presión «de enclavamiento» (que estará elevada en las formas poscapilares y normal en las precapilares).

Edema de pulmón

Es un trastorno agudo en el que se acumula líquido en el intersticio del pulmón y en los alvéolos. En esta definición debe hacerse énfasis en la doble localización del líquido —alvéolo e intersticio— que permite la diferenciación con la neumonía, en la que la acumulación de líquido predomina en el alvéolo. Por otro lado, la presencia de líquido en la región alveolar condiciona algunas diferencias con edemas de otra localización (v. cap. 68) en los que solo está afectada la región intersticial.

Mecanismos y causas

Antes de analizarlos, vamos a repasar la dinámica del agua pulmonar que, básicamente, es como la de otros órganos, de tal forma que esta introducción es válida para todos los tipos de edema.

Los factores que rigen el paso de líquido desde los vasos al intersticio pulmonar están contemplados en esta ecuación (equilibrio de Starling):

$$Q = K(P_c - P_{int}) - \sigma(\pi_c - \pi_{int})$$

En ella, Q es el flujo desde los capilares al intersticio; K, un coeficiente de filtración que expresa la permeabilidad de la pared capilar para los líquidos; P_c y P_{int} corresponden a la presión hidrostática en los capilares y en el intersticio, respectivamente; σ, un coeficiente que es índice de la eficacia de la pared capilar para impedir el paso de proteínas y que en condiciones normales es 1, lo que significa que la pared es totalmente impermeable, y en situaciones patológicas inferior a 1 hasta alcanzar el valor de 0 cuando puede ser atravesada por las proteínas sin dificultad; mientras que π_c y π_{int} corresponden a la presión oncótica en los capilares y en el espacio intersticial, respectivamente.

Aunque la fórmula parece muy compleja, en realidad no lo es tanto, ya que, además de los coeficientes K y σ, solo figuran en ella dos pares de diferencias de presiones, el de las hidrostáticas que promueve el paso de líquido y el de las oncóticas que lo frena (fig. 22-3). El líquido es removido del intersticio por los linfáticos, que son la principal garantía para evitar su acumulación excesiva. Otros mecanismos defensivos son la «dilución» del espacio intersticial (disminución de π_{int}) y el aumento de la presión hidrostática intersticial, fenómenos debidos al paso de agua al intersticio.

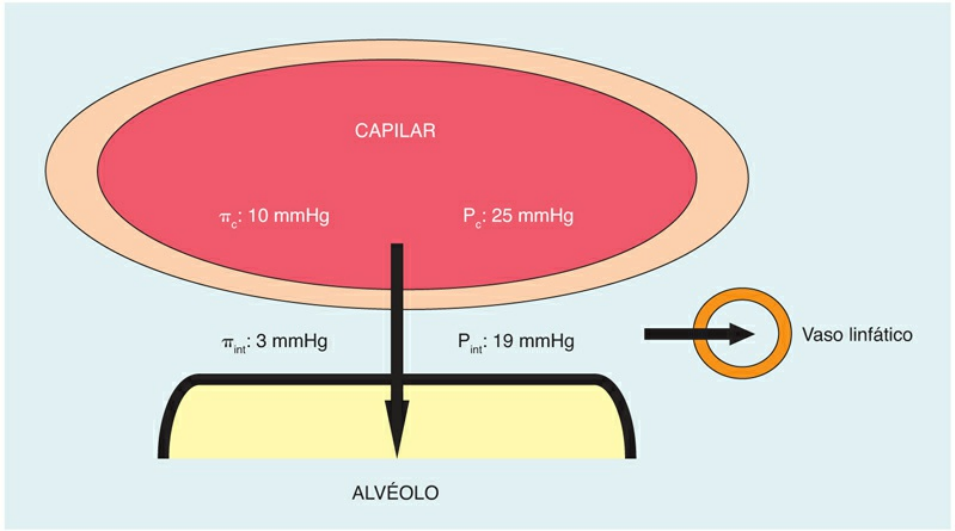


FIGURA 22-3 Presiones en el espacio alveolointersticial. P_c y P_{int} son la presión hidrostática en los capilares y en el intersticio, respectivamente; mientras que π_c y π_{int} son la presión oncótica en los capilares y en el espacio intersticial.

Teniendo en cuenta estos datos, los mecanismos capaces de provocar una acumulación de líquido en el intersticio pulmonar son los que se detallan a continuación.

Aumento de la presión hidrostática en los capilares (edema cardiogénico). Tiene lugar en la estenosis mitral y en todas las circunstancias en las que el ventrículo izquierdo es insuficiente o poco distensible (es decir, las mismas causas de la hipertensión pulmonar pasiva). La dificultad de tránsito aumenta el volumen de sangre almacenado en los vasos pulmonares y, por lo tanto, la presión hidrostática.

Una causa rara de este mecanismo son las lesiones graves del sistema nervioso central (edema neurogénico) —por ejemplo, por traumatismos craneales que, mediante una intensa estimulación simpático-adrenal y la vasoconstricción sistémica subsiguiente, desplazan sangre a la circulación pulmonar—. Teniendo en cuenta que en la circulación pulmonar es prominente la venoconstricción, aparece congestión pasiva de los capilares, lo que, junto con la repleción de los vasos pulmonares, justifica la elevación de la presión capilar.

Aumento de la permeabilidad capilar (edema pulmonar no cardiogénico o síndrome de distrés respiratorio del adulto). El fenómeno básico es la lesión de una o ambas capas celulares constituyentes de la barrera alveolocapilar (endotelio o epitelio) debido a lesión directa pulmonar (p. ej., neumonía o aspiración de contenido gástrico) o por afectación sistémica (p. ej., sepsis [v. cap. 32] o traumatismos graves con shock).

Realmente esta situación es un proceso inflamatorio difuso, y los factores

responsables son los mediadores de la inflamación (v. cap. 10). Aparentemente las principales células inflamatorias implicadas son los neutrófilos, aunque existe controversia sobre su papel directo.

Disminución de la presión oncótica de la sangre. Suele actuar, más que como mecanismo principal, como favorecedor del edema iniciado por otros mecanismos en las hipoproteinemias (v. cap. 65).

Disminución de la presión intersticial. Probablemente, es el mecanismo responsable del edema que surge cuando se vacía rápidamente un derrame pleural o un neumotórax.

Insuficiencia linfática. Es poco frecuente que el edema pulmonar sea atribuible a la incapacidad absoluta de los linfáticos para retirar líquido del intersticio, aunque puede suceder en la linfangitis carcinomatosa. Sin embargo, es un factor favorecedor en el resto de las causas, de tal forma que el edema no se establece hasta que no se desborda la capacidad del drenaje linfático para mantener el intersticio pulmonar relativamente «seco».

Consecuencias y manifestaciones

Las manifestaciones clínicas derivan de la acumulación de líquido en los diferentes espacios del parénquima pulmonar (fig. 22-4). Inicialmente, el líquido extravasado se localiza principalmente en los espacios en los que están situados los vasos y bronquios de pequeño calibre, a los que se desplaza desde los septos interalveolares siguiendo diferencias de presión; en estos espacios residen también los linfáticos que lo reabsorben. Cuando la presión en el intersticio es suficientemente alta, el líquido irrumpe en los alvéolos, probablemente a través de lesiones de su pared.

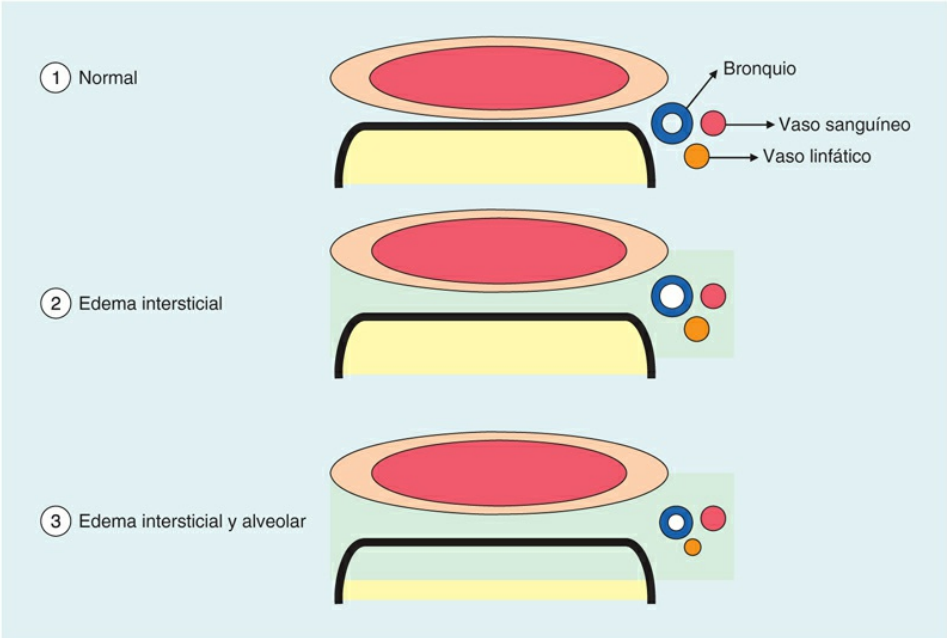


FIGURA 22-4 Fases del desarrollo del edema pulmonar.

Las *consecuencias fisiopatológicas* de estos fenómenos son múltiples:

- *Mecanismo restrictivo.* El parénquima pulmonar es rígido, ya que su intersticio está inundado de líquido y porque el edema alveolar inactiva al surfactante. Además, en el síndrome de distrés respiratorio del adulto, existe una disminución de la síntesis de este componente.
- *Mecanismo obstructivo.* Se produce por un mecanismo directo, ya que el líquido del intersticio comprime los pequeños bronquios. Además, en el edema cardiogénico la congestión pasiva se transmite desde la circulación pulmonar a la bronquial a través de las anastomosis y, por tanto, se edematiza la mucosa bronquial, lo que contribuye a la estenosis, tanto directa como indirectamente, al inducir broncoconstricción.
- *Trastorno de la difusión.* El aumento de espesor de la membrana alveolocapilar altera la difusión de gases.
- *Alteración de la relación ventilación/perfusión.* Este mecanismo, probablemente el más importante, se desarrolla porque la compresión de vasos y bronquios por el líquido no reduce la perfusión y la ventilación de forma paralela y, sobre todo, porque los alvéolos repletos de líquido no son ventilados, pero sí perfundidos.

Las manifestaciones clínicas son la expresión de los trastornos funcionales descritos y la presencia de líquido en exceso en el pulmón.

La *disnea* es atribuible al aumento del trabajo respiratorio y a la estimulación de los receptores J en el intersticio; esto justifica que la respiración sea rápida y superficial, lo que supone un «bombeo» del intersticio que facilita la reabsorción del líquido por los linfáticos.

La *tos* es consecuencia de la irritación de la mucosa bronquial por la congestión pasiva y por el líquido del edema. Este líquido puede ser expectorado, lo que da lugar al característico esputo seroso (burbujeante y rojizo).

En la auscultación se detectan todos los tipos de estertores: *roncus* y *sibilancias* por la estenosis bronquial, y *crepitaciones* tanto por la mezcla del aire con el líquido de los bronquíolos y alvéolos como por la apertura brusca de bronquíolos ocluidos (v. cap. 21).

Exámenes complementarios

Debido a la insuficiencia respiratoria, son evidentes las manifestaciones de la *hipoxemia* y eventualmente las de la *hipercapnia.* La exploración funcional podría demostrar el trastorno de la función, pero por ser una situación de emergencia no procede realizarla.

Los *datos radiológicos* comunes a todos los tipos de edema pulmonar son los siguientes: refuerzo de la trama intersticial, porque resaltan las imágenes broncovasculares, ya que los bronquios y los vasos están rodeados por un «manguito» de líquido; las imágenes lineales horizontales de las bases conocidas como líneas B de Kerley, que son expresión del edema intersticial, y, lo más característico, las sombras «algodonosas», que son la representación radiológica de los alvéolos ocupados por líquido.

En la *ecografía torácica* también pueden objetivarse las líneas B de Kerley.

Diferencias entre los tipos principales de edema de pulmón

Los dos tipos patogénicos de edema pulmonar más frecuentes, el cardiogénico y el debido al aumento de la permeabilidad, ofrecen rasgos diferenciales característicos cuyo fundamento es el mecanismo desencadenante de cada uno (tabla 22-2).

Tabla 22-2

Diferencias entre los principales tipos de edema pulmonar

	Edema cardiogénico	Edema por aumento de la permeabilidad
Tipo de líquido	Trasudado	Exudado
Redistribución de la circulación	Sí	No
Presión en la arteria pulmonar	Elevada	Normal

Contenido proteico del líquido del edema

En el edema cardiogénico es bajo debido a que la barrera permite el paso de líquido, pero no de proteínas. Sin embargo, en el edema por agresión alveolocapilar el contenido proteico es elevado, ya que la alteración de la permeabilidad permite el paso de proteínas. En resumen, se trata de la ya descrita diferencia entre trasudado y exudado.

Clínica

Si bien ambos cursan con disnea e insuficiencia respiratoria, el edema cardiogénico puede presentar además datos semiológicos de congestión vascular bronquial (hemoptisis) o sistémica (edemas, aumento de presión venosa yugular, etc.).

Imagen radiológica

En el edema cardiogénico son prominentes las venas de los campos pulmonares superiores debido a la «redistribución» de la circulación pulmonar que es desviada desde las regiones basales a las apicales porque, por la acción de la gravedad, el edema intersticial y, por tanto, perivascular que comprime los vasos y reduce su calibre es más intenso en las bases pulmonares. Además, en el edema cardiogénico, las sombras «algodonosas» son más abundantes en las regiones perihiliares, probablemente porque en

ellas los grandes bronquios y vasos restringen la movilidad y el drenaje linfático es peor. Sin embargo, en el edema por aumento de la permeabilidad, los datos radiológicos descritos aparecen en las porciones declives debido al efecto de la gravedad. Además, el edema cardiogénico suele asociar derrame pleural en cuantía superior.

Presión en la arteria pulmonar

Está elevada en el edema cardiogénico y es normal en el desencadenado por un aumento de la permeabilidad vascular.

Congestión pulmonar pasiva

Es la situación patológica caracterizada por el aumento de la cantidad de sangre acumulada en los vasos del pulmón debido a la incapacidad de repleción del corazón izquierdo. Las dos causas principales son la estenosis de la válvula mitral o la reducción de la contractilidad y la distensibilidad del ventrículo izquierdo, es decir, las responsables de la hipertensión pulmonar pasiva y del edema cardiogénico. Una diferencia importante es que debido a la cronicidad del proceso el edema es intersticial, pero no alveolar. Por ello, el trastorno de la función respiratoria es similar al del edema cardiogénico, pero menos intenso, y lo mismo sucede con sus manifestaciones.

La *disnea* aumenta en la posición de decúbito y mejora en posición erecta (ortopnea), y experimenta exacerbaciones por la noche en forma de crisis denominadas *disnea paroxística nocturna* o *asma cardíaca* (v. cap. 18). La *tos* es seca por no haber líquido en los alvéolos, y la auscultación es prácticamente normal. Es posible la *hemoptisis* por rotura de los vasos ingurgitados de la mucosa bronquial, pero no existe expectoración serosa. La radiología, lógicamente, no permite observar datos de infiltración alveolar.

En esta circunstancia es muy frecuente que el paciente presente los datos característicos del edema de pulmón por ser este básicamente el mismo trastorno, aunque más intenso (las crisis de disnea paroxística nocturna ocupan una situación intermedia, en cuanto a gravedad, entre la congestión discreta con ortopnea estable y el edema).

La presencia persistente de líquido en el intersticio pulmonar es un estímulo para la fibrogénesis y, por lo tanto, provoca una fibrosis que, aunque es una lesión irreversible, funciona como un mecanismo defensivo, ya que «refuerza» la pared capilar y la impermeabiliza.

Embolismo pulmonar

Es el cuadro que resulta de la obstrucción brusca de una o varias ramas de la arteria pulmonar, generalmente por una masa sólida. Por ello, es la expresión de que la función de filtro de la circulación pulmonar ha sido desbordada, ya que la magnitud del material que accede al pulmón supera la capacidad para ejercerla sin consecuencias patológicas.

Mecanismos y causas

El material extraño, o émbolo, generalmente es un fragmento de trombo desprendido de las venas de las extremidades inferiores o del abdomen, que llega al corazón derecho y a la arteria pulmonar a través de la cava inferior. Otras causas de émbolos son el tejido graso (en fracturas óseas), el aire (introducido en las venas), los cuerpos extraños, los agregados de células neoplásicas y los parásitos de gran tamaño.

Los mecanismos de trombogénesis y sus factores desencadenantes son los contemplados en el capítulo 56.

En la tabla e22-2 se indican dos sistemas de puntaje en los que se relacionan factores de riesgo, síntomas y signos con la probabilidad de desarrollo de un embolismo pulmonar.

Tabla e22-2

Sistemas de puntaje en la evaluación de probabilidad de un embolismo pulmonar

Escala simplificada de Génova		**Escala simplificada de Wells**	
FACTORES DE RIESGO		FACTORES DE RIESGO	
Edad mayor de 65 años	+1	Embolismo como diagnóstico clínico más probable	+1
Trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar previo	+1	Trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar previo diagnosticado	+1
Cirugía mayor o fractura en el mes previo	+1	Inmovilización o cirugía en el mes previo	+1
Neoplasia activa	+1	Neoplasia activa	+1
SÍNTOMAS		SÍNTOMAS Y SIGNOS	
Dolor unilateral en pierna	+1	Signos y síntomas de trombosis venosa profunda	+1
Hemoptisis	+1	Hemoptisis	+1
SIGNOS		Frecuencia cardíaca > 100	+1
Dolor en la palpación o edema unilateral en pierna	+1		
Frecuencia cardíaca de 75-94 lpm	+1		
Frecuencia cardíaca > 94 lpm	+2		
PROBABILIDAD CLÍNICA		PROBABILIDAD CLÍNICA	
No elevada	≤ 4	Improbable	≤ 1
Elevada	> 4	Posible	> 1

Consecuencias y manifestaciones

Las repercusiones de la embolización de la arteria pulmonar o de sus ramas se deben a dos factores: la obstrucción con reducción del lecho vascular y la vasoconstricción, tanto refleja como mediada por sustancias vasoactivas liberadas por el trombo y, probablemente, por los mastocitos de la región pulmonar privada de aporte sanguíneo (serotonina, prostaglandinas, etc.).

Las consecuencias de estos fenómenos son de dos tipos:

1. **Sobre la función respiratoria.** Se afecta por la combinación de varios mecanismos:
    a. *Trastorno ventilatorio restrictivo.* El cese de aporte de sangre a los alvéolos inhibe la síntesis de surfactante y, por tanto, la región pulmonar afectada es más rígida.
    b. *Trastorno ventilatorio obstructivo.* Se desarrolla una broncoconstricción, tanto en la zona isquémica (por el bajo contenido de anhídrido carbónico en los alvéolos no perfundidos, lo que es un mecanismo compensador de la incongruencia ventilación/perfusión) como en el resto del pulmón por las sustancias broncoactivas.
    c. *Difusión.* También está limitada, porque la anulación de la perfusión en una zona del pulmón reduce la superficie apta para ella.
    d. *Alteración de la relación ventilación/perfusión.* En la región pulmonar subsidiaria de la arteria obstruida domina la ventilación sobre la perfusión (aumento del «espacio muerto»), mientras que en el resto del pulmón también se altera esta relación, ya que la broncoconstricción y la vasoconstricción no son paralelas.
2. **Sobre el corazón derecho.** La hipertensión pulmonar que aparece en el embolismo pulmonar es aguda y, por lo tanto, no da tiempo para poner en marcha mecanismos de compensación, por lo que puede desencadenar una sobrecarga y una insuficiencia ventricular derecha (*cor pulmonale* agudo).

Las manifestaciones clínicas derivan de las alteraciones descritas; aparece un cuadro brusco de disnea (debido tanto a la estimulación de fibras C en los vasos pulmonares como a mecanorreceptores del corazón derecho) acompañado de taquicardia y taquipnea (que se ponen en marcha en respuesta a la hipoxemia aguda). En la auscultación pulmonar es posible detectar sibilancias difusas o localizadas que traducen la broncoconstricción inducida por las sustancias liberadas.

Aunque, a primera vista, parece que habría de desarrollarse un infarto, no siempre es así por dos razones: *a)* el parénquima pulmonar dispone de dos fuentes de sangre (la circulación pulmonar y la bronquial), y *b)* el aire alveolar

aporta oxígeno, por lo que el cese del flujo pulmonar no es suficiente para la necrosis. Por ello, el infarto es, más bien, la excepción y ocurre cuando la circulación bronquial está previamente comprometida, por ejemplo, en la congestión pulmonar o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Si se desarrolla el infarto, a las manifestaciones mencionadas se asocian las de un *síndrome de condensación pulmonar* (v. cap. 23) y otro de *irritación de la pleura* (v. cap. 24) que contacta con la zona necrosada. Además, puede aparecer expectoración hemoptoica por ser hemorrágico el infarto.

Exámenes complementarios

Gasometría arterial

Característicamente, existe hipoxemia con hipocapnia debido a la presencia de un aumento de espacio muerto (v. cap. 19).

Radiografía simple de tórax

En el embolismo pulmonar simple lo más frecuente es que la radiografía de tórax sea normal o aparezca una zona de hiperclaridad que contrasta con el resto del parénquima (signo de Westermark). Cuando se asocia a infarto pulmonar, los datos radiológicos son los de una condensación pulmonar asociados o no con derrame pleural de escasa magnitud.

Electrocardiograma

Además de poner en evidencia la taquicardia (dato más frecuente), puede demostrar signos de sobrecarga ventricular derecha ($S_1Q_3T_3$ o bloqueo agudo de rama derecha).

Dímeros D

Los dímeros D son un conjunto de proteínas con un mismo enlace proteico, generado por la fibrinólisis secundaria a la aparición de un trombo. Por ello, su elevación en plasma indica habitualmente la presencia de trombosis, aunque sin poder precisar su localización. La mayor utilidad de esta determinación radica en su valor predictivo negativo, que permite descartar razonablemente el embolismo pulmonar en casos de probabilidad baja o intermedia.

Gammagrafía de ventilación/perfusión

La gammagrafía pulmonar de ventilación con un gas radioactivo y la de perfusión con agregados de albúmina-^{99}Tc demuestran la ausencia de perfusión en una zona de pulmón ventilada.

Tomografía computarizada helicoidal y arteriografía pulmonar

Permiten demostrar la obstrucción arterial de forma directa.

Autoevaluación

Preguntas

1. ¿Cuál de las siguientes funciones no es propia de la circulación pulmonar?
    a) Acondicionamiento del aire inspirado
    b) Intercambio gaseoso
    c) Filtro de sustancias
    d) Modificación de sustancias vasoactivas
    e) Nutrición alveolar
2. Tiene un efecto constrictor sobre los vasos pulmonares:
    a) Prostaciclina
    b) Óxido nítrico
    c) Acetilcolina
    d) Tromboxano B_2
    e) Ninguno de los anteriores
3. La hipertensión pulmonar asociada a la esquistosomiasis tiene como mecanismo patogénico principal:
    a) Aumento del flujo
    b) Obstrucción de las arterias pulmonares
    c) Reducción del lecho vascular
    d) Vasoconstricción
    e) Aumento de presión en cavidades izquierdas
4. La presión de enclavamiento medida mediante catéter de Swan-Ganz está elevada en la hipertensión pulmonar por:
    a) Aumento del flujo
    b) Obstrucción de las arterias pulmonares
    c) Reducción del lecho vascular
    d) Vasoconstricción
    e) Aumento de presión en cavidades izquierdas
5. El principal mecanismo de producción de un síndrome de distrés respiratorio del adulto es:
    a) Aumento de la presión hidrostática capilar
    b) Disminución de la presión hidrostática intersticial
    c) Disminución de la presión oncótica capilar
    d) Aumento de la presión oncótica intersticial
    e) Alteración de la permeabilidad de la barrera alveolocapilar
6. Las líneas B de Kerley son un dato radiológico característico de:
    a) Hipertensión arterial pulmonar
    b) Tromboembolismo pulmonar
    c) Enfisema
    d) Todos los anteriores
    e) Ninguno de los anteriores
7. No es un dato clínico de la congestión pulmonar pasiva:

a) Disnea con ortopnea
b) Tos
c) Expectoración serosa
d) Hemoptisis
e) Auscultación normal

8. No se incluye en la escala revisada de Wells para evaluar la probabilidad de un embolismo pulmonar:
   a) Edad
   b) Inmovilización previa
   c) Hemoptisis
   d) Frecuencia respiratoria
   e) Signos de trombosis venosa profunda
9. La alteración genética más frecuente en la hipertensión arterial pulmonar hereditaria o idiopática afecta a:
   a) Endoglina
   b) BMPR2 *(bone morphogenetic protein receptor type 2)*
   c) ALK-1 *(activin receptor-like kinase 1)*
   d) EIF2AK4 *(eukaryotic translation initiation factor 2 alpha kinase 4)*
   e) Ninguno de los anteriores
10. Con respecto a la medida de los dímeros D:
    a) Debe realizarse en suero
    b) Confirma el diagnóstico de embolismo pulmonar
    c) Tienen valor predictivo negativo ante la sospecha de embolismo pulmonar
    d) Está restringido a centros de investigación
    e) Detecta metabolitos de la plasmina

Respuestas

1. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: la circulación pulmonar es la que tiene lugar a través de la arteria pulmonar y sus ramas, los capilares perialveolares y las venas pulmonares que desembocan en la aurícula izquierda. Sus funciones son las siguientes: 1) conduce la sangre para que se ponga en contacto con el aire alveolar y se produzca el intercambio gaseoso; 2) sirve de filtro para retener elementos extraños que viajan por la sangre, incluyendo agregados celulares normales o patológicos (neoplásicos o parasitarios); 3) modifica las concentraciones de diversas sustancias, y 4) aporta sangre para la nutrición de los conductos alveolares y de los alvéolos.

2. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: entre los agentes neurohumorales que provocan respuestas activas de los vasos pulmonares, destacaremos el efecto vasoconstrictor de la estimulación α-agonista, la histamina, la serotonina, el tromboxano B_2, la acidosis y la hipercapnia frente al efecto vasodilatador de acetilcolina, prostaciclina y óxido nítrico.

3. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: se reduce el lecho vascular: 1) tras resecciones pulmonares importantes; 2) en el enfisema (porque junto a los tabiques interalveolares desaparecen los capilares que discurren por ellos), y 3) en las enfermedades intersticiales en las que la proliferación de tejido conjuntivo engloba y oblitera los pequeños vasos. Además, existen otros factores (genéticos, fármacos, virus, parásitos y colagenosis) que pueden llevar a esta situación.

4. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: el cateterismo pulmonar permite constatar la presencia de hipertensión arterial pulmonar, así como diferenciar entre las formas pre- y poscapilares, atendiendo a la presión «de enclavamiento» (que estará elevada en las formas poscapilares y normal en las precapilares).

5. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: el fenómeno básico del SDRA es la lesión de una o ambas de las capas celulares constituyentes de la barrera alveolocapilar (endotelio o epitelio) debido a lesión directa pulmonar (p. ej., neumonía o aspiración de contenido gástrico) o por afectación sistémica (p. ej., sepsis o traumatismos graves con shock).

6. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: los datos radiológicos comunes a todos los tipos de edema pulmonar son los siguientes: refuerzo de la trama intersticial porque resaltan las imágenes broncovasculares, ya que los bronquios y los vasos están rodeados por un «manguito» de líquido; las imágenes lineales horizontales de las bases conocidas como líneas B de Kerley, que son expresión del edema intersticial, y, lo más característico, las sombras «algodonosas», que son la representación radiológica de los alvéolos ocupados por líquido.

7. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: en la congestión pulmonar pasiva, la *disnea* aumenta en la posición de decúbito y mejora en posición erecta (ortopnea), y experimenta exacerbaciones por la noche en forma de crisis denominadas disnea paroxística nocturna o asma cardíaca. La *tos* es seca por no haber líquido en los alvéolos, y la auscultación es prácticamente normal. Es posible la *hemoptisis* por rotura de los vasos ingurgitados de la mucosa bronquial, pero no existe expectoración serosa.

8. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: todos los mencionados se incluyen, excepto la frecuencia respiratoria.

9. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: la alteración genética más frecuente en pacientes con hipertensión arterial pulmonar hereditaria o idiopática afecta a BMPR2 *(bone morphogenetic protein receptor type 2).*

10. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: los dímeros D son un conjunto de proteínas con un mismo enlace proteico, generadas por la fibrinólisis secundaria a la aparición de un trombo. Por ello, su elevación en plasma indica habitualmente la presencia de trombosis, aunque sin poder precisar su localización. La mayor utilidad de esta determinación radica en su valor predictivo negativo, que permite descartar razonablemente el embolismo pulmonar en casos de probabilidad baja o intermedia

CAPÍTULO 23

Síndromes pulmonares principales. Fisiopatología de las funciones defensivas y metabólicas pulmonares

En este capítulo finalizaremos el estudio de los síndromes pulmonares no contemplados previamente. Además, se revisará brevemente la fisiopatología de las funciones defensivas y metabólicas pulmonares.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Es un síndrome que engloba dos tipos de lesiones —bronquitis crónica y enfisema— que, aunque pueden observarse «puros», frecuentemente coexisten en el mismo paciente.

Como indicábamos en el capítulo 17, las definiciones de ambos procesos son diferentes. En la ***bronquitis crónica,*** los elementos básicos son la *hipersecreción* bronquial en respuesta a la *irritación* bronquial *continuada,* mientras que el ***enfisema*** es un trastorno caracterizado por la *dilatación* de los espacios aéreos situados más allá de los bronquíolos terminales con *destrucción* parcial de los tabiques interalveolares *en ausencia de fibrosis*. Las ***bronquiectasias*** se incluyen también en este síndrome como una forma peculiar, caracterizada por la *dilatación permanente y anormal* con destrucción de las paredes bronquiales.

Mecanismos y causas

Durante años se admitió que ambos procesos estaban relacionados de forma patocrónica. Así, la estenosis persistente de los bronquios en la bronquitis crónica conduciría, a largo plazo, a la atrofia de paredes alveolares por la insuflación de los alvéolos que supone y, por lo tanto, al desarrollo del enfisema. En la actualidad, se ha comprobado que el desarrollo de bronquitis crónica y el de enfisema son independientes, aunque ambos son el resultado de factores causales similares.

Estos *factores comunes* son de dos tipos (fig. 23-1): *exógenos* (especialmente, el humo del tabaco, la polución ambiental y algunos agentes químicos) y *endógenos* (especialmente, la deficiencia de α_1-antitripsina y determinados polimorfismos genéticos). El papel relativo de ambos tipos de factores es similar y, como prueba de ello, debemos indicar que solo un 10-15% de los fumadores desarrollan enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

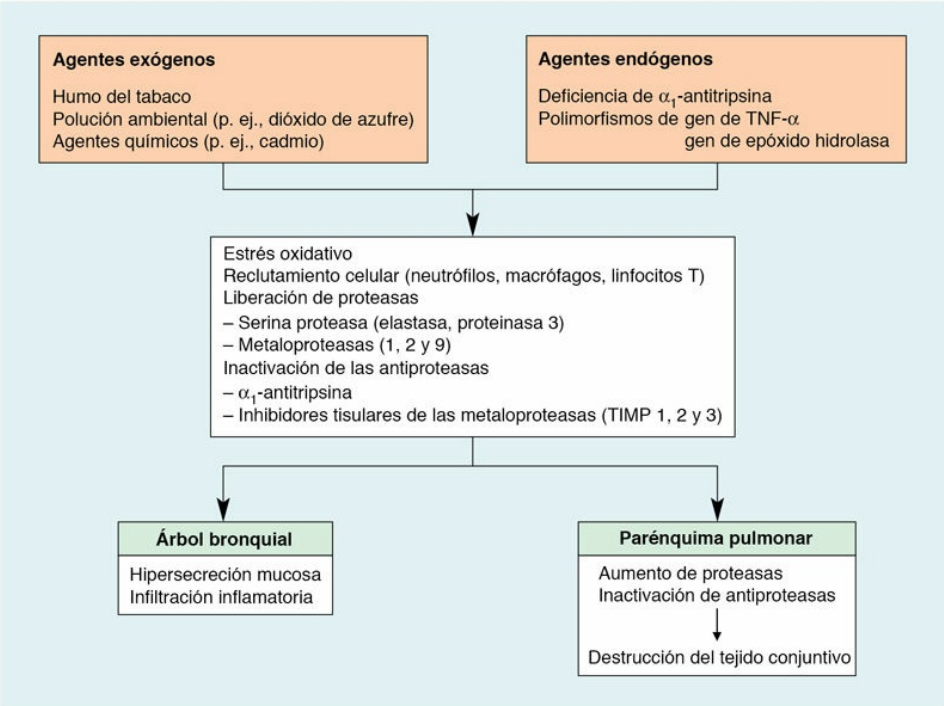


FIGURA 23-1 Mecanismos patogénicos de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Los mecanismos por los que estos factores desencadenan las lesiones características son diversos: *a)* la presencia de *agentes oxidantes* (en el humo del tabaco y liberados por las células inflamatorias activadas); *b)* el *reclutamiento celular* hacia los espacios bronquiales y alveolares debido a la producción de citocinas (p. ej., IL-8) y mediadores inflamatorios (p. ej., LTB_4); *c) liberación de proteasas* por las células inflamatorias (elastasas, colagenasas y proteinasas), y *d) inactivación de las antiproteasas* (sobre todo, α_1-antitripsina [también denominada *proteinase inhibitor,* α_1-PI]), α_2-macroglobulina e inhibidores tisulares de las antiproteasas (*tissue inhibitors of matrix metalloproteinases* [TIMP] 1, 2 y 3).

Tanto los agentes oxidantes como las proteasas con núcleo activo de serina (elastasa y proteinasa 3) son potentes estimulantes de la secreción de moco bronquial y reclutan hacia la mucosa macrófagos, linfocitos CD8 y neutrófilos, datos que definen a la *bronquitis crónica.*

Por otro lado, en condiciones normales existe en el alvéolo una relación entre proteasas/antiproteasas de 1:100. Este equilibrio puede alterarse por los agentes causales de la EPOC. Así, el humo del tabaco: *a)* recluta hacia la región alveolar neutrófilos; *b)* facilita la liberación de proteasas con núcleo activo serina (capaces de degradar las fibras elásticas); *c)* inactiva la α_1-antitripsina, y *d)* estimula los macrófagos que liberan metaloproteasas y radicales libres de oxígeno. La consecuencia es una inversión en la relación entre proteasas y antiproteasas, que lleva a la destrucción del tejido

conjuntivo y la aparición de *enfisema.* Una situación similar se presenta en aquellos individuos con deficiencia hereditaria de α_1-antitripsina, en la que el defecto de antiproteasas lleva a un aumento en la destrucción de las fibras elásticas.

Atendiendo al patrón de afectación del parénquima, se describen tres tipos de enfisema (fig. 23-2): *centrolobulillar* (característico del enfisema asociado a bronquitis crónica en fumadores), *panlobulillar* (cuyo prototipo es el que aparece en la deficiencia de α_1-antitripsina) y *paraseptal* (que aparece en las bullas pulmonares).

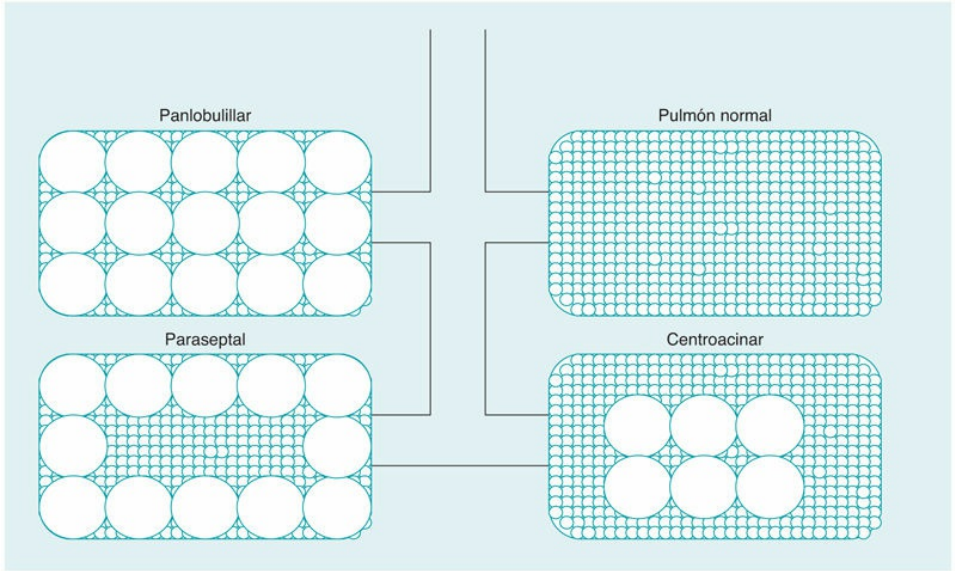


FIGURA 23-2 Tipos de enfisema.

La aparición de *bronquiectasias* incluye la asociación de dos factores: un agente infeccioso y una alteración del drenaje bronquial por obstrucción (cuerpos extraños) o alteración de los mecanismos defensivos (p. ej., sistema ciliar [síndrome de Kartagener y síndrome del cilio inmóvil], calidad del moco [fibrosis quística] o hipogammaglobulinemia).

Consecuencias y manifestaciones

La EPOC afecta al aparato respiratorio en varios sentidos. Por un lado, se altera la función pulmonar principalmente por una alteración difusa de la relación ventilación/perfusión y por la disminución de la superficie de contacto aire-sangre, lo que limita la difusión en presencia de enfisema. Además, también es anormal la circulación pulmonar, pues la reducción del lecho vascular, al atrofiarse el parénquima, y la arterioloconstricción, desencadenada por el reflejo alveoloarteriolar, elevan la presión en la arteria

pulmonar.

Las manifestaciones que traducen estas alteraciones fisiopatológicas son diversas.

Anamnesis

Aunque lo habitual es encontrar formas mixtas, existen dos patrones típicos extremos: *pink puffers*, es decir, «rosados y jadeantes», y *blue bloaters* o «cianóticos y abotargados» (fig. 23-3). En el primer caso *(pink puffer)*, los pacientes «eligen» ventilar en exceso, lo que condiciona su disnea, y no desarrollan cianosis, al ser la hipoxemia leve. Por el contrario, los *blue bloaters* adoptan un patrón de respiración rápido y superficial, no presentan disnea, pero aparece hipoxemia franca, por lo cual se ponen de manifiesto las consecuencias de la misma, es decir, cianosis e hipertensión pulmonar con sobrecarga y, finalmente, insuficiencia cardíaca derecha. No existe en la actualidad una razón conocida por la cual inconscientemente el paciente «elige» uno de estos patrones evolutivos, aunque en el enfisema panlobulillar es más característico el patrón *pink puffer*, mientras que en el centrolobulillar asociado a bronquitis crónica suele aparecer el patrón *blue bloater*.

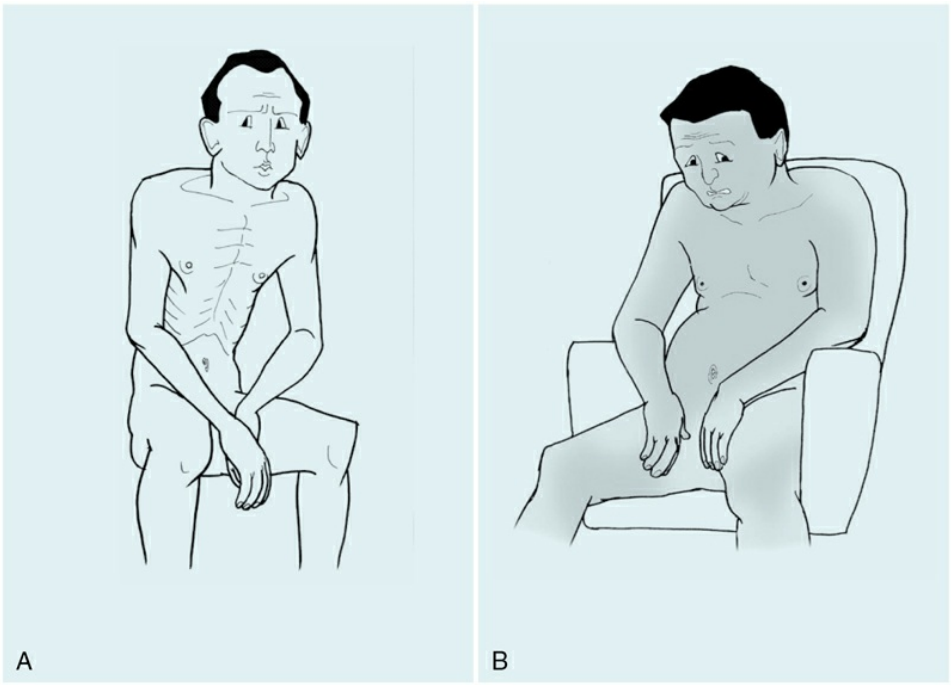


FIGURA 23-3 Formas extremas de enfermedad obstructiva crónica. **A.** *Pink puffer.* **B.** *Blue bloater.*

Es frecuente, además, la presencia de tos productiva, con expectoración abundante (especialmente en presencia de bronquiectasias) y, ocasionalmente, hemoptisis.

Exploración física del tórax

Inspección. El tórax, por contener pulmones insuflados —característica del trastorno ventilatorio obstructivo—, adquiere la forma de «tonel», es decir, tiene ampliados sus diámetros, sobre todo el anteroposterior. La amplitud de las excursiones respiratorias está reducida, ya que se parte de una posición inspiratoria, y el ritmo debería ser lento por ser este el patrón respiratorio adecuado para luchar contra el aumento de la resistencia al flujo aéreo, aunque no siempre es así (v. cap. 18).

Palpación. Las vibraciones vocales están disminuidas por la atrofia del parénquima pulmonar que las transmite (v. fig. 21-3B).

Percusión. Se obtiene un sonido timpánico al estar aumentado el contenido aéreo (v. fig. 21-4B).

Auscultación. El murmullo vesicular es débil, porque el parénquima atrofiado es mal transmisor del ruido respiratorio (v. fig. 21-5B) y su fase espiratoria está alargada, por ser característica del trastorno ventilatorio obstructivo la prolongación de la espiración. La alteración bronquial es la responsable de la auscultación de roncus y sibilancias.

Exploración radiológica

El aumento del contenido aéreo del tórax y su posición inspiratoria dan lugar a los principales datos anormales: hiperclaridad de los campos pulmonares, horizontalización de las costillas, aumento de la amplitud de los espacios intercostales, así como descenso y aplanamiento de los diafragmas (fig. 23-4B).

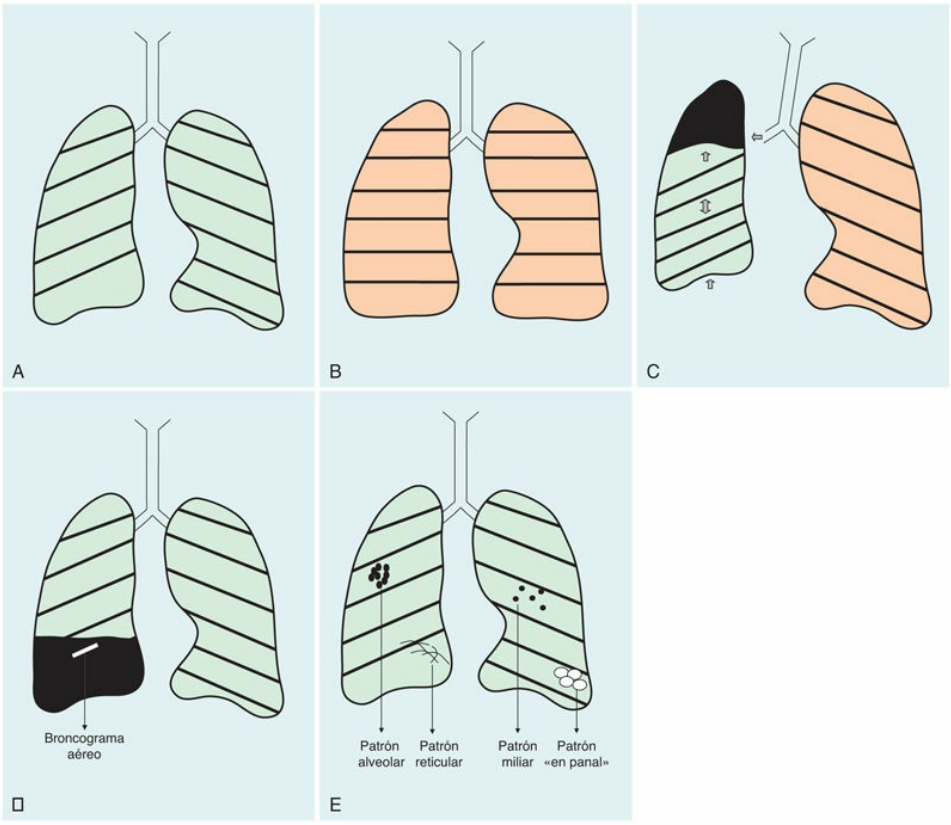


FIGURA 23-4 Radiología de los síndromes parenquimatosos pulmonares. **A.** Pulmón normal. **B.** Enfisema. **C.** Atelectasia. **D.** Condensación. **E.** Afectación intersticial difusa.

Exploración funcional respiratoria

Corresponde a la de un trastorno obstructivo, como ha sido detallado en el capítulo 17.

Fenotipos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica

En los últimos años se han descrito varios «fenotipos», en el sentido de formas de expresión clínica definidas, con valor pronóstico e incluso terapéutico.

Los tres fenotipos mejor caracterizados son: *a)* mixto EPOC/asma; *b)* «agudizador», y *c)* enfisema/hiperinsuflado. En el primer tipo (mixto EPOC/asma), los datos característicos son la reversibilidad (parcial) de la obstrucción y la infiltración eosinofílica de la vía aérea, que puede ponerse de manifiesto midiendo la eliminación de óxido nítrico en el aire exhalado. El fenotipo «agudizador», mejor definido como «exacerbador», se caracteriza por la aparición de más de dos episodios anuales de empeoramiento relacionado con infección bacteriana o viral (v. fig. e23-1). Finalmente, el fenotipo enfisema/hiperinsuflado se define cuando predomina la distensión y destrucción de los espacios alveolares.

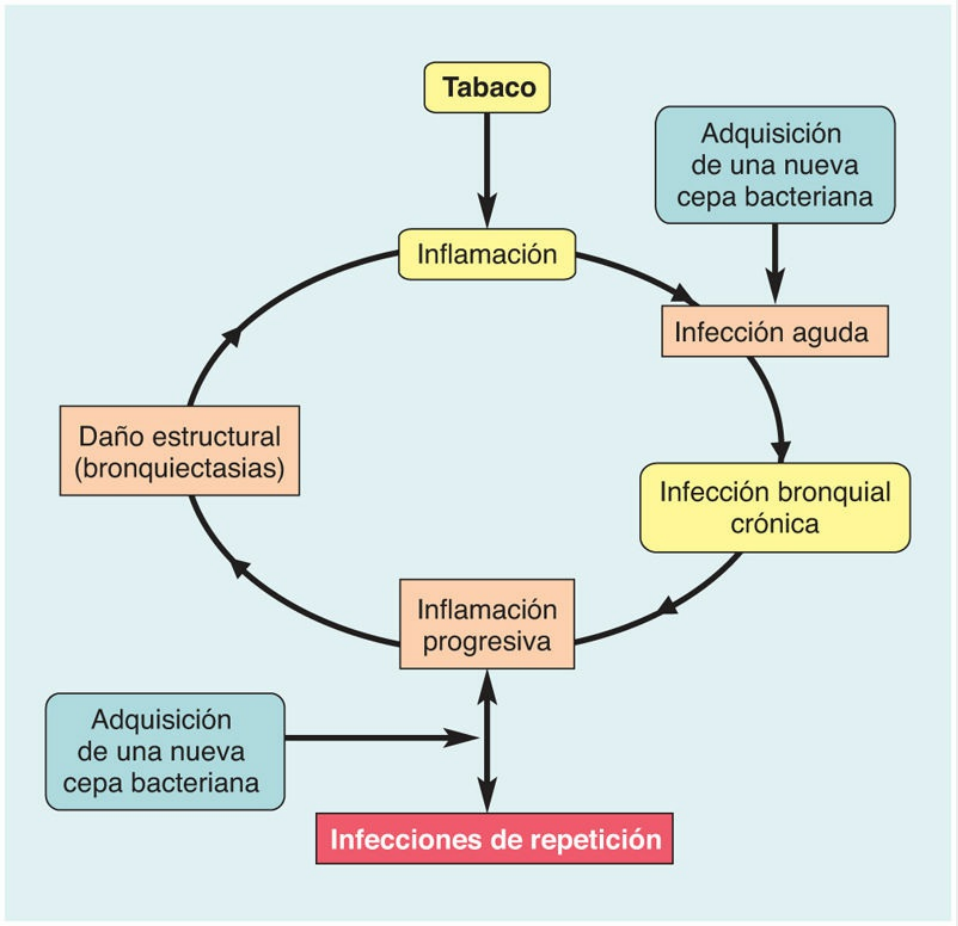


FIGURA E23-1 Exacerbación de enfermedad obstructiva crónica.

Asma

Es un síndrome clínico caracterizado por una respuesta exagerada de las vías aéreas a diferentes estímulos que se manifiesta por la inflamación y constricción de las mismas.

Como se ha indicado previamente, existen formas mixtas con la EPOC, aunque en este apartado únicamente se considerarán las formas aisladas.

Mecanismos y causas

Tradicionalmente se describían dos formas de asma: extrínseca (en la que existía un alérgeno como agente desencadenante) e intrínseca (en la que el desencadenante no era evidente). En la actualidad, un conjunto de datos clínicos y biológicos permiten distinguir varios «fenotipos» de asma, con gravedad variable, inicio en diferentes etapas de la vida y una patogenia diferente (mediados por LTh2 o por otros mecanismos). La categorización de estos diferentes fenotipos tiene implicaciones terapéuticas. En la figura 23-5 se expresa de forma esquemática esta clasificación.

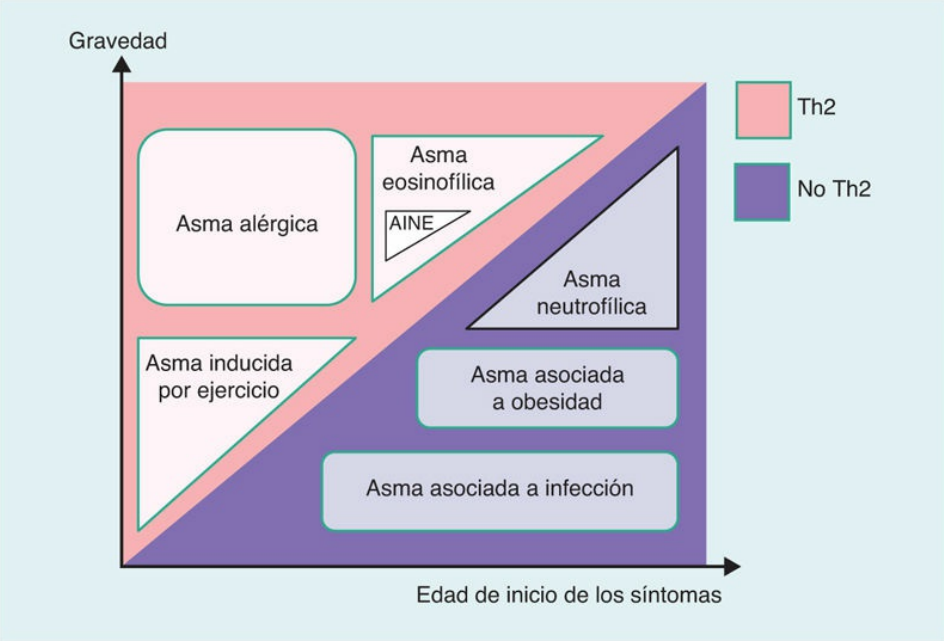


FIGURA 23-5 Principales fenotipos del asma bronquial. *AINE,* antiinflamatorios no esteroideos.

Consecuencias y manifestaciones

Existen tres patrones básicos de asma bronquial: formas intermitentes,

«estatus asmático» y «asma crónica». La forma más característica es la intermitente a la que nos referiremos en este apartado. El «estatus asmático» se refiere a una crisis asmática que persiste horas o incluso días sin remisión a pesar de un tratamiento convencional. El «asma crónica» se define por el desarrollo de lesiones fibróticas en el árbol bronquial, desarrollando una EPOC. En el asma intermitente las consecuencias derivan de la obstrucción de la vía aérea y la alteración de la relación de la ventilación/perfusión, similares a las de la EPOC, pero de forma transitoria.

Como se indicó en el capítulo 17, la DLCO está aumentada por el reclutamiento de unidades alveolocapilares.

Las manifestaciones que traducen estas alteraciones fisiopatológicas son diversas.

Anamnesis

En las formas más habituales, existe un desencadenante como alérgenos ambientales o profesionales, ejercicio, fármacos (especialmente, antiinflamatorios no esteroideos) o infecciones. La manifestación habitual es la disnea, con taquipnea, tos seca o con expectoración mucosa, densa y difícil de eliminar. Excepcionalmente, se observan en el esputo las espirales de Curschmann (v. cap. 21).

En ocasiones, la abundancia de eosinófilos ocasiona una apariencia «purulenta», que no traduce la existencia de infección.

Exploración física del tórax

Inspección. En la crisis es característica la hiperinsuflación pulmonar, tiraje y empleo de la musculatura accesoria.

Palpación y percusión. Las vibraciones vocales están disminuidas y la percusión demuestra timpanismo por el atrapamiento de aire.

Auscultación. Los datos característicos son la disminución del murmullo vesicular y la presencia de sibilancias difusas.

Exploración radiológica

Durante la crisis es característica la hiperclaridad pulmonar bilateral. En el período intercrítico habitualmente es normal.

Exploración funcional respiratoria

No tiene sentido durante la crisis aguda. Sin embargo, en el período intercrítico es posible detectar la hiperreactividad bronquial en respuesta a estímulos específicos (p. ej., ejercicio) o inespecíficos (p. ej., metacolina, histamina) o en respuesta a fármacos broncodilatadores.

Atelectasia

Etimológicamente, atelectasia significa expansión imperfecta, y se entiende por tal el estado patológico del pulmón caracterizado por el colapso de los alvéolos con desaparición de su contenido aéreo.

Mecanismos y causas

A continuación, se exponen los tres mecanismos capaces de originar atelectasia.

Obstrucción

Cuando tiene lugar la oclusión de un bronquio, el aire aprisionado en las zonas distales es reabsorbido y pasa a la sangre, por lo que se desarrolla una atelectasia en la región pulmonar dependiente. Actúan de esta forma *agentes intraluminales* (p. ej., cuerpos extraños y tapones de moco), *lesiones parietales* (p. ej., tumores bronquiales) y *lesiones extraparietales*, que comprimen el bronquio (p. ej., ganglios linfáticos aumentados de tamaño).

La aparición de atelectasias obstructivas va a depender de tres factores: la *localización* de la obstrucción, la *edad* del paciente y la *composición del aire inspirado.* De este modo, es más frecuente que se desarrolle una atelectasia si se obstruye el bronquio lobular que si se alteran los bronquios segmentarios, ya que en este último caso la presencia de los poros de Köhn y los canales de Lambert proporciona una ventilación colateral. Por otro lado, en los niños los sistemas colaterales mencionados están poco desarrollados, por lo que es más fácil el desarrollo de atelectasias que en la vejez. Finalmente, la composición del aire inspirado condiciona la rapidez de aparición de atelectasias. Así, respirando aire ambiental (con un 79% de nitrógeno), la oclusión bronquial da lugar a una rápida absorción del oxígeno, siendo mucho más lenta la del nitrógeno, por lo que tras la obstrucción las atelectasias se desarrollan en horas. Sin embargo, en pacientes que respiran elevadas concentraciones de oxígeno (y, por lo tanto, bajas de nitrógeno) la obstrucción bronquial lleva a un desarrollo de atelectasias en minutos.

Compresión

En el derrame pleural y en el neumotórax, la presión que ejerce el líquido o el aire de la pleura sobre el pulmón subyacente vacía de aire los alvéolos. Por el efecto de la gravedad, en presencia de derrame las zonas atelectásicas son fundamentalmente los lóbulos medios e inferiores, mientras que en el neumotórax la localización principal son los lóbulos superiores.

Deficiencia o disfunción del surfactante

Como se ha señalado, el surfactante desempeña un papel importante en el mantenimiento de la estabilidad de los alvéolos y, por ello, sus trastornos son capaces de desencadenar atelectasias. Este mecanismo actúa, por ejemplo, en el síndrome de distrés respiratorio del adulto y en el embolismo pulmonar (v. cap. 22).

Consecuencias y manifestaciones

En este apartado nos referiremos exclusivamente a la fisiopatología y a las manifestaciones de la atelectasia obstructiva, ya que en los otros casos predominan las del proceso causal. La atelectasia influye desfavorablemente sobre la función respiratoria de dos formas: por alterar la relación ventilación/perfusión, ya que la región pulmonar cuyos alvéolos están colapsados no se ventila y sí que recibe perfusión *(shunt)*, y mediante un mecanismo restrictivo, porque el parénquima con atelectasia no se ventila y, además, por ser rígido dificulta la expansión del hemitórax que lo alberga.

Como siempre que la relación V_A/Q es baja, la anormalidad tiende a ser compensada mediante la arterioloconstricción, resultado del reflejo alveoloarteriolar. Además, en la atelectasia actúa otro mecanismo compensador, puesto que por la reducción del volumen de los alvéolos colapsados los vasos perialveolares se acortan y acodan, con lo que disminuye su calibre.

Estos trastornos funcionales explican las manifestaciones clínicas que se exponen a continuación.

Anamnesis

Aparecerá disnea, así como sintomatología derivada de la insuficiencia respiratoria parcial.

Exploración física del tórax

En la atelectasia obstructiva extensa (de un lóbulo o de todo un pulmón), pueden detectarse los datos que se exponen a continuación.

Inspección. Disminuye el volumen y se produce una reducción de movimientos en el hemitórax afectado, datos que se explican por la tendencia retráctil y por la rigidez de la zona atelectásica.

Palpación. Las vibraciones vocales están abolidas, porque la obstrucción bronquial intercepta su transmisión, y tanto la tráquea como la punta del corazón están desviadas hacia el lado enfermo por estarlo todo el mediastino (v. fig. 21-3B).

Percusión. Aparece matidez atribuible a la desaparición del aire en esa zona (v. fig. 21-4C).

Auscultación. El dato característico es el silencio, porque el ruido respiratorio queda detenido en la obstrucción.

Naturalmente, las alteraciones en la palpación, la percusión y la

auscultación se refieren a la zona de la pared torácica sobre la que se proyecta la lesión.

Exploración radiológica

La zona con atelectasia aparece opaca (debido a la ausencia de aire). Por otro lado, aparecen datos indirectos que indican la tracción que ejerce la disminución de volumen sobre las estructuras próximas: reducción del tamaño del hemitórax, disposición vertical de las costillas, desviación del mediastino hacia el lado enfermo y elevación del hemidiafragma (en atelectasias de la zona inferior del pulmón) (fig. 23-4C).

Exploración funcional respiratoria

En atelectasias importantes los datos espirométricos son los del síndrome restrictivo (v. cap. 17). La insuficiencia respiratoria es parcial (hipoxemia con normo- o hipocapnia) debida a una alteración V_A/Q con el resto del pulmón normal *(shunt)* (v. cap. 19).

Condensación pulmonar

La condensación pulmonar consiste en la sustitución del aire de los alvéolos por un contenido líquido más o menos denso, lo que supone la consolidación del parénquima.

Mecanismos y causas

La causa característica es la *inflamación* de origen infeccioso del parénquima pulmonar, en la que los alvéolos están ocupados por un exudado denso por ser rico en fibrina y células (por ello, prácticamente, *condensación pulmonar* es sinónimo de *neumonía*).

El desarrollo de una neumonía puede deberse a tres mecanismos diferentes: *a)* la *inhalación directa* de microorganismos con respuesta inflamatoria en el alvéolo; *b)* la *aspiración* (micro- o macroscópica) de secreciones contaminadas de las vías aéreas superiores, o *c)* la *llegada de microorganismos por vía hematógena* («metástasis sépticas»). En los dos primeros casos, intervienen en la aparición de neumonía la alteración de los mecanismos de defensa pulmonares (v. más adelante).

Menos frecuentemente, la condensación puede deberse a la sustitución por *sangre* (traumatismo con contusión pulmonar o infarto pulmonar) o *células tumorales* (carcinoma bronquioloalveolar).

Consecuencias y manifestaciones

La función respiratoria se resiente por una alteración de la relación ventilación/perfusión, pues la zona de pulmón consolidada es perfundida, pero no ventilada *(shunt)*, y por un trastorno ventilatorio restrictivo porque esta zona, además de que no puede ser ventilada, es rígida y limita la expansión del hemitórax.

Este trastorno funcional y la naturaleza de la lesión justifican sus manifestaciones, que son muy similares a las de la atelectasia.

Anamnesis

Aparecerá disnea, así como sintomatología derivada de la insuficiencia respiratoria parcial.

Exploración física del tórax

Inspección. Disminuye la movilidad del hemitórax enfermo, lo que se explica por la rigidez del parénquima condensado.

Palpación. Las vibraciones vocales están aumentadas, porque el tejido pulmonar consolidado las transmite mejor que el normal (v. fig. 21-3A).

Percusión. El dato característico es la matidez por haber desaparecido el aire en los espacios alveolares (v. fig. 21-4B).

Auscultación. En lugar del murmullo vesicular se percibe un soplo —denominado *bronquial* o *tubárico*—, que no es sino el ruido respiratorio bronquial conducido hasta la superficie torácica por el tejido pulmonar consolidado (v. fig. 21-5C). Además, debido a la presencia de líquido en alvéolos y bronquíolos, se detectan crepitaciones.

Los datos patológicos de palpación, percusión y auscultación son obtenidos sobre la zona de pulmón condensada.

Exploración radiológica

La zona condensada está representada por una opacidad, que expresa la ocupación de los alvéolos por el exudado y, puesto que las vías aéreas están aireadas, en el seno de la opacidad son apreciables las imágenes lineales y claras que proyectan; este signo radiológico es conocido como «broncograma aéreo» (fig. 23-4D). Debido a que no hay pérdida de espacio, no existe tracción de otras estructuras intratorácicas, por lo que, incluso en algunos casos, las cisuras pueden abombarse.

Exploración funcional respiratoria

En condensaciones localizadas, los datos espirométricos son los del síndrome restrictivo (v. cap. 17). La insuficiencia respiratoria es parcial (hipoxemia con normo- o hipocapnia) debida a una alteración V_A/Q con el resto del pulmón normal *(shunt)* (v. cap. 19).

Afectación intersticial difusa

Es un síndrome caracterizado por la ocupación del intersticio pulmonar por tejidos patológicos, generalmente de carácter inflamatorio. En algunos textos se denomina a este síndrome *fibrosis pulmonar*, ya que en ciertos casos esta es la evolución final.

Mecanismos y causas

Existen múltiples causas de afectación intersticial difusa que se indican en la tabla e23-1.

Tabla e23-1

Causas de afectación alveolointersticial difusa

Origen	Causa o mecanismo	Ejemplo
Conocido	Agentes físicos	Neumonitis por radiación
	Agentes químicos	Gases Humos Fármacos (p. ej., bleomicina) Partículas inorgánicas (neumoconiosis)
	Agentes biológicos	Neumonitis por hipersensibilidad
Desconocido	Enfermedades autoinmunes	Lupus eritematoso sistémico Artritis reumatoide Esclerodermia
	Reacción granulomatosa a antígenos (p. ej., *Cutibacterium acnes* o micobacterias)	Sarcoidosis
	Irritantes exógenos Mutaciones de genes productores de mucinas (p. ej., MUC5B) Alteración de neumocitos de tipo II	Fibrosis pulmonar idiopática

Clásicamente, se consideraba que en toda enfermedad pulmonar intersticial existía una primera fase de «alveolitis» o inflamación del alvéolo, aunque en la actualidad se acepta que, además de la alveolitis, puede iniciarse una enfermedad intersticial a partir de vasculitis o de hemorragia pulmonar difusa (fig. 23-6). Se define *alveolitis* como aquella situación que asocia: *a)* incremento en el número total de células inflamatorias presentes en las estructuras alveolares; *b)* variación en los porcentajes de los tipos celulares presentes en el tracto respiratorio distal, y *c)* activación de las células inflamatorias, caracterizada por la expresión de diferentes moléculas de membrana y la secreción de diferentes mediadores.

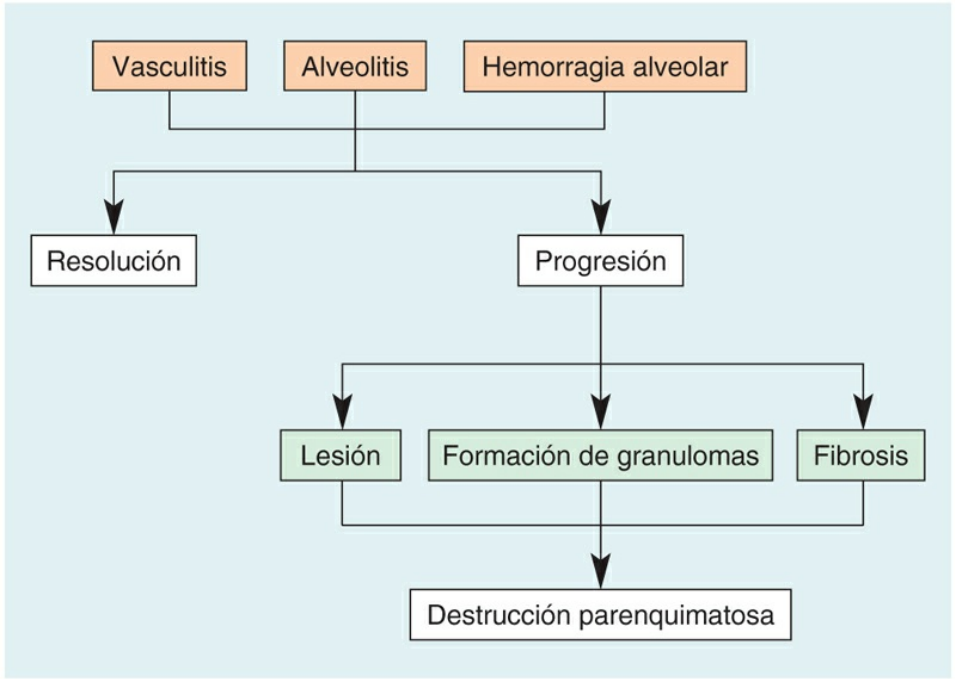


FIGURA 23-6 Patogenia general del síndrome de afectación intersticial difusa.

Independientemente del proceso inicial, la enfermedad puede regresar con resolución anatómica total o evolucionar hacia la distorsión del intersticio mediante tres mecanismos lesionales: *a) destrucción de las estructuras alveolares e intersticiales; b) formación de granulomas*, y *c) desarrollo de fibrosis pulmonar*. La progresión de estas lesiones puede llevar a la formación de un pulmón anulado desde un punto de vista funcional (pulmón *end stage*).

Consecuencias y manifestaciones

La función respiratoria es anormal por estar alterada la relación ventilación/perfusión y porque la ocupación del intersticio por tejidos extraños aumenta tanto la consistencia del pulmón como el grosor de la membrana alveolocapilar, por lo que aparece un trastorno restrictivo y de la difusión. Este último trastorno contribuye a la hipoxemia de ejercicio.

También es anormal la circulación pulmonar, ya que por la anulación de los capilares englobados en el tejido conjuntivo se desarrolla una hipertensión pulmonar.

A continuación, se indican las consecuencias de estas anormalidades.

Anamnesis

El cuadro clínico se caracteriza por tos seca y disnea progresiva, además de los datos característicos de la hipoxemia y, en fases ulteriores, de insuficiencia cardíaca derecha.

Exploración física del tórax

Por inspección se observa el patrón respiratorio de la afectación del

intersticio, que es la respiración taquipneica y superficial (v. cap. 18). No existen alteraciones en la palpación ni en la percusión. En la auscultación se detectan crepitaciones secas.

Examen radiológico (fig. 23-4E)

En la fase inicial de alveolitis aparece un patrón caracterizado por opacidades de pequeño tamaño, confluentes, con imágenes de «broncograma aéreo» (patrón alveolar). En fases posteriores pueden aparecer imágenes lineales irregulares («patrón reticular»), que sugieren la presencia de fibrosis, nódulos de pequeño tamaño («patrón miliar»), que indican la presencia de granulomas, o imágenes «en panal de abeja» características de la destrucción del parénquima pulmonar.

Exploración funcional

El patrón característico es el restrictivo (v. cap. 17).

Fisiopatología de los mecanismos de defensa del aparato respiratorio

Además de la tos y la expectoración (estudiados en el capítulo 21), existen otros mecanismos defensivos del aparato respiratorio que lo protegen de los agentes patógenos (microbianos o no) presentes en el aire inspirado. Estos mecanismos se localizan en las diferentes regiones.

Así, en las *vías aéreas superiores* intervienen como mecanismos defensivos:

Estornudo. Es un reflejo similar al de la tos, estimulado por la presencia de agentes extraños en las fosas nasales y cuya fase efectora lleva a la eliminación del contenido de estas. En la tabla 23-1 se indican de forma esquemática las diferencias entre la tos y el estornudo.

- *Disposición anatómica de las vías aéreas superiores.* Hace posible la «filtración» del aire, ya que, por ser estas vías anfractuosas, las partículas inhaladas mayores de 10 μm se depositan sobre sus paredes por impactación y sedimentación.
- *Cierre de la glotis.* Incomunica oportunamente las vías aérea y digestiva.

Tabla 23-1

Diferencias entre estornudo y tos

	Estornudo	Tos
Zona reflexógena	Zona nasal	Vías respiratorias altas
Vía del reflejo	Trigémino	Vago
Velo del paladar	Abierto	Cerrado
Choque del chorro de aire	Fosas nasales	Vías aéreas

En las *vías aéreas inferiores,* además de la tos, los mecanismos de defensa son los siguientes:

- *Aclaramiento mucociliar.* Se basa en la presencia de una fina película de moco dispuesta sobre los cilios. Al «batir» los cilios en dirección ascendente, la capa de moco que ha atrapado las partículas entre 5-10 μm del aire respirado es arrastrada hasta la faringe y posteriormente deglutida.
- *Broncoconstricción.* Es desencadenada por productos extraños y se opone a su penetración.

En la *región alveolar* los principales mecanismos de defensa son los macrófagos alveolares, que flotan en el líquido que tapiza los alvéolos y las proteínas del surfactante (v. cap. 17).

Las alteraciones de los mecanismos de defensa del aparato respiratorio tienen como consecuencia un aumento de infecciones pulmonares (bronquiales y/o alveolares). Estas alteraciones pueden aparecer en todos los sistemas indicados.

Los *sistemas de defensa de las vías aéreas superiores* desaparecen en presencia de cánulas o tras la realización de una traqueotomía y, cuando por alteraciones del sistema nervioso central (estructurales o metabólicas), no se produce el cierre de la glotis. En el último caso, se facilita el paso al pulmón de material destinado a ser deglutido o vomitado, lo que origina neumonías «por aspiración».

Se altera el *aclaramiento mucociliar* en múltiples procesos. Por ejemplo, los pacientes con bronquitis crónica o deshidratación presentan un aumento de moco anormalmente viscoso y, por lo tanto, más difícil de movilizar. Por otro lado, en las alteraciones congénitas del sistema ciliar (síndrome del cilio inmóvil y síndrome de Kartagener, que asocia alteraciones de los espermatozoides) se altera la capacidad de movilizar el moco.

Teniendo en cuenta que el *macrófago alveolar* deriva de los monocitos circulantes, las alteraciones generales de este sistema (v. cap. 53) por fármacos, diabetes, etilismo pueden disminuir la función defensiva de estas células.

Fisiopatología de las funciones metabólicas del pulmón

El pulmón, situado entre las circulaciones venosa y arterial sistémica, capta y activa (o inactiva) a los agentes que, presentes en la sangre venosa, no deben acceder a los órganos, al menos en la forma en que se encuentran en ella. Las principales modificaciones afectan a mediadores neurales o inflamatorios (v. tabla e23-2).

Tabla e23-2

Modificación de sustancias sanguíneas en pulmón

Sustancia	Grupo	Modificación
Angiotensina I	Péptido	Conversión en angiotensina II por ECA
Angiotensina II	Péptido	No
Bradicinina	Péptido	Inactivación del 80%
Dopamina	Amina	No
Histamina	Amina	No
Leucotrienos	Derivado del ácido araquidónico	Eliminación total
Noradrenalina	Amina	Eliminación al 30%
Prostaglandina A_2	Amina	No
Prostaglandina E_2	Derivado del ácido araquidónico	Eliminación total
Prostaglandina F_2	Derivado del ácido araquidónico	Eliminación total
Vasopresina	Péptido	No

Por otro lado, los macrófagos son potencialmente capaces de hidroxilar 25-hidroxicolecalciferol en el carbono 1 para generar 1,25-dihidroxicolecalciferol, metabolito activo de la vitamina D (v. cap. 62).

Es poco lo que se conoce de la fisiopatología de estas funciones, por ejemplo, el dato de cierta utilidad para el diagnóstico de que la enzima de conversión de la angiotensina está elevada en el suero de los pacientes que padecen sarcoidosis y otras enfermedades granulomatosas (por activación de los macrófagos). Además, en la sarcoidosis y en otras enfermedades granulomatosas pulmonares, la síntesis incontrolada de 1,25-dihidroxicolecalciferol por los macrófagos puede originar hipercalciuria.

Autoevaluación

Preguntas

1. La dilatación permanente y anormal de las vías aéreas caracteriza a:
   a) Enfisema
   b) Bronquitis crónica
   c) Asma bronquial

d) Bronquiectasias
e) Ninguno de los anteriores

2. En la deficiencia de la enzima α_1-antitripsina, el patrón característico es:
   a) Enfisema panacinar
   b) Enfisema centroacinar
   c) Enfisema paraseptal
   d) Cualquiera de los anteriores
   e) Ninguno de los anteriores
3. El asma inducida por ejercicio:
   a) En general, no reviste mucha gravedad
   b) Es característica de la infancia y la juventud
   c) Patogénicamente, se relaciona con un aumento de la actividad Th2
   d) Todas las anteriores son ciertas
   e) Ninguna de las anteriores es cierta
4. Favorece el desarrollo de atelectasias obstructivas:
   a) Localización proximal de la obstrucción
   b) Menor edad
   c) Mayor contenido de oxígeno del aire inspirado
   d) Todos los anteriores
   e) Ninguno de los anteriores
5. No es un dato característico de la exploración física en la atelectasia:
   a) Disminución de volumen del hemitórax
   b) Aumento de transmisión de vibraciones vocales
   c) Matidez
   d) Disminución del murmullo vesicular
   e) Disminución de la movilidad del hemitórax
6. El broncograma aéreo es un dato radiológico característico de:
   a) Enfisema
   b) Atelectasia
   c) Condensación pulmonar
   d) Afectación intersticial difusa
   e) Neumotórax
7. La respuesta granulomatosa a antígenos inhalados como *Cutibacterium acnes* es característica de:
   a) Neumoconiosis
   b) Neumonitis por hipersensibilidad
   c) Colagenosis
   d) Sarcoidosis
   e) Fibrosis pulmonar idiopática
8. En la enfermedad pulmonar intersticial la presencia de un patrón radiológico miliar sugiere:
   a) Alveolitis
   b) Hemorragia alveolar difusa

c) Fibrosis
d) Granulomas
e) Destrucción pulmonar

9. La presencia de estornudos hace considerar como primera posibilidad la irritación de:
   a) Úvula
   b) Fosas nasales
   c) Nasofaringe
   d) Hipofaringe
   e) Laringe
10. ¿Cuál de las siguientes sustancias no se modifica al atravesar los vasos pulmonares?
   a) Angiotensina I
   b) Serotonina
   c) PGE_2
   d) Bradicinina
   e) Histamina

Respuestas

1. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: en la bronquitis crónica los elementos básicos son la hipersecreción bronquial en respuesta a la irritación bronquial continuada, mientras que el enfisema es un trastorno caracterizado por la dilatación de los espacios aéreos situados más allá de los bronquíolos terminales con destrucción parcial de los tabiques interalveolares en ausencia de fibrosis. Las bronquiectasias se incluyen también en este síndrome como una forma peculiar, caracterizada por la dilatación permanente y anormal con destrucción de las paredes bronquiales.

2. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: atendiendo al patrón de afectación del parénquima, se describen tres tipos de enfisema: centrolobulillar (característico del enfisema asociado a bronquitis crónica en fumadores), panlobulillar (cuyo prototipo es el que aparece en la deficiencia de α_1-antitripsina) y paraseptal (que aparece en las bullas pulmonares).

3. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: los diferentes fenotipos del asma bronquial se asocian a una gravedad variable, un predominio en diferentes períodos de la vida y

mecanismos patogénicos diferentes (v. fig. 23-5).

4. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: la aparición de atelectasias obstructivas va a depender de tres factores: la localización de la obstrucción, la edad del paciente y la composición del aire inspirado. Así, es más frecuente que se desarrolle una atelectasia si se obstruye el bronquio lobular que si se alteran los bronquios segmentarios, ya que en este último caso la presencia de los poros de Köhn y los canales de Lambert proporciona una ventilación colateral. Por otro lado, en los niños los sistemas colaterales mencionados están poco desarrollados, por lo que es más fácil el desarrollo de atelectasias que en la vejez. Finalmente, la composición del aire inspirado condiciona la rapidez de aparición de atelectasias. Así, respirando aire ambiental (con un 79% de nitrógeno), la oclusión bronquial da lugar a una rápida absorción del oxígeno y la del nitrógeno es mucho más lenta, por lo que tras la obstrucción las atelectasias se desarrollan en horas. Sin embargo, en pacientes que respiran elevadas concentraciones de oxígeno (y, por lo tanto, bajas de nitrógeno) la obstrucción bronquial lleva a un desarrollo de atelectasias en minutos.

5. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: en la atelectasia obstructiva, las vibraciones vocales están abolidas porque la obstrucción bronquial intercepta su transmisión, y tanto la tráquea como la punta del corazón están desviadas hacia el lado enfermo por estarlo todo el mediastino.

6. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: la zona condensada está representada por una opacidad, que expresa la ocupación de los alvéolos por el exudado y, puesto que las vías respiratorias están aireadas, en el seno de la opacidad son apreciables las imágenes lineales y claras que proyectan; este signo radiológico es conocido como «broncograma aéreo».

7. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: en la sarcoidosis, el dato característico es la formación de granulomas no necrotizantes en respuesta a antígenos inhalados (p. ej. *Cutibacterium acnes* o micobacterias no tuberculosas).

8. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: en la fase inicial de alveolitis aparece un patrón caracterizado por opacidades de pequeño tamaño, confluentes, con imágenes de «broncograma aéreo» (patrón alveolar). En fases posteriores pueden aparecer imágenes lineales irregulares («patrón reticular»), que sugieren la presencia de fibrosis, nódulos de pequeño tamaño («patrón miliar»), que indican la presencia de granulomas, o imágenes «en panal de abeja» características de la destrucción del parénquima pulmonar.

9. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: el estornudo es un reflejo similar al de la tos que es estimulado por la presencia de agentes extraños en las fosas nasales y cuya fase efectora lleva a la eliminación del contenido de estas.

10. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: con excepción de la histamina, el resto de las sustancias son modificadas.

CAPÍTULO 24

Síndromes pleurales y mediastínicos

Fisiopatología de la pleura

Recuerdo anatómico y fisiológico

La pleura es una serosa que recubre totalmente los pulmones hasta los hilios pulmonares (pleura visceral), así como la cara interna de la pared torácica, el diafragma y el mediastino (pleura parietal), quedando separadas ambas pleuras por un espacio real (espacio pleural) (fig. 24-1). Tanto la pleura parietal como la visceral tienen una superficie aproximada de 1 m^2 y presentan una estructura similar: una capa de células mesoteliales y una capa de tejido conjuntivo, que contiene los vasos sanguíneos, los vasos linfáticos y los nervios. Las células mesoteliales (similares a las que recubren el peritoneo y el pericardio) tienen varias funciones: *a)* sintetizan elementos del tejido conjuntivo; *b)* tienen capacidad fagocítica; *c)* regulan el reclutamiento de leucocitos, y *d)* modulan el equilibrio procoagulante/fibrinolítico.

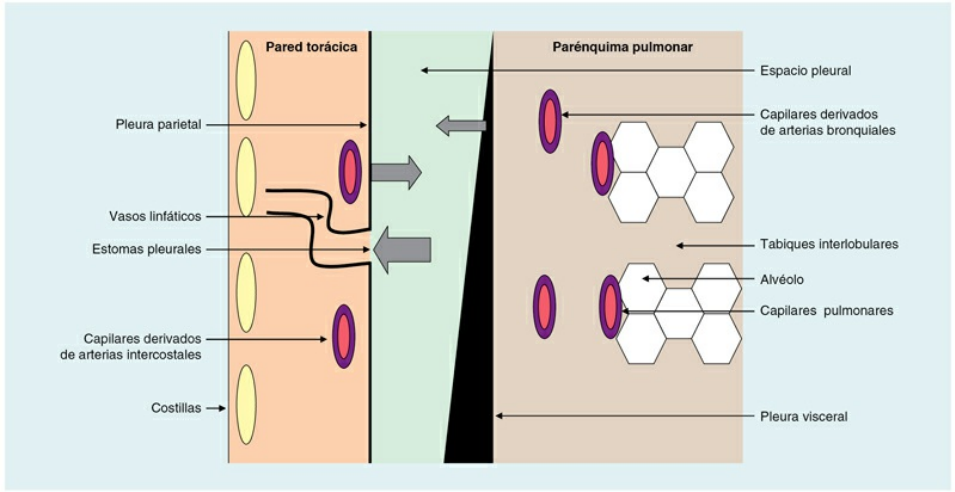


FIGURA 24-1 Estructura y dinámica de líquidos en el espacio pleural.

La *pleura parietal* presenta varias peculiaridades: *a)* posee un grosor uniforme en toda su superficie; *b)* la capa mesotelial es interrumpida por estomas linfáticos que conectan con lagunas linfáticas; *c)* los capilares, que reciben sangre de las arterias intercostales, se encuentran muy próximos a la superficie, y *d)* está inervada por fibras sensibles al dolor de los nervios intercostales (en la región de la pared costal) y del nervio frénico (en el diafragma).

La *pleura visceral*, por el contrario: *a)* es más gruesa en las bases y más fina en los vértices (lo que facilita el desarrollo de neumotórax en las regiones superiores); *b)* no posee estomas; *c)* los capilares, que reciben sangre de las arterias bronquiales, drenan en las venas pulmonares, por lo que su presión es menor que la de otros capilares tisulares, y *d)* no posee fibras nerviosas

sensibles al dolor.

El *espacio pleural* es una estructura real, no potencial, de aproximadamente 10-20 μm, ocupada por una pequeña cantidad de líquido (0,1-0,2 mL/kg), que posee una baja concentración de proteínas (aproximadamente un 15% de las plasmáticas). La presencia de espacio pleural y la independencia de los espacios pleurales en humanos no son un hecho constante en mamíferos, relacionándose con aspectos adaptativos de las especies.

En condiciones normales, existe un equilibrio entre la producción y la absorción de líquido (v. fig. 24-1). Así, la producción de líquido pleural es un trasudado del plasma, al que contribuyen ambas superficies pleurales según el equilibrio de Starling (v. cap. 22). Desde un punto de vista cuantitativo, la contribución más importante es la de la pleura parietal debido a la proximidad de los vasos, a la presencia de presiones más elevadas y al menor espesor de dicha superficie. La absorción del líquido pleural se produce principalmente a través de los estomas de la pleura parietal. El flujo linfático es influido por la contractilidad intrínseca y los movimientos respiratorios.

Exploración

La exploración física del tórax y las técnicas de diagnóstico por imagen, a las que nos hemos referido en capítulos previos, son también útiles en la evaluación de la pleura.

La *toracocentesis,* o punción del espacio pleural a través de la pared torácica, permite comprobar la presencia de líquido y obtener muestras para su análisis. La *toracoscopia* es una técnica que consiste en introducir un instrumento óptico para observar la superficie pleural y, eventualmente, tomar muestras. También es posible obtener fragmentos de tejido pleural mediante agujas de punción especiales, aunque en este caso la biopsia es «ciega», es decir, no se tiene constancia de que el fragmento proceda de una zona patológica.

Puesto que las anormalidades de la pleura alteran la función del pulmón subyacente, la *exploración funcional respiratoria* descrita en el capítulo 17 también informa de las alteraciones pleurales.

Síndromes

Los principales síndromes de afectación pleural son: la irritación pleural o pleuritis seca, el derrame pleural, el neumotórax y la paquipleuritis.

Síndrome de irritación pleural o de pleuritis seca

Se caracteriza por el depósito de pequeñas cantidades de exudado rico en fibrina por acción de un agente inflamatorio, y su consecuencia es la modificación de la superficie pleural, que se hace áspera y rugosa.

Mecanismos y causas

La irritación de la pleura puede ser directa (p. ej., traumatismos, infecciones) o secundaria a lesiones de las estructuras próximas (periferia del pulmón en las neumonías o infartos pulmonares, costillas o pared torácica).

Consecuencias y manifestaciones

La estimulación de las terminaciones nerviosas es el mecanismo responsable de la tos seca y del dolor pleurítico, cuyas características ya conocemos (v. cap. 21). El único dato significativo obtenido al explorar el tórax son los roces o frotes pleurales, percibidos en la auscultación, que son el resultado de la fricción entre las hojas pleurales rugosas.

Síndrome de derrame pleural

Se denomina *derrame pleural* a la acumulación excesiva de líquido en el espacio pleural. Los derrames pleurales pueden clasificarse atendiendo a la naturaleza del líquido acumulado o a su localización (derrame *libre,* que ocupa la cavidad pleural parcial o totalmente; *subpulmonar,* localizado entre el pulmón y el diafragma, y derrame *intercisural,* limitado a las cisuras).

Mecanismos y causas

Un aspecto básico en la producción de derrame pleural es la necesidad de que tanto el aporte de líquido como su eliminación estén afectados. Esta afirmación se basa en datos experimentales, en los que la instilación de líquido en la cavidad pleural aumenta hasta 25 veces la velocidad de eliminación, y en cálculos teóricos, en los que la anulación total de la eliminación requeriría aproximadamente 1 mes para que se acumularan 500 mL en la cavidad pleural.

Los principales mecanismos de acumulación de líquido en la cavidad pleural son los siguientes:

- **Aumento en la permeabilidad pleural.** Este mecanismo actúa en situaciones de irritación pleural (p. ej., infecciones, neoplasias, infarto pulmonar). En todas ellas, un mecanismo asociado habitual es la obstrucción de los estomas o vasos linfáticos por fibrina o células malignas. Lógicamente, en estos casos el líquido pleural es rico en proteínas.
- **Aumento de la presión hidrostática.** Este mecanismo interviene en situaciones de aumento de la presión venosa sistémica (p. ej., insuficiencia cardíaca derecha, sobrecarga de líquidos, insuficiencia renal) o pulmonar (insuficiencia cardíaca izquierda por estenosis mitral). Si aumenta la *presión venosa sistémica,* también se dificulta el flujo a través de los vasos linfáticos (que drenan en el sistema venoso a través del conducto linfático). En presencia de un aumento de *presión venosa pulmonar,* el líquido vascular se acumula inicialmente

en el intersticio y, posteriormente, se filtra a través de la superficie de la pleura visceral, por lo que el sistema linfático es incapaz de eliminar toda la cantidad filtrada. En estos casos, la concentración proteica es baja, aunque algo mayor que en situación normal.

- **Disminución de la presión intrapleural.** Tiene lugar principalmente en las atelectasias obstructivas, ya que la tracción del parénquima hace más negativa la presión en la cavidad pleural. También en esta situación el líquido acumulado es pobre en proteínas.
- **Disminución de la presión oncótica plasmática.** Aparece en situaciones de hipoalbuminemia (p. ej., insuficiencia hepatocelular, síndrome nefrótico, malnutrición, enteropatía proteinorreica). En estas circunstancias el líquido acumulado es pobre en proteínas.
- **Alteración pura del drenaje linfático.** Puede aparecer por rotura o por compresión del conducto linfático.
- **Paso transdiafragmático.** El líquido abdominal puede acceder a la cavidad pleural por convección a través de las capas mesoteliales o a través de defectos adquiridos en el diafragma.

Consecuencias y manifestaciones

La colección de líquido en la cavidad pleural altera la función respiratoria de dos formas: limitando la expansión del pulmón (atelectasia restrictiva) y expulsando el aire de los alvéolos, de tal modo que al estar perfundidos y no ventilados se altera la relación ventilación/perfusión. Además, los derrames importantes, que «empujan» al mediastino y lo desvían hacia el lado sano, afectan también la función circulatoria porque el desplazamiento y acodamiento de las grandes venas limita el retorno venoso al corazón.

Esta anormalidad funcional y la presencia en la cavidad pleural de la masa de líquido, que ocupa espacio y que por la acción de la gravedad tiende a disponerse en la base del tórax, explican las manifestaciones que se detallan a continuación.

Anamnesis

Aparecerá disnea y, dependiendo de la magnitud del derrame, sintomatología dependiente de la hipoxemia y/o de la insuficiencia circulatoria. Aunque en los momentos iniciales puede aparecer dolor pleurítico, desaparece a medida que el líquido acumulado evita el contacto entre ambas capas pleurales.

Exploración física del tórax

Nos referiremos a la exploración del derrame libre, que es el más expresivo desde el punto de vista semiológico.

Inspección. Por el aumento del contenido y por la dificultad de la expansión del pulmón, el hemitórax afectado está abombado e inmóvil.

Palpación. Las vibraciones vocales están abolidas porque el líquido que

separa el pulmón de la pared torácica impide su transmisión (v. fig. 21-3B). Asimismo, la palpación permite apreciar la desviación de la tráquea y del latido de la punta, expresión del desplazamiento del mediastino hacia el lado contrario al del derrame.

Percusión. La interposición de líquido entre la pared torácica y el pulmón transforma el sonido claro pulmonar en mate (v. fig. 21-4B).

El límite superior de la matidez alcanza la altura máxima en la zona axilar y desciende por las regiones anterior y posterior del tórax, dibujando en conjunto una curva parabólica (la curva de Ellis-Damoiseau). La explicación es que, por el peso del líquido, en la zona axilar es donde la presión intrapleural es más negativa y se opone con más intensidad a la acción de la gravedad, que si fuera la única fuerza actuante daría lugar a un nivel superior horizontal.

Auscultación. En la base del hemitórax se detecta un silencio absoluto porque el líquido impide la transmisión de todo tipo de ruidos, pero en la zona superior del derrame se oye un soplo (soplo pleural), atribuible a los tonos altos del ruido respiratorio bronquial transmitido por el pulmón subyacente atelectásico, que la fina capa de líquido existente a este nivel no «filtra».

Exploración radiológica

En el *derrame libre,* sobre todo si la cantidad de líquido acumulado es muy importante, aparecen tres datos: el primero es una opacidad de borde superior cóncavo (correspondiente al derrame) (fig. 24-2A), y los dos restantes, indirectos, son el ensanchamiento del hemitórax y la desviación del mediastino hacia el lado sano.

El derrame subpulmonar se manifiesta por una «falsa elevación» del hemidiafragma (v. fig. 24-2A), mientras que el derrame intercisural se manifiesta como un «nódulo» (v. fig. 24-2A) que al desaparecer con el tratamiento de la causa que lo ocasiona recibe la denominación de tumor fantasma.

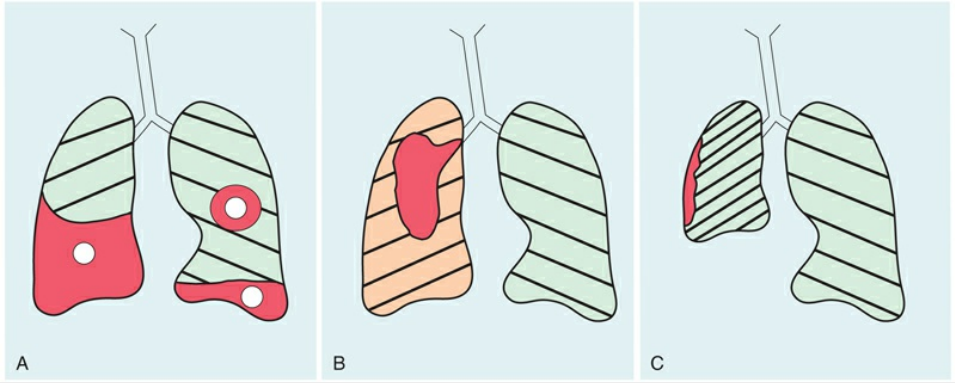


FIGURA 24-2 Radiología de los síndromes pleurales. **A.** Derrame pleural. *a,* libre; *b,* subpulmonar; *c,* intercisural. **B.** Neumotórax. **C.** Paquipleuritis.

Exploración funcional respiratoria

Es la característica de un trastorno restrictivo extrapulmonar.

Toracocentesis

El aspecto del líquido pleural (v. tabla e24-1) y la medida de algunos de sus componentes (v. tablas e24-2 y e24-3) pueden orientar acerca del mecanismo productor del derrame.

Tabla e24-1

Características organolépticas del líquido pleural

Características	Significado
Transparente/pajizo	Trasudado
Hemático	Traumatismo Tumor Tromboembolismo
Purulento	Empiema
Lechoso	Quilotórax Seudoquilotórax
Verde amarillento	Reumatoideo
Verde oscuro	Fístula biliopancreática
Mucoide	Mesotelioma
Olor pútrido	Infección por anaerobios
Olor a amoníaco	Urinotórax

Tabla e24-2

Utilidad de magnitudes citológicas en el líquido pleural

Magnitud	Variación	Significado
Leucocitos totales	< 1000/μL	Trasudado
	> 10.000/μL	Exudado
Predominio neutrofílico		Paraneumónicos Empiema Infarto pulmonar Pancreatitis

Predominio linfocitario		Tuberculosis Neoplasias Colagenosis
Eritrocitos	Presencia	Traumático Tumor Tromboembolismo
Células mesoteliales	Disminuidas	Tuberculosis Colagenosis

Tabla e24-3

Utilidad de magnitudes bioquímicas en el líquido pleural

Magnitud	Variación	Significado
Proteínas	Elevación	Exudado
LDH	Elevación	Exudado
pH	< 7,30	Paraneumónico
Glucosa	Disminuida	Paraneumónico Neoplásico Reumatoideo
Amilasa	Elevada	Pancreatitis Rotura esofágica
Triglicéridos	Elevados	Quilotórax
Adenosina desaminasa (ADA)	Elevada	Tuberculosis
NT-pro-BNP	Elevado	Insuficiencia cardíaca
Colesterol	Elevado	Seudoquilotórax

Neumotórax

Neumotórax significa etimológicamente «presencia de aire en la cavidad pleural», lo que origina la separación de ambas capas pleurales al desaparecer la presión negativa que las mantiene unidas.

Mecanismos y causas

El aire entra al espacio pleural cuando se comunica con el exterior o con las vías aéreas por ser negativa su presión. A diferencia del derrame, dado que es aire en la cavidad pleural, predomina en vértices.

Existen dos tipos de neumotórax: *a) inducidos,* en los que ha existido un traumatismo (abierto o cerrado) o lesión yatrogénica, y *b) espontáneos.* A su vez, estos últimos se clasificaban en *primarios* (si aparecen en personas sin enfermedad pulmonar aparente) o *secundarios* (cuando aparecen en personas con enfermedad pulmonar preexistente).

Realmente, en los neumotórax espontáneos «primarios», existen alteraciones subyacentes como las cavidades aéreas subpleurales (*blebs* y bullas) inaparentes hasta el momento del neumotórax, así como el aumento de «porosidad» de la pleura visceral, al ser sustituidas las células mesoteliales por células inflamatorias.

Consecuencias

Existen tres formas fisiopatológicas de neumotórax: cerrado, valvular y abierto. En el *neumotórax cerrado,* que es el más habitual, la comunicación anormal se ocluye después de haber dado paso a cierta cantidad de aire. Las consecuencias funcionales son prácticamente idénticas a las del derrame, es decir, en el pulmón situado por debajo, que está colapsado, domina la perfusión sobre la ventilación y está limitada la expansión. Además, puede alterarse la función circulatoria por el desplazamiento del mediastino y, por tanto, de las grandes venas. Las consecuencias derivan lógicamente del tamaño del neumotórax, considerándose grande si la distancia al vértice es mayor o igual a 3 cm o la distancia interpleural a la altura del hilio es mayor o igual a 2 cm (v. fig. e24-1).

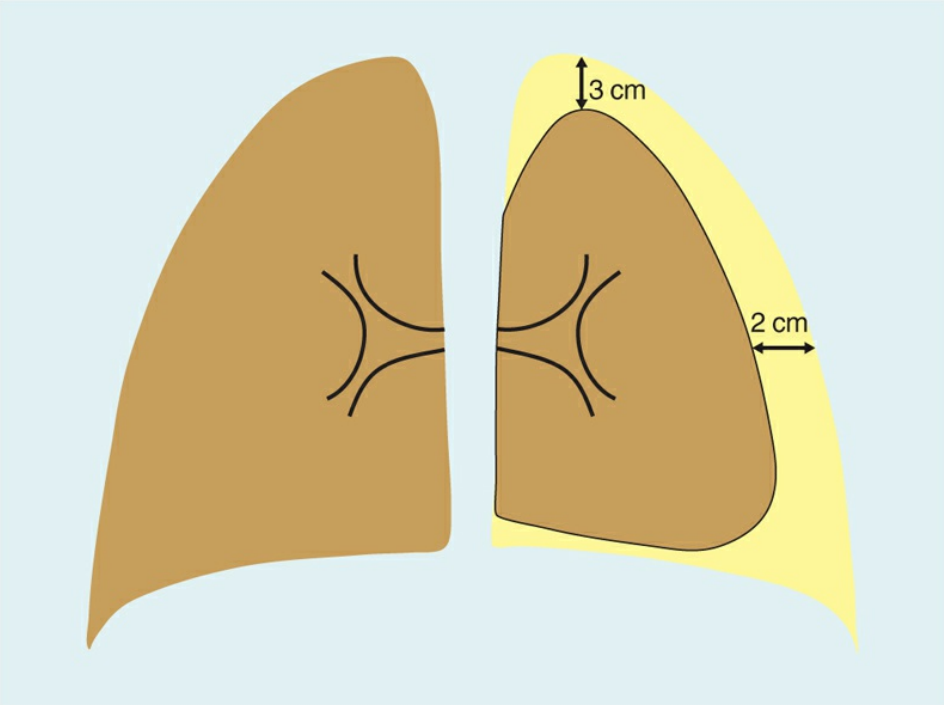


FIGURA E24-1 Gravedad del neumotórax.

El *neumotórax valvular* es aquel en el que la comunicación actúa como una *válvula,* permitiendo la entrada de aire en la pleura, pero no su salida. Por ello, el aire puede alcanzar una gran presión, denominándose también *neumotórax hipertensivo.* La repercusión sobre la función respiratoria será como en el cerrado, aunque mucho más grave. Por otro lado, disminuye el gasto cardíaco no solo por el efecto del desplazamiento del mediastino, sino porque al hacerse positiva la presión intratorácica se reduce el retorno venoso al corazón.

En el *neumotórax abierto,* por heridas graves de la pared torácica, la comunicación con el exterior se mantiene permeable y, en particular, si su diámetro es mayor que el de las vías aéreas altas, las funciones respiratoria y circulatoria se ven amenazadas adicionalmente por dos fenómenos: el «bamboleo mediastínico» y el «aire péndulo» (fig. 24-3).

El *bamboleo mediastínico* consiste en que el mediastino se desplaza hacia el lado sano durante la inspiración y hacia el de la herida en la espiración; la razón de estos desplazamientos es que al inspirar entra aire por el orificio de la pared torácica y aumenta la presión en el hemitórax, por lo que el mediastino se mueve hacia el lado sano, en el que la presión es más baja, mientras que al espirar sale aire por la comunicación, de tal forma que la diferencia de presiones y el desplazamiento del mediastino se invierten. El *aire péndulo* es la masa de aire que se traslada de un pulmón a otro, del que ocupa el hemitórax lesionado al del sano en la inspiración y al revés en la espiración; este intercambio obedece a las diferencias de presión entre ambos hemitórax que acabamos de considerar.

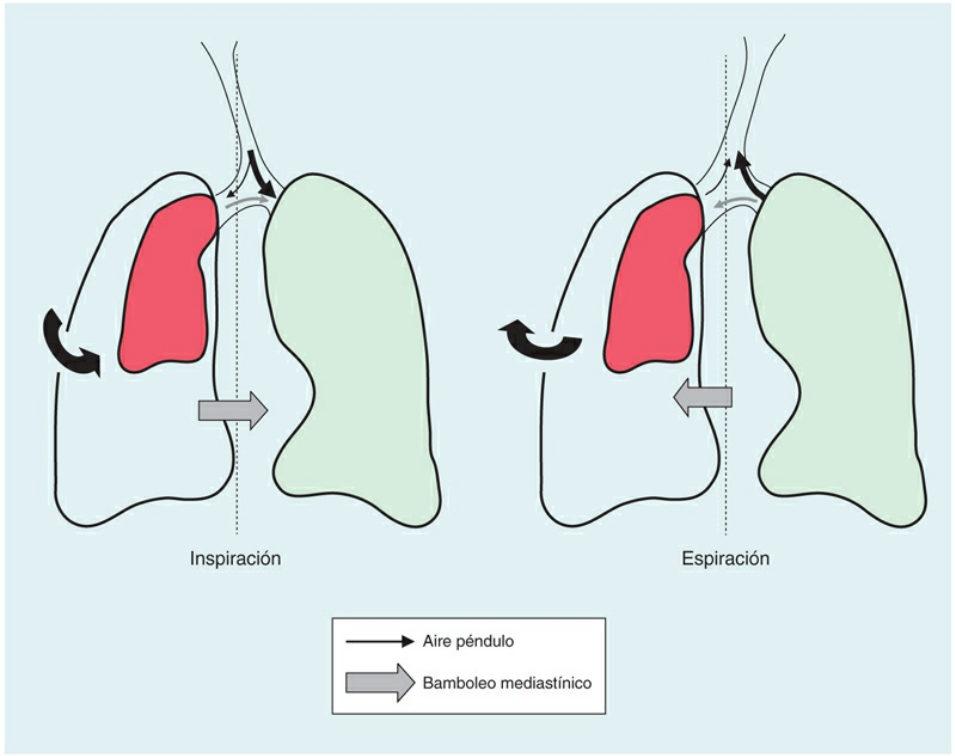


FIGURA 24-3 Datos fisiopatológicos en el neumotórax abierto.

El bamboleo mediastínico perturba seriamente la función circulatoria y el aire péndulo no es apto para el intercambio de gases con la sangre por ser pobre en oxígeno y rico en anhídrido carbónico, al haber sido sometido previamente al intercambio respiratorio.

Manifestaciones

Las alteraciones descritas en el apartado anterior se manifiestan de la forma que se describe a continuación.

Anamnesis

Un dato característico es la aparición brusca de dolor de tipo pleurítico,

debido a la irritación de las terminaciones nerviosas por el aire. Además, aparece disnea y, dependiendo del tipo fisiopatológico y de la magnitud del neumotórax, sintomatología derivada de la insuficiencia respiratoria y circulatoria (más frecuentes en los neumotórax valvular y abierto).

Exploración física del tórax

Inspección. Aumenta el volumen del hemitórax que contiene el aire (en realidad, la expansión del hemitórax es atribuible a la desaparición de la presión negativa intrapleural, que ejercía tracción sobre la pared torácica). Al aumentar el volumen, se reduce la movilidad del hemitórax.

Palpación. Se produce la abolición de las vibraciones vocales porque el aire impide su transmisión (v. fig. 21-3B). Por otro lado, la tráquea y el latido de la punta del corazón están desviados hacia el lado sano. En ocasiones, puede percibirse enfisema subcutáneo.

Percusión. Se detecta timpanismo, ya que se percute sobre una cámara de aire (v. fig. 21-4B).

Auscultación. En el área afectada no se aprecian ruidos pulmonares, ya que la transmisión está impedida por el aire.

Exploración radiológica

En la radiografía de tórax se observan tres alteraciones: la hiperclaridad de la zona ocupada por el aire, en la que no se observa trama pulmonar; el pulmón colapsado o muñón pulmonar, que proyecta una sombra densa, y la desviación del mediastino hacia el lado sano (fig. 24-2B).

Exploración funcional

Es la característica de un trastorno restrictivo extrapulmonar, aunque el carácter agudo de este síndrome suele impedir esta evaluación.

Paquipleuritis (fibrotórax)

Es un síndrome caracterizado por la fusión de las dos hojas pleurales con posterior engrosamiento a expensas de tejido conjuntivo fibroso y, a veces, calcificación final de ese tejido.

Mecanismos y causas

Suele ser la secuela de un derrame, en particular de origen infeccioso o un hemotórax, que ha persistido sin tratamiento durante mucho tiempo.

Consecuencias y manifestaciones

El engrosamiento pleural extenso limita la función respiratoria porque, al prestar la pleura su rigidez al pulmón subyacente, este se ventila mal (mecanismo restrictivo). Además, al reducirse la ventilación sin que lo haga paralelamente la circulación, aparece un trastorno de la relación ventilación/perfusión.

Esta alteración funcional y la presencia de la coraza pleural, que por estar constituida por tejido cicatricial tiene tendencia retráctil, explican las manifestaciones características que se indican a continuación.

Anamnesis

Es la común a la mayor parte de los síndromes respiratorios, es decir, disnea y síntomas derivados de la insuficiencia respiratoria.

Exploración física del tórax

Inspección. Tiene lugar una reducción del volumen y de la movilidad del hemitórax afectado.

Palpación. No se aprecian las vibraciones vocales porque la pleura engrosada impide su transmisión. La tráquea y la punta del corazón están desviadas hacia el lado enfermo.

Percusión. Se detecta matidez, pues se percute sobre el tejido sólido en el que se ha transformado la pleura.

Auscultación. En el área afectada no se aprecian ruidos pulmonares porque el engrosamiento pleural impide la generación de ruidos respiratorios y su transmisión a la pared torácica.

Exploración radiológica

La pleura engrosada se proyecta como una opacidad de extensión e intensidad equivalentes a las de la lesión. Por otro lado, al ejercer tracción sobre las estructuras próximas, aproxima las costillas, disponiéndolas verticalmente, desvía el mediastino hacia ella y eleva el diafragma. En la figura 24-2C se indican los datos más característicos.

Exploración funcional

Es la característica de un trastorno restrictivo extrapulmonar.

En la tabla 24-1 se indican de forma resumida los datos de exploración física de los principales síndromes parenquimatosos y pleurales.

Tabla 24-1

Exploración física torácica en los síndromes parenquimatosos y pleurales

Síndrome	Inspección	Palpación	Percusión	Auscultación
Enfisema + bronquitis crónica	Tórax «en tonel»	↓ vibraciones vocales	Timpanismo	Roncus Sibilancias ↓ murmullo vesicular
Atelectasia obstructiva	Disminución de tamaño Disminución de movilidad del hemitórax afectado	↓ vibraciones vocales Desviación de la tráquea hacia el lado afectado	Matidez	↓ murmullo vesicular
Condensación pulmonar	Disminución de movilidad del hemitórax afectado	↑ vibraciones vocales	Matidez	Soplo tubárico Crepitaciones ↓ murmullo vesicular
Afectación intersticial difusa	Respiración taquipneica y superficial	Normal	Normal	Crepitaciones
Derrame pleural	Aumento de tamaño Disminución de movilidad del hemitórax afectado	↓ vibraciones vocales Desviación de la tráquea hacia el lado sano	Matidez	Soplo pleural ↓ murmullo vesicular
Neumotórax cerrado	Aumento de tamaño Disminución de movilidad del hemitórax afectado	↓ vibraciones vocales Desviación de la tráquea hacia el lado sano	Timpanismo	↓ murmullo vesicular

Fisiopatología del mediastino

Recuerdo anatómico

El mediastino es el espacio limitado por las superficies internas de ambos pulmones, en la cara anterior por el esternón y en la cara posterior por la columna vertebral. Incluye el corazón y los grandes vasos, la tráquea y los bronquios principales, el esófago, el timo, los ganglios linfáticos, el conducto torácico y varios nervios importantes (p. ej., frénico, simpático, vago).

Se suele distinguir un mediastino superior y otro inferior, limitados por una línea que une el borde superior del cuerpo del esternón con la cuarta vértebra dorsal; a su vez, en el mediastino inferior se diferencian tres regiones: la anterior, por delante del corazón; la media, ocupada por este, y la posterior, situada por detrás de él (fig. 24-4).

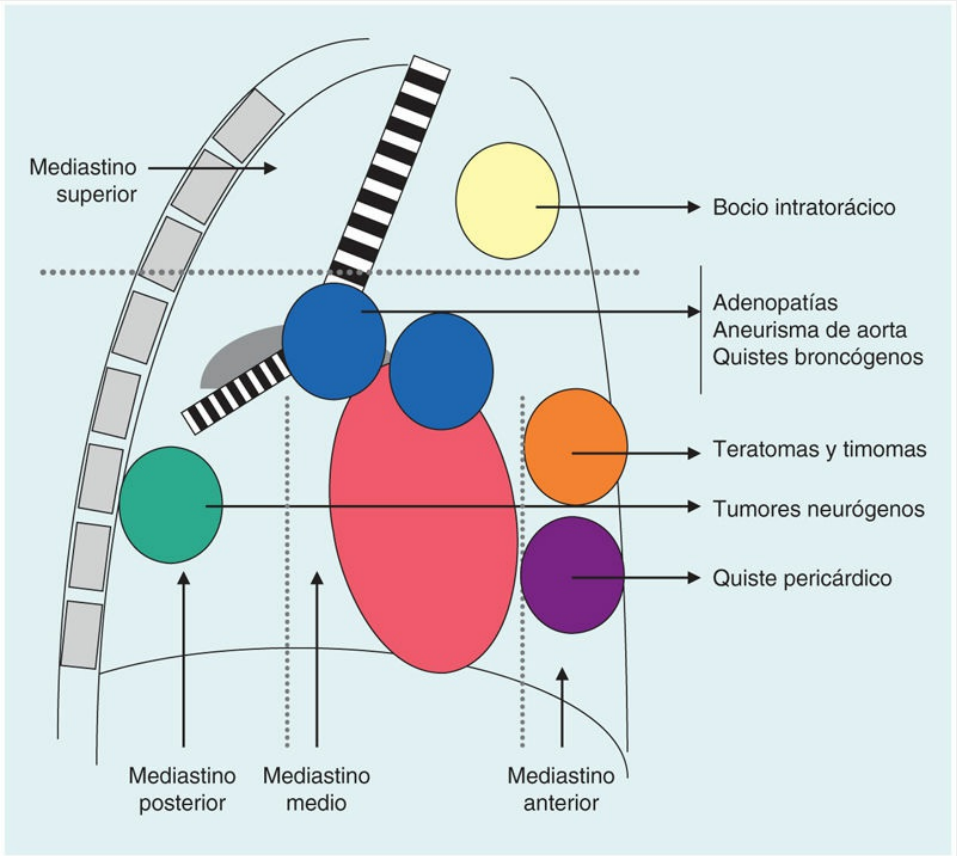


FIGURA 24-4 División del mediastino y causas más frecuentes de masa mediastínica.

Exploración

La exploración de cada uno de los órganos mediastínicos se estudia en los capítulos correspondientes. La del mediastino, en su conjunto, se realiza mediante las técnicas de diagnóstico por imagen (tomografías o TC). Otra técnica útil es la mediastinoscopia, que consiste en introducir un instrumento óptico para observar directamente el contenido del espacio mediastínico y, si interesa, obtener muestras para su estudio.

Síndrome mediastínico

En apartados anteriores hemos indicado los trastornos de la posición de esta estructura —desplazamiento hacia el lado enfermo en la atelectasia o en la paquipleuritis y hacia el sano en los derrames pleurales y en el neumotórax —.

Por ello, únicamente nos referiremos al síndrome mediastínico, que puede definirse de forma sencilla como el conjunto de manifestaciones que expresan el sufrimiento de los órganos mediastínicos por un conflicto de espacio.

Causas

Pueden crear el conflicto de espacio tumores, seudotumores y tejido cicatricial.

Tumores. Son la causa más frecuente de este síndrome y pueden ser embrionarios o proceder de los ganglios, del timo o de los nervios. Los tumores de esófago, tráquea, bronquios y corazón no son considerados como mediastínicos a este respecto.

Seudotumores. Son formaciones de naturaleza no tumoral, pero que, como los tumores auténticos, ocupan espacio; algunos ejemplos son el bocio intratorácico y los aneurismas aórticos.

Tejido conjuntivo cicatricial. Ocupa el mediastino en la rara afección conocida como mediastinitis fibrosante.

Lógicamente, las diferentes masas mediastínicas se localizan en los compartimentos más próximos a la víscera de la que derivan, como se indica en la figura 24-4.

Consecuencias y manifestaciones

La función de los órganos se puede alterar por tres mecanismos: *a) compresión* por el conflicto de espacio; *b) infiltración* (que solo actúa cuando la causa es un tumor maligno), y *c) irritación* (si afecta a las estructuras nerviosas).

Las manifestaciones clínicas dependerán de los siguientes aspectos: *a)* la localización de las lesiones; *b)* la resistencia de las estructuras (p. ej., son más resistentes las arterias que las venas); *c)* la posibilidad de desplazamiento (p. ej., esófago), y *d)* la velocidad de aparición de las lesiones (capacidad de desarrollo de circulación colateral). Además, debe tenerse en cuenta que pueden existir manifestaciones no relacionadas con esta localización, sino con la naturaleza del proceso causal.

Por ello, el síndrome mediastínico se caracterizará por la asociación de una

o varias de las manifestaciones que se explican a continuación.

Neurológicas. La afectación del *simpático cervical* da lugar al síndrome de Bernard-Horner, definido por ptosis palpebral, miosis y enoftalmos (v. cap. 78). La afectación del *vago* puede ser de dos tipos: irritativa, caso en el que aparecerá bradicardia y broncoespasmo, o destructiva, caso en el que aparecerá taquicardia. La lesión del *nervio recurrente* ocasiona voz bitonal por la parálisis de una cuerda vocal, habitualmente la izquierda, por tener este nervio un recorrido mediastínico más largo. La irritación del *nervio frénico* da lugar a hipo (v. cap. 18), mientras que su destrucción da lugar a parálisis del diafragma, así como dolor en cuello y hombro.

Circulatorias. La estenosis y la obstrucción de la cava superior dan origen a una acumulación sanguínea en su territorio denominada *síndrome de vena cava superior.* Las manifestaciones de este síndrome son: *a)* cefalea, debida a la congestión endocraneal y por la elevación de la presión venosa que facilita el paso de líquido al intersticio; *b)* abotargamiento facial por la acumulación de líquido en el intersticio; *c)* edema y cianosis «en esclavina», es decir, localizados en cuello, brazos y zona alta del tórax, por la lentitud circulatoria que promueve la desaturación de oxígeno de la sangre; *d)* dilatación de las venas del cuello y de los brazos por ser tributarias de la cava superior, y *e)* dilatación de las venas de la pared del tórax por el desarrollo de las colaterales que conducen la sangre estancada a la cava inferior.

La *compresión de la vena cava inferior* da lugar a hepatomegalia y edema en las extremidades inferiores.

El corazón, la aorta y sus ramas son muy resistentes, por serlo su pared. De todas formas, si llegan a ser afectados, la compresión del corazón se manifiesta por el síndrome de insuficiencia cardíaca por adiastolia (v. cap. 33) y la de las arterias mediante diferencia de la presión arterial en ambos brazos.

Respiratorias. La compresión y/o infiltración de la tráquea y de los bronquios, si estrechan notablemente su luz o la obstruyen, dan lugar a un síndrome obstructivo (v. cap. 17) con disnea inspiratoria si la afectada es la tráquea o a una atelectasia pulmonar si la obstrucción es bronquial (v. cap. 23).

Digestivas. La manifestación de la compresión esofágica es la disfagia (v. cap. 36).

Linfáticas. La compresión del conducto linfático da lugar a quilotórax y/o ascitis quilosa.

Las técnicas de diagnóstico por imagen demuestran el ensanchamiento mediastínico y proporcionan datos orientadores acerca de la causa. Por otro lado, la mediastinoscopia permite observar las lesiones directamente y obtener muestras para biopsia.

Bibliografía de la parte 3

Agrawal A, Palkar A, Talwar A. The multiple dimensions of platypnea-orthodeoxia syndrome: A review. *Respir Med*. 2017;129:31–38.

Agustí A, Celli B, Faner R. What does endotyping mean for treatment in chronic obstructive pulmonary disease? *Lancet*. 2017;390:980–987.

Baddini-Martinez J, de Pádua AI. Chronic obstructive pulmonary disease: time to discuss new concepts. *Lancet*. 2016;388:2740–2741.

Bintcliffe OJ, Hallifax RJ, Edey A, Feller-Kopman D, Lee YC, Marquette CH, et al. Spontaneous pneumothorax: time to rethink management? *Lancet Respir Med*. 2015;3:578–588.

Bohadana A, Izbicki G, Kraman SS. Fundamentals of lung auscultation. *N Engl J Med*. 2014;370:744–751.

Callemeyn J, Van Haecke P, Peetermans WE, Blockmans D. Clubbing and hypertrophic osteoarthropathy: insights in diagnosis, pathophysiology, and clinical significance. *Acta Clin Belg*. 2016;71:123–130.

Chowdhuri S, Badr MS. Control of Ventilation in Health and Disease. *Chest*. 2017;151:917–929.

Cordovilla R, Bollo de Miguel E, Nuñez Ares A, Cosano Povedano FJ, Herráez Ortega I, Jiménez Merchán R. Diagnóstico y tratamiento de la hemoptisis. *Arch Bronconeumol*. 2016;52:368–377.

Dahlén SE. Asthma phenotyping: noninvasive biomarkers suitable for bedside science are the next step to implement precision medicine. *J Intern Med*. 2016;279:205–207.

Dempsey JA, Smith CA. Pathophysiology of human ventilatory control. *Eur Respir J*. 2014;44:495–512.

Di Nisio M, van Es N, Büller HR. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet*. 2016;388:3060–3073.

Feller-Kopman D, Light R. Pleural Disease. *N Engl J Med*. 2018;378:1754.

Ferreiro L, Toubes ME, Valdés L. Contribución del análisis del líquido pleural en el diagnóstico de los derrames pleurales. *Med Clin (Barc)*. 2015;145:171–177.

Foshat M, Boroumand N. The Evolving Classification of Pulmonary Hypertension. *Arch Pathol Lab Med*. 2017;141:696–703.

Gräf S, Morrell NW. Towards a molecular classification of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2016;48:987–989.

Hoiland RL, Bain AR, Rieger MG, Bailey DM, Ainslie PN. Hypoxemia, oxygen content, and the regulation of cerebral blood flow. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2016;310:R398–413.

Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea.

Lancet. 2014;383:736–747.

Kumar H, Choi DK. Hypoxia Inducible Factor Pathway and Physiological Adaptation: A Cell Survival Pathway? *Mediators Inflamm*. 2015;2015:584758.

Lobo V, Weingrow D, Perera P, Williams SR, Gharahbaghian L. Thoracic ultrasonography. *Crit Care Clin*. 2014;30:93–117.

Mahler DA, O'Donnell DE. Recent advances in dyspnea. *Chest*. 2015;147:232–241.

Martin JG, Panariti A. Fenotipos del asma, ¿son importantes? *Arch Bronconeumol*. 2017;53:177–179.

Martinez FD, Vercelli D. Asthma. *Lancet*. 2013;382:1360–1372.

Masterson C, Otulakowski G, Kavanagh BP. Hypercapnia: clinical relevance and mechanisms of action. *Curr Opin Crit Care*. 2015;21:7–12.

Nattie E. Ondine Undone. *N Engl J Med*. 2015;373:573–575.

Noujeim C, Bou-Khalil P. COPD updates: what's new in pathophysiology and management? *Expert Rev Respir Med*. 2013;7:429–437.

Pacheco A. Tos crónica. La necesidad de optimizar su tratamiento. *Med Clin (Barc)*. 2016;147:248–249.

Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. *Lancet*. 2018;391:783–800.

Postma DS, Rabe KF. The Asthma-COPD Overlap Syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373:1241–1249.

Rabe KF, Watz H. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2017;13:1931–1940: 389.

Richeldi L, Collard HR, Jones MG. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet*. 2017;389:1941–1952.

Semenza GL. Oxygen sensing, hypoxia-inducible factors, and disease pathophysiology. *Annu Rev Pathol*. 2014;9:47–71.

Simon MC. The Hypoxia Response Pathways - Hats Off! *N Engl J Med*. 2016;375:1687–1689.

Smith JA, Woodcock A. Chronic Cough. *N Engl J Med*. 2016;375:1544–1551.

Stoltz DA, Meyerholz DK, Welsh MJ. Origins of cystic fibrosis lung disease. *N Engl J Med*. 2015;372:351–362.

Swenson ER. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *High Alt Med Biol*. 2013;14:101–110.

Yalcin NG, Choong CK, Eizenberg N. Anatomy and pathophysiology of the pleura and pleural space. *Thorac Surg Clin*. 2013;23:1–10.

Yap FY, Skalski MR, Patel DB, Schein AJ, White EA, Tomasian A, et al. Hypertrophic Osteoarthropathy: Clinical and Imaging Features. *Radiographics*. 2017;37:157–195.

Zervas E, Samitas K, Gaga M. Nuevos marcadores del asma grave. *Arch Bronconeumol*. 2017;53:175–176.

Autoevaluación

Preguntas

1. La pleura visceral:
    a) Posee estomas
    b) Tiene un grosor similar en bases y vértices
    c) Está irrigada por vasos con elevada presión hidrostática
    d) Posee receptores para el dolor
    e) Ninguna de las anteriores
2. El roce pleural es característico de:
    a) Pleuritis seca
    b) Derrame pleural
    c) Neumotórax
    d) Paquipleuritis
    e) Ninguno de los anteriores
3. El mecanismo de producción del derrame pleural asociado a la insuficiencia cardíaca congestiva es:
    a) Aumento de la presión hidrostática capilar
    b) Disminución de la presión oncótica plasmática
    c) Aumento de la permeabilidad
    d) Obstrucción linfática
    e) Disminución de la presión intrapleural
4. No es un dato característico en la exploración física del derrame pleural:
    a) Roce pleural
    b) Abombamiento del hemitórax
    c) Disminución de las vibraciones vocales
    d) Matidez
    e) Disminución de la movilidad del hemitórax
5. La imagen de nódulo pulmonar que desaparece tras el tratamiento causal es un dato característico de:
    a) Derrame masivo
    b) Derrame libre
    c) Derrame intercisural
    d) Derrame subpulmonar
    e) Ninguno de los anteriores
6. Un aspecto amarillento verdoso del líquido pleural caracteriza a:
    a) Exudado
    b) Trasudado
    c) Hemotórax
    d) Quilotórax
    e) Derrame reumatoideo
7. El aumento de porosidad pleural es un mecanismo patogénico de los neumotórax:

a) Traumáticos
b) Yatrogénicos
c) Espontáneos primarios
d) Espontáneos secundarios
e) Ninguno de los anteriores

8. Se considera que un neumotórax es grande cuando la distancia interpleural medida a la altura del hilio pulmonar es mayor o igual a:
a) 1 cm
b) 2 cm
c) 3 cm
d) 4 cm
e) 5 cm

9. La localización más frecuente de los tumores y teratomas es el mediastino:
a) Superior
b) Anterior
c) Media
d) Posterior
e) Cualquiera de los anteriores

10. No es un dato del síndrome de cava superior:
a) Hepatomegalia
b) Cefalea
c) Edema «en esclavina»
d) Dilatación de las venas del cuello
e) Dilatación de las venas de la cara anterior del tórax

Respuestas

1. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: la pleura visceral: 1) es más gruesa en las bases y más fina en los vértices (lo que facilita el desarrollo de neumotórax en las regiones superiores); 2) no posee estomas; 3) los capilares, que reciben sangre de las arterias bronquiales, drenan en las venas pulmonares, por lo que su presión es menor que la de otros capilares tisulares, y 4) no posee fibras nerviosas sensibles al dolor.

2. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: en la pleuritis seca el único dato significativo obtenido al explorar el tórax son los roces o frotes pleurales, percibidos en la auscultación, que son el resultado de la fricción entre las hojas pleurales rugosas.

3. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: el aumento de la presión hidrostática interviene en situaciones de aumento de la presión venosa sistémica (p. ej., insuficiencia cardíaca derecha, sobrecarga de líquidos, insuficiencia renal) o pulmonar (insuficiencia cardíaca izquierda por estenosis mitral).

4. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: en los momentos iniciales del derrame pleural puede aparecer dolor pleurítico, que desaparece a medida que el líquido acumulado evita el contacto entre ambas capas pleurales.

5. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: el derrame subpulmonar se manifiesta por una «falsa elevación» del hemidiafragma, mientras que el derrame intercisural se manifiesta como un «nódulo» que al desaparecer con el tratamiento de la causa que lo ocasiona recibe la denominación de tumor fantasma.

6. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: el aspecto amarillento verdoso del líquido pleural sugiere un derrame reumatoideo.

7. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: en los neumotórax espontáneos primarios los dos principales factores implicados son las cavidades aéreas subpleurales (*blebs* y bullas) inaparentes hasta el momento del neumotórax, así como el aumento de «porosidad» de la pleura visceral, al ser sustituidas las células mesoteliales por células inflamatorias.

8. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: el tamaño de un neumotórax se considera grande si la distancia al vértice es mayor o igual a 3 cm o la distancia interpleural a la altura del hilio es mayor o igual a 2 cm (v. fig. e24-1).

9. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: las principales causas de masas mediastínicas

anteriores son las tres «T»: tumores, teratomas y timomas.

10. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: la estenosis y la obstrucción de la cava superior dan origen a una acumulación sanguínea en su territorio denominada síndrome de vena cava superior. Las manifestaciones de este síndrome son: 1) cefalea, debida a la congestión endocraneal y por la elevación de la presión venosa que facilita el paso de líquido al intersticio; 2) abotargamiento facial por la acumulación de líquido en el intersticio; 3) edema y cianosis «en esclavina», es decir, localizados en cuello, brazos y zona alta del tórax, por la lentitud circulatoria que promueve la desaturación de oxígeno en la sangre; 4) dilatación de las venas del cuello y de los brazos por ser tributarias de la cava superior, y 5) dilatación de las venas de la pared del tórax por el desarrollo de las colaterales que conducen la sangre estancada a la cava inferior.

PARTE 4
Fisiopatología y Patogenia General del Aparato Circulatorio

Capítulo 25: Recuerdo anatómico y fisiológico del corazón. Exploración funcional. Manifestaciones de la patología cardíaca
Capítulo 26: Exploración física y complementaria del corazón
Capítulo 27: Fisiopatología de las valvulopatías
Capítulo 28: Fisiopatología de los trastornos de la frecuencia y el ritmo cardíacos
Capítulo 29: Fisiopatología del miocardio y del pericardio. Arteriosclerosis
Capítulo 30: Fisiopatología de la circulación coronaria
Capítulo 31: Fisiopatología de la presión arterial
Capítulo 32: Insuficiencia circulatoria (I)
Capítulo 33: Insuficiencia circulatoria (II)
Capítulo 34: Fisiopatología de la circulación de las extremidades

CAPÍTULO 25

Recuerdo anatómico y fisiológico del corazón. Exploración funcional. Manifestaciones de la patología cardíaca

Recuerdo anatómico

El corazón es un órgano situado en la zona media del mediastino inferior (v. cap. 24) que consta de cuatro cavidades: dos aurículas (izquierda y derecha) y dos ventrículos (izquierdo y derecho) (fig. 25-1), ocupando las cavidades derechas una posición anterior en el tórax. La base del corazón está relativamente fija debido a su unión con los grandes vasos, mientras que el vértice (ápex) se localiza en el lado izquierdo y posee una mayor movilidad.

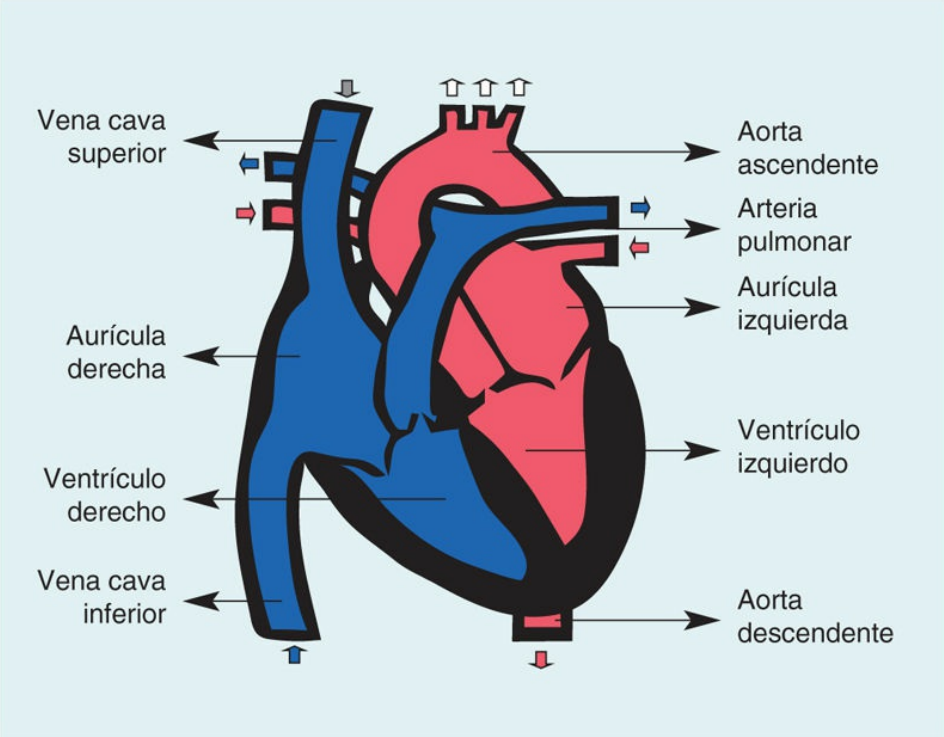


FIGURA 25-1 Esquema de la estructura cardíaca.

Las cuatro cavidades poseen una estructura diferente, de tal forma que el componente muscular es mayor en los ventrículos (encargados del bombeo de la sangre) en comparación con las aurículas (cuya función principal es acoger la sangre). Además, los dos ventrículos poseen una forma y una estructura diferentes, adecuadas a la función que realizan. Así, el ventrículo derecho presenta, en sección, una morfología semilunar y se comporta como un sistema distensible, adecuado para manejar oscilaciones de volumen con poca variación de presiones. Por el contrario, el ventrículo izquierdo, con una sección circular y una masa mayor, se comporta como un sistema menos distensible, capaz de manejar de forma adecuada las variaciones de presión.

En el corazón existen dos tipos de válvulas que controlan la dirección de la sangre: las válvulas auriculoventriculares (mitral en el lado izquierdo, tricúspide en el lado derecho), localizadas entre aurículas y ventrículos, y las

válvulas semilunares o sigmoideas (aórtica en el lado izquierdo, pulmonar en el lado derecho), que ponen en contacto los ventrículos con las arterias (aorta en el lado izquierdo, pulmonar en el lado derecho). Los extremos libres de las válvulas auriculoventriculares están unidos por tejido fibroso (cuerdas tendinosas) a los músculos papilares de la pared ventricular para evitar la eversión valvular durante la contracción ventricular. Tiene interés señalar que la apertura de las válvulas no ocasiona vibraciones perceptibles, mientras que su cierre da lugar a vibraciones responsables de los ruidos o tonos cardíacos (v. cap. 26). El primer ruido coincide con el cierre de las válvulas auriculoventriculares y el segundo con el de las válvulas sigmoideas.

Desde el punto de vista histológico, la pared del corazón posee tres capas: *a)* el *endocardio,* que tapiza las cámaras cardíacas y la superficie valvular; *b)* el *miocardio,* que posee dos tipos de elementos, a saber, el *sistema de excitoconducción* (encargado de generar estímulos, que posteriormente transmite a las fibras miocárdicas) y el conjunto de *fibras contráctiles* (que constituyen el principal componente en volumen), y *c)* el epicardio o *pericardio visceral,* cuya función es la protección del corazón (v. cap. 28).

Recuerdo fisiológico

La principal función del corazón es el bombeo de la sangre a las arterias. Sin embargo, este órgano también desempeña un papel importante en el control de la homeostasis del agua y el sodio, ya que libera los péptidos natriuréticos en respuesta a la sobrecarga de volumen.

Los *péptidos natriuréticos (PN)* son una familia de moléculas que poseen una estructura química similar. En la actualidad, los tres miembros mejor caracterizados de esta familia son el ANP (también denominado péptido natriurético auricular), el BNP (también denominado péptido natriurético cerebral, ya que se aisló por primera vez en tejido nervioso) y el CNP. También forma parte de esta familia la urodilatina, un fragmento del pro-ANP con acciones locales en el riñón. Los dos más importantes (ANP y BNP) son liberados principalmente por el tejido miocárdico (ANP en la aurícula derecha y BNP en los ventrículos) en respuesta a la sobrecarga mecánica (fig. 25-2). Inicialmente se sintetizan en forma de propéptidos (p. ej., pro-BNP) que, por acción de dos enzimas (corina y furina), se fragmentan en la forma activa (BNP) y un péptido aminoterminal (NT-pro-BNP). La degradación del BNP la llevan a cabo varias enzimas, de las cuales las más importantes son la neprilisina y la dipeptidilpeptidasa 4 (v. fig. e25-1). Una vez liberados al plasma, circulan hasta fijarse a receptores específicos, localizados en los vasos, el riñón y el sistema nervioso central. Existen tres tipos de receptores para péptidos natriuréticos: receptores de tipos A y B (que traducen señales activadoras a través de la generación de monofosfato de guanosina cíclico [GMPc]) y receptores de tipo C (que están implicados en su aclaramiento). En los vasos predominan los receptores de tipo A, mientras que en el riñón existen ambos tipos. El efecto de los péptidos natriuréticos sobre los *vasos sanguíneos* es la vasodilatación, tanto de forma directa como a través de la inhibición del sistema simpático y del sistema renina-angiotensina-aldosterona. La acción de estos péptidos sobre el *riñón* se ejerce tanto en la región glomerular como en la tubular. Así, en la región glomerular disminuye el tono de la arteriola aferente, se incrementa el de la eferente y disminuye la contracción de las células mesangiales (aumentando la superficie de filtrado), por lo que aumenta la tasa de filtración glomerular. Por otro lado, tanto ANP como BNP actúan sobre el túbulo colector y ejercen una acción natriurética directa. Finalmente, los péptidos natriuréticos actúan sobre el *sistema nervioso central* disminuyendo la sed e inhibiendo la activación del sistema nervioso simpático.

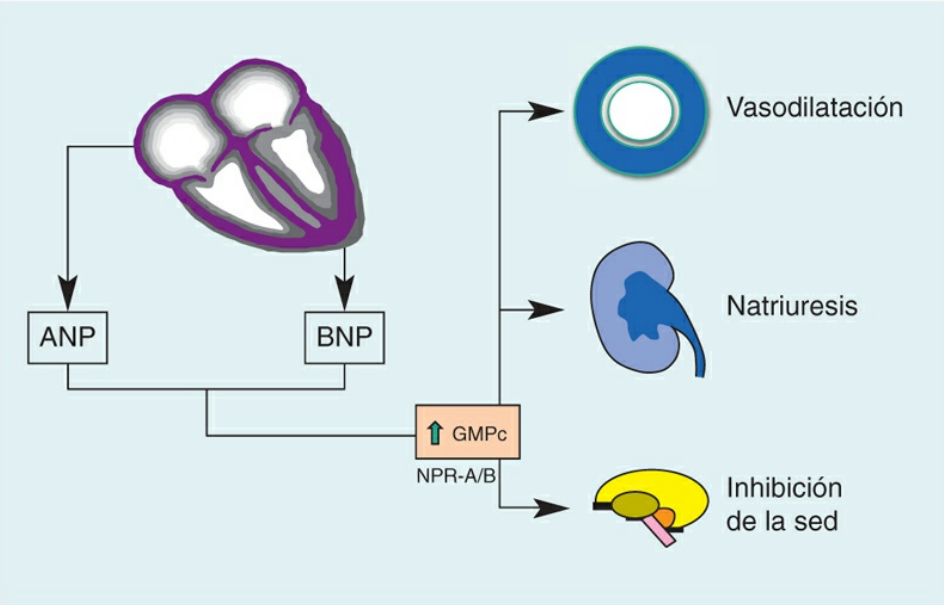


FIGURA 25-2 Esquema general de los péptidos natriuréticos. *ANP,* péptido natriurético auricular; *BNP,* péptido natriurético cerebral o de tipo B; *NPR,* receptor de péptidos natriuréticos.

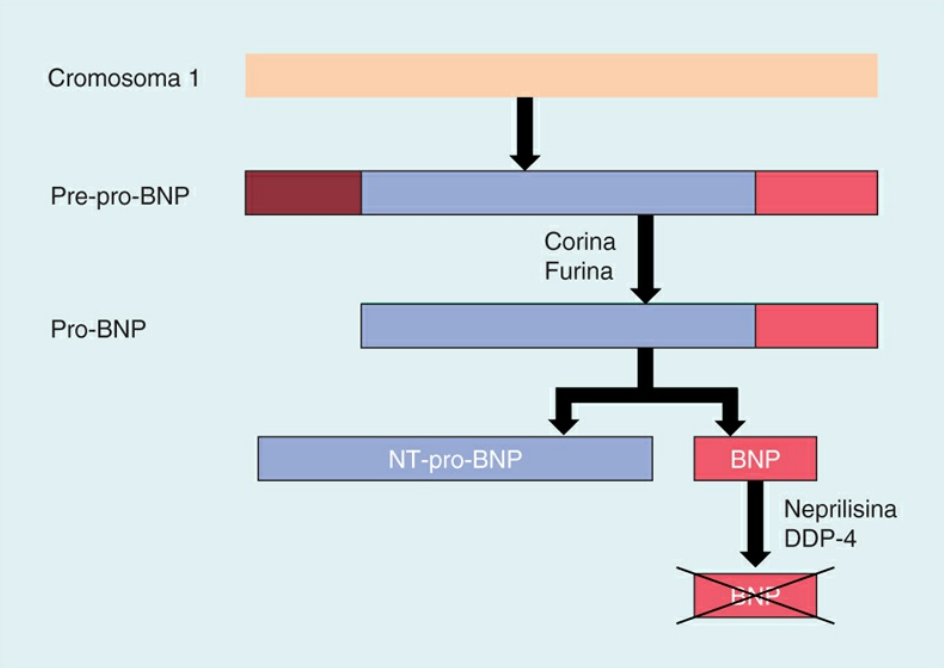


FIGURA E25-1 Síntesis y degradación de BNP (péptido natriurético cerebral).

La elevación plasmática de BNP y su fragmento aminoterminal (NT-pro-BNP) se observa principalmente en la insuficiencia cardíaca. Debido a su mayor vida media, mayor estabilidad en suero, menor variabilidad y ausencia de modificaciones en presencia de inhibidores de la neprilisina, es preferible el empleo de NT-pro-BNP.

Elementos básicos de la fisiología cardíaca

Para cumplir su función principal, es decir, el bombeo adecuado de la sangre, se requiere la normalidad de tres elementos: *a)* una adecuada formación y conducción de los estímulos; *b)* una adecuada contracción y relajación del miocardio, y *c)* la integridad funcional de las válvulas.

Formación y conducción de los estímulos

Esta función corresponde al sistema de excitoconducción cardíaco, que está constituido por el nodo sinusal, las vías de conducción internodales, el nodo auriculoventricular, el haz de His (con sus dos ramas) y las fibras de Purkinje (v. fig. 28-1). Aunque en el capítulo 28 se detallará la fisiopatología de este sistema, debemos mencionar algunos aspectos de interés. Las células del sistema de excitoconducción poseen dos propiedades esenciales: el automatismo y la conductividad. El automatismo se debe a la despolarización rítmica de las membranas y es máximo en el nodo sinusal (con una frecuencia espontánea de aproximadamente 100 impulsos/min), actuando de marcapasos, es decir, de generador del ritmo cardíaco. Estos estímulos difunden a lo largo del sistema y alcanzan la musculatura ventricular, excitándola desde el endocardio hasta el pericardio. La generación de estímulos *(cronotropismo)* es modificada por diferentes factores que señalaremos posteriormente.

Contracción del miocardio

La contracción del miocardio es la función principal de los miocitos cardíacos, células que se encuentran conectadas de forma muy intensa por uniones estrechas *(gap junctions)* y que constituyen un auténtico sincitio funcional. La contracción de los miocitos se basa en tres de sus propiedades: *a)* la *excitabilidad,* es decir, la capacidad para ser estimulados; *b)* la *refractariedad,* o capacidad para no responder a nuevos estímulos cuando están en período de recuperación, y *c)* la *contractilidad* (inotropismo), o capacidad de acortar su longitud desarrollando fuerza.

La ***excitabilidad*** de los miocitos depende de la generación de un cambio de voltaje de la membrana plasmática (potencial de acción transmembrana [PAT]) en respuesta a los estímulos proporcionados por el sistema de excitoconducción. En las células contráctiles estudiadas en situación basal, el potencial transmembrana es de –90 mV debido a la diferencia de concentración de iones en el medio intracelular (rico en K^+) y el extracelular (rico en Na^+) (v. fig. e25-2). Esta diferencia iónica se mantiene por una bomba Na^+-K^+-ATPasa que introduce dos iones de potasio por cada tres iones de sodio que elimina al exterior. Cuando se aplica un impulso excitador al miocito, se producen cambios en la permeabilidad iónica mediados por diferentes canales (v. tabla e25-1). Estos canales se distinguen por el tipo de ion que los atraviesa, el tipo de corriente y los estímulos que desencadenan su apertura o cierre. Además, su expresión es diferente en las células contráctiles

y automáticas (v. cap. 28). En las células contráctiles se distinguen cinco fases (fig. 25-3). La *fase 0* se inicia con la apertura de los canales rápidos del sodio (I_{Na}) mientras se cierran los canales I_{K1} *(inward rectifier current)* y los canales lentos del sodio ($I_{Ca\text{-}L}$). Por este motivo, entra sodio en la célula y se produce la despolarización. En la *fase 1* disminuye el flujo a través de los canales rápidos del sodio y sale potasio a través de los canales I_{to} *(transient outward current).* En la *fase 2* se produce un equilibrio entre la entrada de sodio y calcio, por un lado, y la salida de potasio a través de los canales I_{to} e I_{Ks} *(delayed rectifier slow),* por otro. La *fase 3* se caracteriza por la salida de potasio a través de los canales rectificadores del potasio dependientes de voltaje (I_{Ks}, I_{Kr} e I_{Kur}) y de los modificados por ATP y acetilcolina ($I_{K\ ATP}$ e $I_{K\ ACh}$), negativizándose el potencial transmembrana. En la *fase 4* se mantiene la despolarización por la salida de potasio a través de los canales I_{K1}.

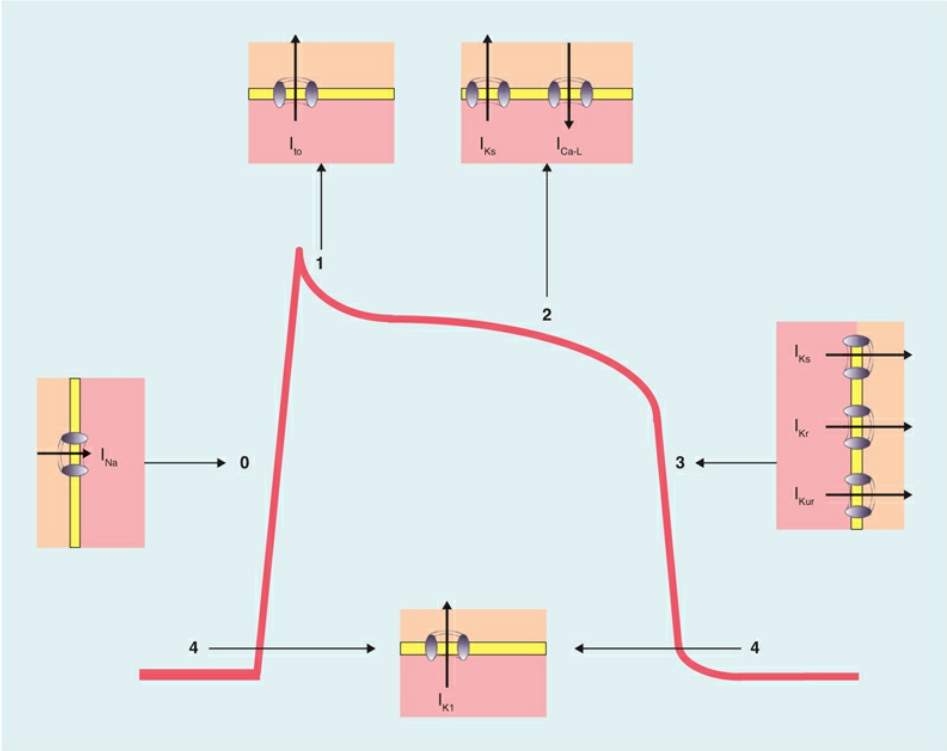


FIGURA 25-3 Canales iónicos y potencial de acción transmembrana en las células contráctiles.

Tiene interés señalar que existen diferencias entre las células auriculares y las ventriculares, y entre estas últimas dependiendo de su localización (subepicárdicas o subendocárdicas).

La ***refractariedad*** de los miocitos depende de la desactivación de los canales del sodio y el calcio durante la parte final de la fase 3 del PAT. Existen un *período refractario absoluto* (en el que ningún estímulo es capaz de activar la célula), un *período refractario efectivo* (en el que algunos estímulos pueden activar la célula, pero no transmitir estímulos) y un *período refractario relativo*

(en el que estímulos supranormales pueden desencadenar la activación y la transmisión de los estímulos).

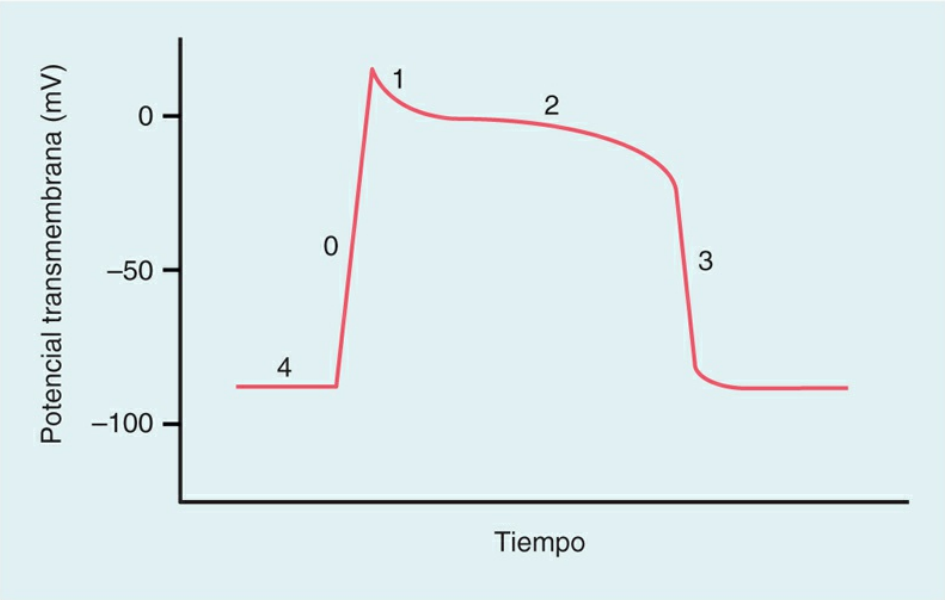


FIGURA E25-2 Potencial de acción transmembrana (células de respuesta rápida).

Tabla e25-1

Canales iónicos principales en las células cardíacas

Ion	Corriente	Nomenclatura	Activación	Células contráctiles	Células automáticas
Na^+	Rápida	I_{Na}	Voltaje	Sí	No
	Lenta	$I_{f\ (funny)}$	Voltaje y receptor	No	Sí
Ca^{2+}	Transitoria	$I_{Ca\text{-}T}$	Voltaje	No	Sí
	Lenta	$I_{Ca\text{-}L}$	Voltaje	Sí	Sí
K^+	Transitoria	$I_{to\ (transient\ outward)}$	Voltaje	Sí	No
	Rectificadora	$I_{K1\ (inward\ rectifier)}$	Voltaje	Sí	Sí
	Rectificadora lenta	$I_{Ks\ (delayed\ rectifier\ slow)}$	Voltaje	Sí	Sí
	Rectificadora rápida	$I_{Kr\ (delayed\ rectifier\ rapid)}$	Voltaje	Sí	Sí
	Rectificadora ultrarrápida	$I_{Kur\ (delayed\ rectifier\ ultrarapid)}$	Voltaje	Sí	Sí
	Sensible a ATP	$I_{K\,ATP}$	Receptor	Sí	Sí
	Sensible a acetilcolina	$I_{K\,ACh}$	Receptor	Sí	Sí

La ***contractilidad*** de los miocitos depende de varios factores: *a)* transmisión rápida de la despolarización de membrana al interior de la célula; *b)* aumento

del calcio intracelular; *c)* adecuada estructura de las miofibrillas, responsables finales del acortamiento y/o desarrollo de la tensión muscular, y *d)* aporte de energía necesaria. Revisaremos brevemente estos elementos:

- La *transmisión rápida de la despolarización* de la membrana plasmática de los miocitos (sarcolema) al interior celular se realiza gracias a unas estructuras específicas denominadas túbulos T, próximos al retículo sarcoplásmico.
- La despolarización de la membrana lleva a un *aumento del calcio intracelular* debido tanto a la entrada de este catión desde el medio extracelular (a través de los canales lentos del calcio) como a la liberación desde el retículo sarcoplásmico. Cuantitativamente es mucho más importante la liberación de calcio desde el retículo sarcoplásmico a través de canales específicos de la rianodina, que aumenta 100 veces la concentración intracelular. El calcio difunde por el citoplasma y se une a la troponina, lo que permite la contracción muscular. En la diástole, el calcio es de nuevo secuestrado en el retículo sarcoplásmico gracias a una Ca^{2+}-ATPasa (SERCA) asociada a una proteína inhibitoria denominada fosfolambano o eliminado al exterior de la célula por el intercambiador Na^{+}/Ca^{2+}.
- Cada miocito posee varias *miofibrillas,* alineadas de forma longitudinal, que poseen una estructura básica repetitiva denominada sarcómero (fig. 25-4). Cada sarcómero está formado por dos tipos de filamentos (gruesos y finos); el desplazamiento relativo de estos es el responsable del acortamiento del sarcómero, que es la base de la contracción muscular. Los filamentos gruesos están formados por miosina, una proteína de estructura compleja con una porción fibrilar (que forma la base del filamento) y una porción globulosa (que posee actividad ATPasa y lugares de unión a la actina). Los filamentos finos están formados por una doble hélice de moléculas de actina que, en el músculo en reposo, están unidas a tropomiosina, molécula que bloquea los lugares de unión de la actina a la miosina. A su vez, la tropomiosina está unida a la troponina, molécula formada por tres subunidades: troponina T (capaz de unirse a la **t**ropomiosina), troponina I (que **i**nhibe la ATPasa de la miosina) y troponina C (capaz de unirse al **c**alcio). Los filamentos finos se insertan en las bandas Z, mientras que los filamentos gruesos aislados constituyen las líneas M (v. fig. 25-4). En la figura 25-5 se representa esquemáticamente el proceso de la contracción muscular. Así, el aumento del calcio intracelular, al unirse a la troponina C, hace que la tropomiosina se localice profundamente en el filamento fino, liberando los sitios de unión de la actina a la miosina. En estas condiciones se produce la unión de actina y miosina, lo que ocasiona la flexión de la cabeza de miosina y el desplazamiento del filamento

fino sobre el filamento grueso. En esta fase también se liberan difosfato de adenosina (ADP) y fosfato de miosina. A continuación, se produce la unión de una molécula de trifosfato de adenosina (ATP) a la cabeza de miosina, que es hidrolizado por la actividad ATPasa de la misma, liberándose la unión entre la actina y la miosina. El ciclo se repite hasta que disminuyen los niveles intracelulares de Ca^{2+}. Lógicamente, se producirá la disminución de la longitud del sarcómero y, por lo tanto, el acortamiento muscular.

- Para que la contracción sea normal, es preciso que el miocardio reciba suficiente *provisión de oxígeno y de sustratos energéticos* a través de la sangre que circula por las arterias coronarias. La energía necesaria es generada por el metabolismo miocárdico, básicamente aerobio, degradando principalmente glucosa (en el período posprandial) y ácidos grasos (durante el ayuno). Aunque, en general, el ATP se utiliza inmediatamente después de haberse generado, el músculo cardíaco es capaz de almacenar energía en forma de fosfato de creatina, sintetizado a partir de ATP por la acción enzimática de la creatina cinasa. En condiciones de isquemia, esta energía es liberada según la siguiente reacción:

$$\text{Fosfato de creatina} + \text{ADP} \rightarrow \text{ATP} + \text{creatina}$$

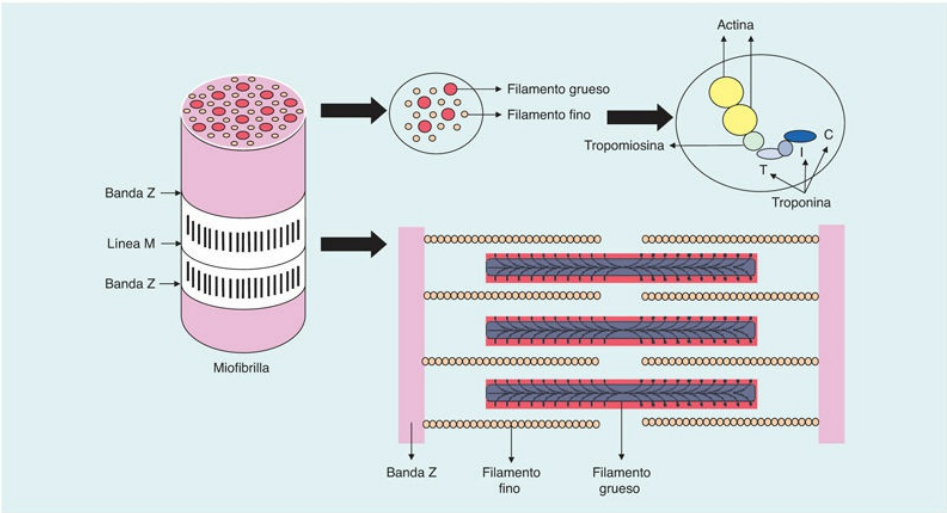


FIGURA 25-4 Estructura de las miofibrillas.

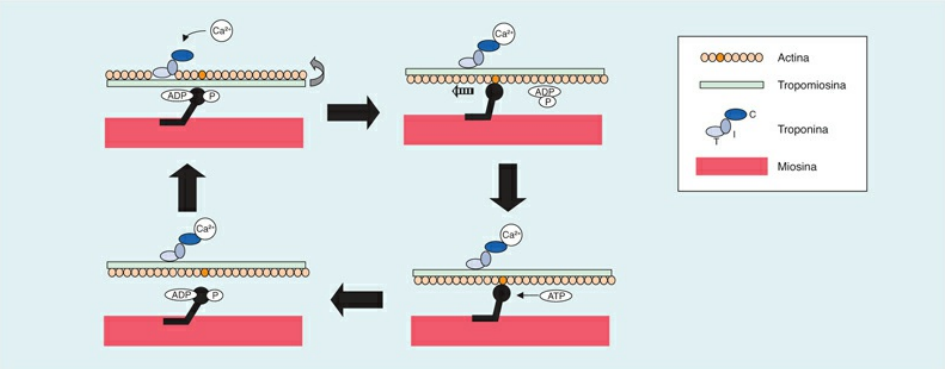


FIGURA 25-5 Papel del calcio en la contracción muscular.

Integridad del aparato valvular

La integridad valvular asegura que la corriente sanguínea siga la dirección adecuada, es decir, desde las aurículas hasta los ventrículos, y desde estos hasta las arterias. Para ello, y obedeciendo a las diferencias de presión entre las correspondientes cavidades, las válvulas se abren cuando han de permitir el paso de la sangre y se cierran cuando han de evitar que refluya.

Ciclo cardíaco

La actividad cardíaca es rítmica y se compone de una fase de contracción ventricular (sístole) y una fase de relajación ventricular (diástole). El conjunto de ambas fases recibe el nombre de ciclo cardíaco. Si la frecuencia cardíaca es normal, la diástole ocupa dos tercios del ciclo y la sístole el tercio restante.

La *diástole,* o período de repleción ventricular, consta de cuatro fases: *a)* una fase *isovolumétrica,* desde que se cierran las válvulas sigmoideas hasta que se abren las auriculoventriculares; *b)* una fase de *llenado rápido,* por diferencia de presión entre ambas cavidades; *c)* una fase de diástasis o de *llenado lento,* y *d)* la *presístole* o contracción auricular (que aporta un 20-30% del volumen ventricular y que es especialmente importante cuando la frecuencia cardíaca es rápida). Las dos primeras fases son fenómenos activos de la pared ventricular, ya que requieren energía para restituir el calcio al retículo sarcoplásmico, mientras que las dos últimas fases de la diástole son pasivas en lo que respecta al ventrículo.

Una vez llenos los ventrículos, comienza la *sístole* ventricular con la *fase de contracción isométrica* o isovolumétrica, durante la cual aumenta la presión dentro de la cavidad sin que se reduzca su volumen, pues la sangre no puede ser expulsada en ninguna dirección porque la válvula auriculoventricular se ha cerrado al comienzo de la fase y la semilunar aún no se ha abierto. A continuación, se abre esta válvula y comienza la *fase de eyección* y, con ella, la expulsión de sangre y la reducción del volumen ventricular, hasta que la presión en la aorta (o en la arteria pulmonar) supera la de los ventrículos y se cierran las válvulas semilunares. En este momento comienza la diástole ventricular y el ciclo se repite de nuevo.

Gasto cardíaco

El gasto cardíaco es la cantidad de sangre que expulsa el corazón en la unidad de tiempo (volumen/min). Esta magnitud depende de dos factores: el volumen expulsado en cada latido y el número de latidos por minuto (frecuencia cardíaca) (fig. 25-6). A su vez, el volumen expulsado en cada latido (volumen sistólico) depende de tres elementos: precarga, contractilidad y poscarga.

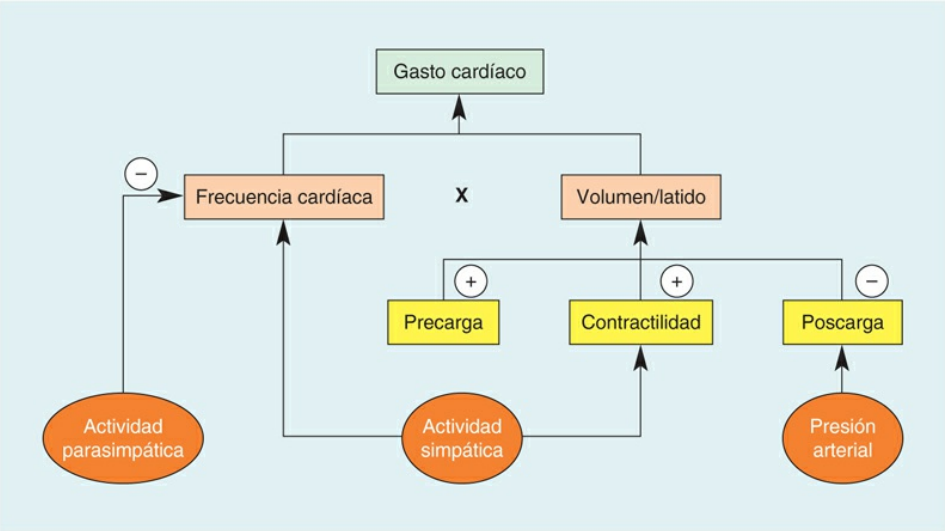


FIGURA 25-6 Determinantes y modificaciones del gasto cardíaco.

Frecuencia cardíaca. Depende de la actividad intrínseca del nodo sinusal y de las influencias exógenas. Así, el aumento del tono adrenérgico, por influencia neurógena (liberación de noradrenalina) u hormonal (liberación de adrenalina), incrementa la frecuencia cardíaca (efecto cronótropo positivo) por interacción con los receptores β_1. Por el contrario, el aumento del tono parasimpático (vagal) por interacción con los receptores muscarínicos disminuye la frecuencia cardíaca.

En condiciones normales, la frecuencia cardíaca real (60-80 lat/min) es menor que la generada automáticamente por el nodo sinusal (100 lat/min), lo cual indica la existencia de una inhibición vagal. La frecuencia cardíaca es menor durante el sueño, lo que puede explicar la aparición de algunas arritmias durante este período.

Precarga. Es el volumen presente en los ventrículos al final de la diástole (volumen telediastólico). El aumento de este volumen incrementa (hasta unos límites determinados) el volumen sistólico, lo que constituye la ley de Frank-Starling (v. cap. 33). La base fisiológica de este fenómeno es sencilla de entender, ya que al aumentar la distensión muscular se facilita la formación de puentes entre actina y miosina y, por lo tanto, la contracción muscular.

Contractilidad (inotropismo). Depende básicamente de tres elementos: *a)* la cantidad de proteínas contráctiles en el músculo; *b)* la disponibilidad de

ATP y calcio libre, y *c)* el tono simpático. En este sentido, son agentes inótropos positivos las catecolaminas y las hormonas tiroideas, mientras que ejerce un efecto inótropo negativo la isquemia, al disminuir el aporte de oxígeno (disminuyendo, por lo tanto, el aporte energético). Debemos señalar que el sistema parasimpático solo disminuye la contractilidad auricular, sin modificar la contractilidad ventricular. Lógicamente, un aumento de la contractilidad aumenta el volumen sistólico.

Poscarga. Es la tensión que desarrolla el miocardio ventricular durante la sístole. Aunque depende de varios factores (p. ej., el radio de la cavidad ventricular), en la práctica suele hacerse equivalente a la presión arterial en la raíz de la aorta. Un aumento de la poscarga, al oponerse a la eyección del ventrículo, disminuye el volumen sistólico.

Modificando estos factores, el corazón se adapta a las diversas situaciones fisiológicas (el ejercicio físico, la digestión, las emociones, etc.), que exigen un aumento de su rendimiento por incrementar el consumo de oxígeno y de sustratos energéticos por los tejidos. Así, por ejemplo, durante el ejercicio físico, debido al aumento del tono del simpático y de la secreción de catecolaminas, se incrementan la contractilidad y la frecuencia cardíacas. Por otro lado, el corazón insuficiente trata de conseguir la compensación a través de estos factores, como veremos en el capítulo 33.

Exploración funcional del corazón

A continuación se describen las principales medidas de la función cardíaca.

Índice cardíaco. Es el cociente entre el gasto cardíaco y la superficie corporal, por lo que se expresa en litros por minuto por metro cuadrado (L/min/m^2). Los valores normales oscilan entre 2,5 y 3,6 L/min/m^2. Para calcular el gasto cardíaco se pueden emplear diversos métodos (p. ej., consumo de oxígeno, dilución de colorantes, termodilución), aunque no son de empleo sistemático en la práctica clínica.

Fracción de eyección. Es el cociente entre el volumen sistólico y el volumen telediastólico, es decir, el porcentaje de volumen que una vez que llega al ventrículo este es capaz de eyectar. Se expresa en forma de porcentaje, siendo los valores normales entre el 55 y el 80%. Esta magnitud puede calcularse por diversos métodos de imagen (ecocardiografía, angiografía o ventriculografía isotópica) (v. cap. 26). La fracción de eyección depende de los mismos factores que el volumen sistólico, es decir, de la precarga, la contractilidad y la poscarga.

Relación entre la presión y el volumen telesistólico. Para la medida del volumen telesistólico se emplean los métodos de imagen ya mencionados, mientras que la medida de la presión telesistólica es equivalente a la presión arterial en el momento del cierre de la válvula aórtica (incisura dicrota). Esta magnitud evalúa de forma directa la contractilidad, independientemente de la precarga.

Manifestaciones clínicas de la patología cardíaca

Por la íntima relación fisiológica que existe entre los aparatos respiratorio y circulatorio, algunas manifestaciones (cianosis, disnea, tos, hemoptisis) analizadas en la semiología del aparato respiratorio pertenecen también a la del corazón. Para completar el estudio de las manifestaciones de la patología cardíaca, debemos considerar en este capítulo el dolor, las palpitaciones y el edema.

Dolor de origen cardíaco

Existen dos tipos principales de dolor de origen cardíaco: el de la insuficiencia coronaria y el pericárdico.

Dolor de la insuficiencia coronaria

Tiene las siguientes características: suele ser de carácter constrictivo y va acompañado de sensación de angustia. Se localiza detrás del esternón (zona de la corbata) (v. fig. e25-3), y es frecuente que el paciente señale esta localización utilizando el puño cerrado o la mano en forma de garra, gesto conocido como «signo de Levine». La «irradiación» típica es hacia el hombro y el brazo izquierdos o, con menor frecuencia, hacia el brazo derecho, el cuello y el maxilar inferior. La duración, las circunstancias desencadenantes y las medidas que alivian el dolor son diferentes en la angina de pecho y en el infarto de miocardio (v. cap. 30).

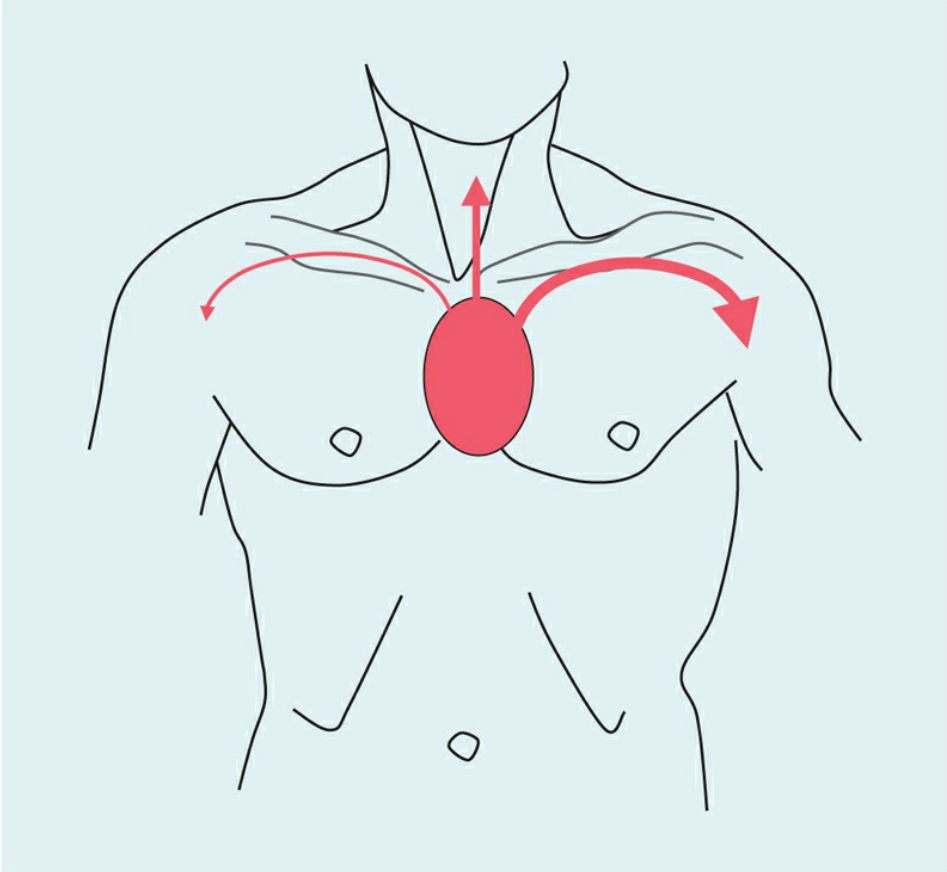


FIGURA E25-3 Irradiación del dolor coronario.

En cuanto a su génesis, se atribuye a la acumulación local de metabolitos del miocardio lesionado que, aunque no han sido identificados, pueden consistir en adenosina (cuya infusión directa reproduce el dolor) asociada o no a otras sustancias (potasio, hidrogeniones, bradicinina y prostaglandinas, entre otras). Estos productos estimulan los receptores del dolor y dan origen a impulsos que viajan por fibras de la sensibilidad visceral hasta los ganglios simpáticos cervicales y primeros torácicos, para después ingresar en la médula con las raíces posteriores. (Para la explicación de la «irradiación», que en realidad es una referencia del dolor a zonas alejadas del corazón, véase el capítulo 73.)

Dolor pericárdico

La irritación de las terminaciones de las fibras dolorosas del pericardio parietal (ya que solo la cara diafragmática está dotada de estas fibras) o las de la pleura parietal próxima justifica el dolor de las pericarditis agudas. El dolor pericárdico es agudo, de localización precordial, e «irradia» a los hombros, al cuello y a la espalda (la base fisiopatológica de esta «irradiación» es la misma que en el dolor de la insuficiencia coronaria y, en particular, la referencia a los hombros depende de la irritación de los nervios frénicos). Quizá lo más destacado de este dolor es su variabilidad, ya que aumenta con los movimientos respiratorios, con los cambios de posición y con la tos (circunstancias todas ellas que movilizan el pericardio), y se alivia con la

posición de sentado e inclinado hacia delante, que reduce la tensión del pericardio.

En el derrame pericárdico no hay dolor agudo, sino una molestia tensiva vaga, ya que el líquido acumulado separa las hojas del pericardio y evita la estimulación de las terminaciones nerviosas.

Palpitaciones

Se denomina palpitación a la conciencia de la actividad cardíaca, generalmente referida a la región precordial y, en menor medida, al cuello o al epigastrio. Constituye un síntoma, ya que el latido cardíaco no se percibe en condiciones normales con reposo físico y estabilidad emocional. Los mecanismos responsables de la aparición de palpitaciones se detallan a continuación.

Disminución del umbral de la conciencia para el latido cardíaco. En este caso, el individuo experimenta palpitaciones, aunque la actividad cardíaca sea normal. Este es el origen de las palpitaciones que refieren los pacientes con ansiedad.

Alteraciones del ritmo cardíaco. Tienen lugar cuando el ritmo cardíaco es demasiado rápido, irregular o demasiado lento. Aparece en las arritmias cardíacas, en situaciones fisiológicas (esfuerzos físicos o emociones), con el consumo de estimulantes y en circunstancias patológicas que aumentan el ritmo cardíaco (p. ej., fiebre, anemia, tirotoxicosis). De cualquier forma, la presencia de palpitaciones no siempre indica la existencia de arritmia, ni todas las arritmias cursan con palpitaciones.

Algunas características, fácilmente documentadas en la anamnesis y la exploración, sugieren que una arritmia es la responsable de las palpitaciones: por ejemplo, el inicio súbito, el final brusco, la presencia de palpitaciones en el cuello, la aparición en reposo o la asociación con otra sintomatología cardíaca.

Así, las extrasístoles son percibidas como «sensación de que en algunos momentos el corazón se para», las taquiarritmias como «sensación de que el corazón late muy rápido», algunas alteraciones estructurales o estados hiperdinámicos como «sensación de que el corazón late de forma muy intensa». Las palpitaciones en el cuello se asocian a arritmias supraventriculares (particularmente a taquicardia por reentrada nodal), en las que la contracción simultánea de aurículas y ventrículos hace que la contracción auricular coincida con las válvulas cerradas y se transmite retrógradamente («ondas cañón»). Por la similitud con el aspecto del cuello de los batracios, a esta situación se la denomina (¿humorísticamente?) RANA positivos (v. cap. 26). También en la insuficiencia tricuspídea existe una visualización del flujo retrógrado de la contracción del ventrículo derecho (signo de Lancisi).

Contracciones muy intensas o movimientos anormales del corazón en el tórax. No es seguro si la sensación extraña que perciben estos pacientes se debe al aumento del volumen/latido o al hecho de que, al estar incrementada la contractilidad, se eleva rápidamente la presión intraventricular y se cierran de manera brusca las válvulas auriculoventriculares. Este es el mecanismo de las palpitaciones en las alteraciones estructurales cardíacas (p. ej., valvulopatías o miocardiopatías).

Las principales causas de palpitaciones, que actúan a través de los mecanismos señalados, se indican en la tabla 25-1.

Tabla 25-1

Causas de palpitaciones

Causas	Ejemplos
Arritmias	Extrasístoles (v. cap. 28) Taquicardias (v. cap. 28) Bradicardias (v. cap. 28)
Alteraciones estructurales	Valvulopatías (v. cap. 27) Miocardiopatías (v. cap. 29)
Alteraciones psicosomáticas	Ansiedad
Causas sistémicas	Fiebre Anemia Hipertiroidismo
Sustancias exógenas	Alcohol Cafeína Nicotina

Edema de origen cardíaco

El edema cardíaco se desencadena por el aumento de la presión hidrostática en el sector venoso de los capilares, que rompe el equilibrio entre las presiones hidrostática y oncótica, y ocasiona el paso de líquido hemático al intersticio. El edema iniciado de esta forma se perpetúa por la retención de sodio y agua por el riñón en respuesta a la disminución del volumen sanguíneo eficaz (v. cap. 32).

En la *insuficiencia cardíaca derecha* se eleva la presión venosa sistémica porque el corazón no es capaz de acoger la sangre que vuelve por las venas. Es posible que intervenga también la limitación del drenaje linfático, ya que la hipertensión venosa se transmite al conducto torácico. Este edema se caracteriza por que tiende a disponerse en las zonas declives obedeciendo a la acción de la gravedad. De este modo, si el paciente hace vida normal, se observa en los pies (tobillos) y en las piernas, y disminuye, pudiendo llegar a desaparecer, con el decúbito nocturno. Por el contrario, si el enfermo se ve obligado a guardar cama, el líquido se acumula en la región sacra. Cuando alcanza gran desarrollo, el edema se extiende a otras zonas (p. ej., muslos, genitales, pared abdominal) e incluso se acumula líquido en las serosas (situación denominada anasarca).

En la *insuficiencia cardíaca izquierda* se eleva la presión venosa pulmonar y

aparece edema pulmonar (v. cap. 22).

Autoevaluación

Preguntas

1. Con respecto a la anatomía cardíaca:
    a) El ápex es la zona que tiene una mayor movilidad
    b) El ventrículo izquierdo presenta, en sección, una morfología circular
    c) El ventrículo derecho presenta una forma adecuada para acomodar volúmenes diferentes de sangre
    d) Todas las anteriores son correctas
    e) Ninguna de las anteriores es correcta
2. Todas las siguientes son acciones de los péptidos natriuréticos A y B, excepto:
    a) Vasodilatación
    b) Disminución de la filtración glomerular
    c) Disminución de la reabsorción de sodio en el tubo colector
    d) Disminución de la sed
    e) Disminución de la activación del sistema simpático
3. La enzima neprilisina es la responsable de:
    a) Transformación de pre-pro-BNP en pro-BNP
    b) Fragmentación del pro-BNP en BNP y NT-pro-BNP
    c) Degradación del BNP
    d) Todas las anteriores
    e) Ninguna de las anteriores
4. ¿Cuál de los siguientes canales permanece abierto en la fase 4 del potencial de acción transmembrana en las células contráctiles del miocardio?
    a) Canales rápidos de sodio (I_{Na})
    b) Canales lentos de calcio ($I_{Ca\text{-}L}$)
    c) Canales I_{K1} *(inward rectifier current)*
    d) Canales I_{to} *(transient outward current)*
    e) Canales I_{Ks} *(delayed rectifier slow)*
5. ¿Cuál de las siguientes es la función principal de los túbulos T en los miocitos cardíacos?
    a) Transmisión de la despolarización de membrana
    b) Aumento del calcio intracelular
    c) Acortamiento de las fibras musculares
    d) Aporte de energía para la contracción
    e) Ninguna de las anteriores
6. ¿Cuál de los siguientes tipos de troponina es capaz de unirse a la tropomiosina?

a) Troponina T
b) Troponina C
c) Troponina I
d) Todas las anteriores
e) Ninguna de las anteriores

7. En el gasto cardíaco, el principal factor que influye en la precarga es:
a) Frecuencia cardíaca
b) Volumen telediastólico ventricular
c) Tono simpático
d) Tono parasimpático
e) Presión aórtica
8. ¿Cuál de las siguientes magnitudes evalúa de forma específica la contractilidad cardíaca?
a) Índice cardíaco
b) Fracción de eyección
c) Relación entre la presión y el volumen telesistólico
d) Cualquiera de las anteriores
e) Ninguna de las anteriores
9. El signo de Lancisi se encuentra en la:
a) Estenosis mitral
b) Insuficiencia aórtica
c) Insuficiencia mitral
d) Insuficiencia tricuspídea
e) Estenosis aórtica
10. La presencia de ondas cañón en las venas del cuello sugiere:
a) Ansiedad
b) Extrasístoles
c) Taquicardias
d) Disociación auriculoventricular
e) Miocardiopatía

Respuestas

1. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: la base del corazón está relativamente fija debido a su unión con los grandes vasos, mientras que el vértice (ápex) se localiza en el lado izquierdo y posee una mayor movilidad. Los dos ventrículos poseen una forma y una estructura diferentes, adecuadas a la función que realizan. Así, el ventrículo derecho presenta, en sección, una morfología semilunar y se comporta como un sistema distensible, adecuado para manejar oscilaciones de volumen con poca variación de presiones. Por el contrario, el ventrículo izquierdo, con una sección circular y una masa mayor, se comporta como un sistema menos distensible, capaz de manejar de forma

adecuada las variaciones de presión.

2. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: el efecto de los péptidos natriuréticos sobre los vasos sanguíneos es la vasodilatación, tanto de forma directa como a través de la inhibición del sistema simpático y del sistema renina-angiotensina-aldosterona. La acción de estos péptidos sobre el riñón se ejerce tanto en la región glomerular como en la tubular. Así, en la región glomerular disminuye el tono de la arteriola aferente, se incrementa el de la eferente y disminuye la contracción de las células mesangiales (aumentando la superficie de filtrado), por lo que aumenta la tasa de filtración glomerular. Por otro lado, tanto ANP como BNP actúan sobre el túbulo colector y ejercen una acción natriurética directa. Finalmente, los péptidos natriuréticos actúan sobre el sistema nervioso central disminuyendo la sed e inhibiendo la activación del sistema nervioso simpático.

3. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: el pro-BNP, por acción de dos enzimas (corina y furina), se fragmenta en la forma activa (BNP) y un péptido aminoterminal (NT-pro-BNP). La degradación del BNP la llevan a cabo varias enzimas, de las cuales las más importantes son la neprilisina y la dipeptidilpeptidasa 4.

4. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: en las células contráctiles estudiadas en situación basal, el potencial transmembrana es de –90 mV debido a la diferencia de concentración de iones en el medio intracelular (rico en K^+) y el extracelular (rico en Na^+), al mismo tiempo que se mantienen abiertos los canales I_{K1} *(inward rectifier current).*

5. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: la contractilidad de los miocitos depende de varios factores: 1) transmisión rápida de la despolarización de membrana al interior de la célula; 2) aumento del calcio intracelular; 3) adecuada estructura de las miofibrillas, responsables finales del acortamiento y/o desarrollo de la tensión muscular, y 4) aporte de energía necesaria. La transmisión rápida de la despolarización de la membrana plasmática de los miocitos (sarcolema) al interior celular se realiza gracias a unas estructuras específicas denominadas túbulos T, próximos al retículo sarcoplásmico.

6. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: la troponina, molécula formada por tres subunidades: troponina T (capaz de unirse a la tropomiosina), troponina I (que inhibe la ATPasa de la miosina) y troponina C (capaz de unirse al calcio).

7. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: el gasto cardíaco es la cantidad de sangre que expulsa el corazón en la unidad de tiempo (volumen/min). Esta magnitud depende de dos factores: el volumen expulsado en cada latido y el número de latidos por minuto (frecuencia cardíaca). A su vez, el volumen expulsado en cada latido (volumen sistólico) depende de tres elementos: precarga, contractilidad y poscarga. La precarga es el volumen presente en los ventrículos al final de la diástole (volumen telediastólico).

8. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: la relación entre la presión y el volumen telesistólico evalúa de forma directa la contractilidad, independientemente de la precarga. Para la medida del volumen telesistólico se emplean métodos de imagen (p. ej., ecocardiografía), mientras que la medida de la presión telesistólica es equivalente a la presión arterial en el momento del cierre de la válvula aórtica (incisura dicrota).

9. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: en la insuficiencia tricuspídea grave puede visualizarse en las venas del cuello el flujo retrógrado de la contracción del ventrículo derecho (signo de Lancisi).

10. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: en la contracción auricular con las válvulas auriculoventriculares cerradas, que aparece en la disociación auriculoventricular, se observan en el pulso venoso potentes ondas «A» denominadas ondas cañón.

CAPÍTULO 26

Exploración física y complementaria del corazón

La evaluación del aparato circulatorio, y específicamente la del corazón, incluye (además de la anamnesis) la exploración física, la radiología de tórax, el electrocardiograma y varias técnicas especiales.

Exploración física

La exploración física completa del aparato circulatorio, como la de cualquier aparato o sistema, exige realizar cuatro tipos de maniobras: inspección, palpación, percusión y auscultación. De todas ellas, la percusión es la que menor información aporta.

Inspección

Se deben observar los vasos del cuello (carótidas y yugulares), así como la región precordial.

Inspección del cuello

Obtendremos información de las venas yugulares y del latido carotídeo.

Inspección yugular

Debe hacerse en condiciones adecuadas, inclinando el tronco del paciente 30° con respecto al plano horizontal y girando levemente la cabeza hacia la derecha para evitar la compresión del músculo esternocleidomastoideo. La habitación debe estar a oscuras para iluminar con una linterna la zona del cuello. En la práctica es más útil la evaluación de la yugular interna del lado derecho. La razón es que la yugular del lado derecho se encuentra alineada con la vena cava superior y la aurícula derecha, mientras que la yugular del lado izquierdo forma un ángulo con estas estructuras. Por otro lado, en el lado izquierdo, la presión de la aorta puede ocasionar una obstrucción parcial de la vena innominada y provocar así una disminución de la transmisión retrógrada de la aurícula derecha.

En condiciones normales, las venas yugulares se encuentran colapsadas. Cuando aparece *ingurgitación yugular*, es decir, repleción venosa, podemos afirmar que existe un aumento de la presión de la aurícula derecha. Esta situación se observa en las valvulopatías derechas, en la insuficiencia ventricular derecha, en las enfermedades del pericardio y en la obstrucción de la vena cava superior (v. cap. 24). La presencia de pulso venoso permite distinguir las causas no obstructivas de la obstrucción de la vena cava superior.

El *pulso venoso* refleja los cambios de presión en la aurícula derecha. En condiciones normales consta de tres ondas y dos depresiones (fig. 26-1); las ondas expresan detención o inversión del flujo sanguíneo, y las depresiones, que la sangre avanza en dirección normal. La onda «A» corresponde a la sístole auricular; desaparece en la fibrilación auricular y aumenta cuando es difícil el vaciamiento de la aurícula (p. ej., en la estenosis tricuspídea). La onda «C» (no visible) depende del desplazamiento de la válvula tricúspide cerrada durante la relajación auricular. La onda «V» coincide con el final de la

repleción auricular, cuando la válvula tricúspide aún está cerrada, y aumenta si refluye sangre desde el ventrículo hasta la aurícula (p. ej., en la insuficiencia tricuspídea). El seno «x» se debe a la relajación auricular, mientras que el seno «y» corresponde al vaciado de la aurícula en el ventrículo derecho.

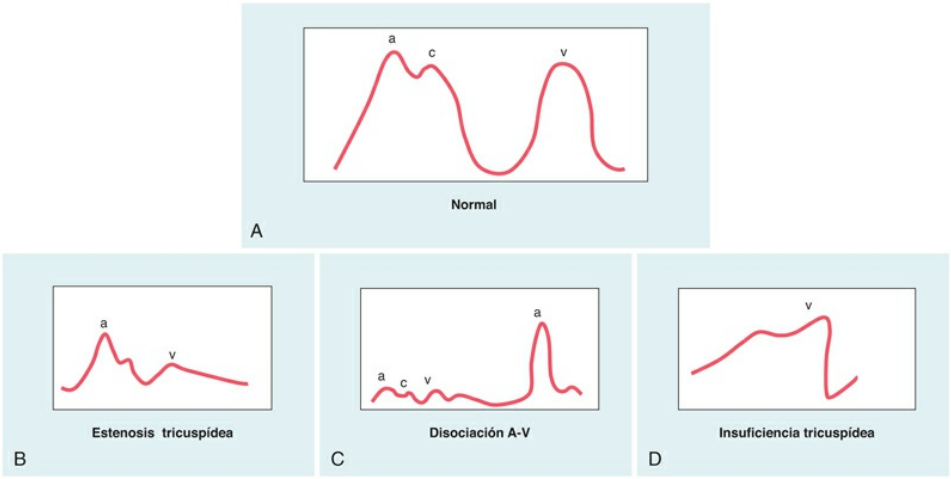


FIGURA 26-1 Pulso venoso.

Inspección carotídea

La exploración carotídea se realiza mejor por palpación que por inspección. De cualquier forma, cuando existe un aumento de la presión diferencial (es decir, la diferencia entre la presión arterial sistólica y la diastólica), puede observarse una exageración del latido denominada danza carotídea.

Inspección de la región precordial

Sirve para observar la situación e intensidad del latido de la punta del corazón, y la posible existencia de otro latido (paraesternal izquierdo y epigástrico) en el crecimiento del ventrículo derecho.

Palpación

Interesa realizar la palpación de la región precordial y la del pulso arterial.

Palpación de la región precordial

Tiene por objeto percibir los latidos cardíacos y la presencia de frémito.

El *latido* de la punta es expresión del desplazamiento del corazón al contraerse. Para percibirlo mejor es aconsejable que el paciente, en decúbito supino, gire ligeramente a la izquierda, ya que de esta forma el corazón se aproxima a la pared costal. En el latido de la punta interesa considerar su localización, su amplitud y su duración. Normalmente, está localizado en el

quinto espacio intercostal izquierdo a la altura de la línea medioclavicular y se desvía hacia abajo y hacia fuera en el crecimiento ventricular izquierdo, apareciendo un segundo latido paraesternal izquierdo y epigástrico en el crecimiento ventricular derecho. La amplitud informa de la potencia de la contracción, y la duración, de la rapidez del vaciamiento del ventrículo.

Un *frémito* es una vibración palpable de la pared torácica procedente del corazón. Estas vibraciones son las que dan origen a los fenómenos acústicos anormales denominados soplos (v. más adelante).

Palpación del pulso arterial

El objetivo de esta maniobra es la percepción de las vibraciones generadas por la entrada de sangre en la aorta, que son transmitidas por la columna de sangre y por las paredes arteriales hasta las arterias periféricas. Las dos zonas más habituales para la palpación del pulso arterial son la arteria radial (en la cara anterior y externa de la muñeca) y la carótida (a ambos lados del cartílago tiroideo), ya que es la arteria gruesa más próxima al corazón. Las características del pulso arterial a las que se debe prestar atención son las siguientes:

- **Frecuencia.** La normal es de 60-100 lat/min y, en general, es el índice de la frecuencia de las contracciones del corazón. Excepcionalmente, algunas contracciones expulsan tan poca cantidad de sangre que no generan onda pulsátil y entonces la frecuencia del pulso es inferior a la de los latidos cardíacos detectados por auscultación. Este fenómeno es conocido como «deficiencia del pulso» (p. ej., en la fibrilación auricular).
- **Ritmo.** Es fiel reflejo del ritmo de la actividad ventricular.
- **Amplitud** (fig. 26-2). Depende de la altura de la onda, es decir, de la intensidad del desplazamiento de la pared arterial. La amplitud puede ser pequeña (pulso *parvus*) o grande (pulso *magnus*), dependiendo de la magnitud de la presión diferencial. De esta forma, el pulso *parvus* expresa un bajo gasto y se observa en las estenosis valvulares y en la insuficiencia ventricular, mientras que el pulso *magnus* aparece cuando el ventrículo izquierdo maneja grandes volúmenes (p. ej., insuficiencia aórtica o circunstancias de alto gasto, como la anemia o el hipertiroidismo). También, de acuerdo con la amplitud, se denomina *pulso alternante* a aquel en el que se suceden ondas fuertes y débiles (característico de la insuficiencia cardíaca sistólica), y *paradójico* al que disminuye sensiblemente de amplitud durante la inspiración (v. cap. 29).
- **Celeridad** (v. fig. 26-2). Es la velocidad de ascenso y descenso de la onda pulsátil. Se dice que el pulso es *tardus* o «en meseta» cuando el ascenso es lento y *celer* o «en martillo de agua» cuando es rápido y se mantiene poco tiempo. Este dato depende de la forma como se vacía el ventrículo izquierdo, de tal forma que si el vaciamiento es difícil

(p. ej., estenosis aórtica) aparecerá un pulso *tardus*, mientras que si el vaciamiento es fácil (p. ej., insuficiencia aórtica) aparecerá un pulso *celer*.

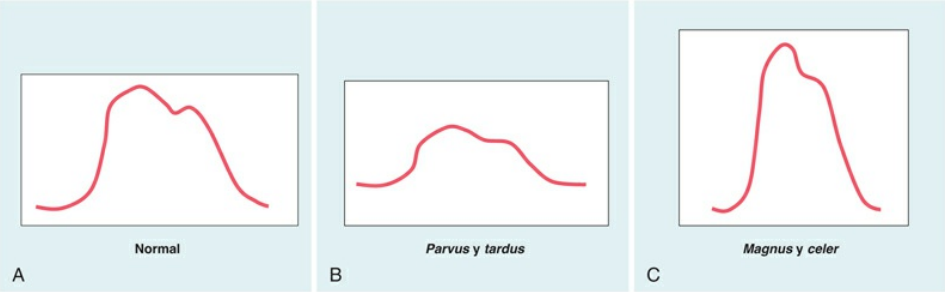


FIGURA 26-2 Pulso arterial.

Auscultación

Permite apreciar los fenómenos acústicos dependientes de la actividad cardíaca mediante un fonendoscopio (o estetoscopio). La auscultación debe realizarse en zonas concretas del tórax denominadas focos de auscultación (fig. 26-3). Los cuatro principales son el *foco aórtico*, localizado junto al esternón en el segundo espacio intercostal derecho; el *foco pulmonar*, localizado también en la región paraesternal, en el segundo espacio intercostal izquierdo; el *foco mitral*, localizado en la línea medioclavicular, entre el cuarto y quinto espacio intercostal izquierdo, y el *foco tricuspídeo*, localizado en la zona xifoidea en el cuarto espacio intercostal izquierdo. Habitualmente se ausculta al paciente en decúbito supino, aunque en presencia de valvulopatía mitral es conveniente la auscultación con el enfermo en decúbito lateral izquierdo y, en presencia de valvulopatía aórtica, inclinando al enfermo hacia delante.

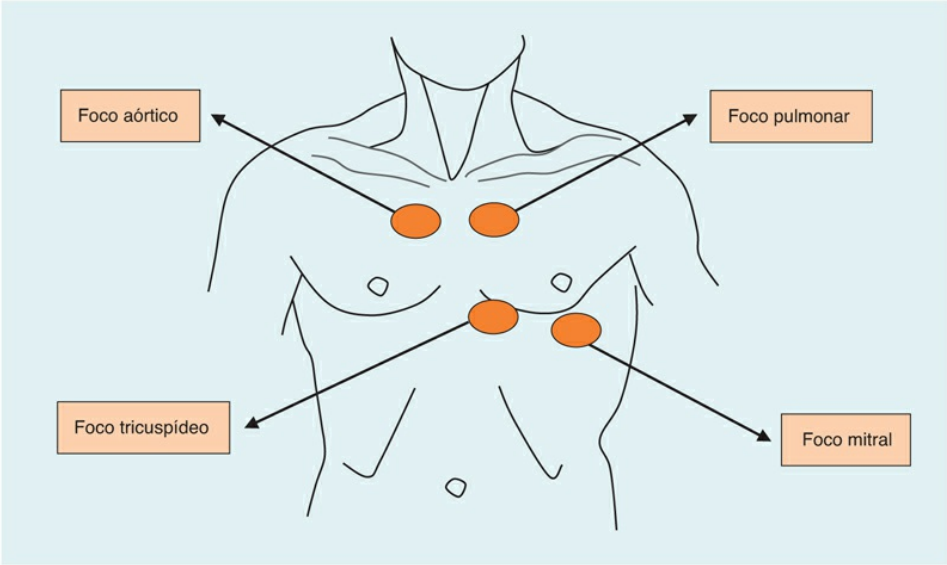


FIGURA 26-3 Focos de auscultación.

El fonendoscopio clásico posee dos elementos de contacto con el paciente: la membrana (o diafragma) y la campana. La membrana filtra los sonidos de baja frecuencia, permitiendo escuchar mejor los ruidos de alta frecuencia (p. ej., S_1 o S_2,), mientras que la campana permite una mejor detección de los ruidos de baja frecuencia (S_3, S_4, retumbo diastólico). En los estetoscopios actuales, con membrana de doble frecuencia, al apoyar ligeramente se auscultan los sonidos de baja frecuencia («modo campana»), mientras que al presionar se detectan sonidos de alta frecuencia («modo diafragma»).

Tonos o ruidos cardíacos normales (fig. 26-4)

Los ruidos cardíacos normales son el primer ruido (S_1), que depende del cierre de las válvulas auriculoventriculares, y el segundo ruido (S_2), que traduce la velocidad de cierre de las válvulas sigmoideas. El segundo ruido posee dos componentes, aórtico y pulmonar, que pueden ser detectados en la auscultación durante la inspiración (al retrasarse el cierre de la válvula pulmonar, lo que se denomina *desdoblamiento fisiológico*). Este desdoblamiento se debe a que durante la inspiración, al disminuir la presión intratorácica, se favorece el retorno venoso especialmente a través de las venas cavas hacia el ventrículo derecho. Al incrementar el volumen del ventrículo derecho, se produce un discreto alargamiento de su sístole respecto al izquierdo y, por ello, la válvula pulmonar se cierra después.

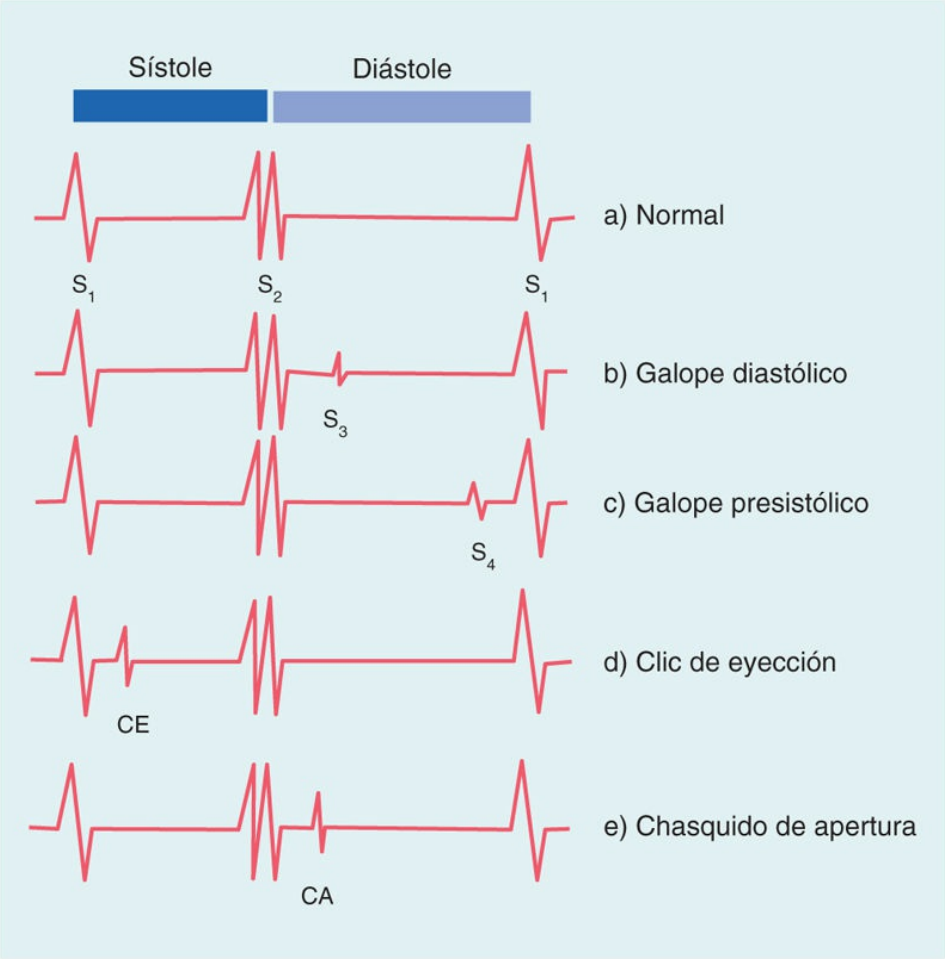


FIGURA 26-4 Ruidos cardíacos.

Los ruidos normales pueden modificarse de tres formas: *a)* aumentando su intensidad; *b)* disminuyendo su intensidad, y *c)* desdoblándose. El *aumento* del primer ruido depende de un incremento de la velocidad de cierre de las válvulas auriculoventriculares, que es tanto mayor cuanto más abiertas estén al comienzo de la sístole ventricular y más rápido sea el aumento de la presión dentro del ventrículo (lo que sucede en la estenosis mitral). El segundo tono se encuentra aumentado cuando existe hipertensión en alguno de los territorios (aórtico o pulmonar). La *disminución* de los ruidos normales depende de la disminución de la fuerza contráctil del miocardio, o bien de la interposición de aire (enfisema) o grasa (obesidad) entre el miocardio y el fonendoscopio. Finalmente, aparece desdoblamiento de los tonos cardíacos cuando cada par de válvulas (mitral/tricúspide o aórtica/pulmonar) se cierra de forma asincrónica, bien por problemas mecánicos (valvulopatías), bien por alteraciones en la conducción de los estímulos.

Extratonos (v. fig. 26-4)

Son ruidos adicionales que ocasionan, en la auscultación, una cadencia similar al galope de un caballo («ritmo de galope»). Los dos ruidos adicionales principales son el tercer ruido (S_3) y el cuarto ruido (S_4).

El *tercer ruido* aparece en la primera parte de la diástole y puede auscultarse

en corazones sanos hasta los 40 años. Desde el punto de vista fisiopatológico, se ha interpretado clásicamente como el llenado pasivo de un ventrículo distensible durante la diástole, aunque otros datos sugieren que se debe al choque del ventrículo izquierdo con la pared torácica. El tercer ruido patológico aparece en tres tipos de circunstancias: *a)* llenado ventricular rápido (p. ej., anemia, hipertiroidismo, insuficiencia de las válvulas auriculoventriculares); *b)* alteración ventricular (p. ej., cardiopatía isquémica), y *c)* constricción o restricción ventricular (p. ej., pericarditis constrictiva).

El *cuarto ruido* aparece en la fase final de la diástole y puede auscultarse ocasionalmente en los niños. La aparición del cuarto ruido se ha interpretado como la contracción intensa de la aurícula en presencia de un ventrículo poco distensible. Por ello, este ruido no se detecta en presencia de fibrilación auricular. Aparece característicamente en dos tipos de circunstancias: *a)* llenado ventricular rápido, y *b)* alteración ventricular (p. ej., cardiopatía isquémica).

Ruidos anormales (v. fig. 26-4)

Son, como los tonos normales, expresión de vibraciones de corta duración, pero solo aparecen en condiciones patológicas. Los más significativos son los «clics de eyección» generados en las válvulas semilunares, que siguen al primer tono, y los «chasquidos de apertura» de las válvulas auriculoventriculares, situados al comienzo de la diástole. Las vibraciones responsables surgen cuando las válvulas son puestas bruscamente en tensión por la anormalidad hemodinámica.

Soplos

Los soplos se diferencian de los ruidos o tonos por su mayor duración. Su origen son las vibraciones generadas por la sangre que circula con un flujo turbulento. Esta situación se produce: *a)* cuando la sangre atraviesa orificios anormales, como los de las válvulas cardíacas estrechas; *b)* cuando el flujo se invierte debido a insuficiencia valvular, o *c)* cuando las válvulas normales son atravesadas por flujos altos o por sangre muy fluida. Los soplos se clasifican atendiendo a varios aspectos:

- **Zona de máxima auscultación.** En las valvulopatías se localizan en el área de auscultación de la válvula que los genera.
- **Momento del ciclo cardíaco.** De esta forma, se clasifican en sistólicos o diastólicos según la zona del ciclo en la que aparecen. A su vez, pueden escucharse durante toda la fase del ciclo (en tal caso reciben la denominación pan- u holo-) o solo en una fracción (denominándose con los prefijos proto-, meso- y tele- si solo son perceptibles, respectivamente, al comienzo, en medio o al final de la fase correspondiente). Lógicamente, los términos telediastólico y presistólico son equivalentes. El explorador inexperto puede

ayudarse auscultando el soplo mientras toma el pulso radial: los soplos sistólicos coinciden con la percepción de la onda de pulso en tanto que los diastólicos no.

- **Morfología.** En este sentido, pueden ser crecientes y decrecientes según su intensidad aumente o disminuya en el tiempo, o «en meseta» si la intensidad es constante.
- **Intensidad.** Depende de la magnitud del flujo sanguíneo responsable; de acuerdo con ella, los soplos sistólicos se clasifican desde grado 1 (difícil de auscultar) hasta grado 6 (muy intenso), en tanto que los diastólicos se clasifican desde grado 1 a grado 4. Evidentemente, se trata de una clasificación subjetiva.
- **Irradiación.** En general, sigue la dirección de la corriente sanguínea responsable. Así, los soplos de origen aórtico irradian hacia los vasos del cuello; los pulmonares, hacia el mesocardio, y los mitrales, hacia la axila izquierda.
- **Tono y calidad.** El tono es alto o agudo y bajo o grave de acuerdo con la frecuencia de las ondas, que depende de la velocidad del flujo sanguíneo. Los soplos de origen obstructivo generalmente suelen ser más roncos que los producidos por las regurgitaciones. Para expresar la calidad se describen los soplos con términos tales como rudo, retumbante, aspirativo, musical, etc.

Roce pericárdico

Deriva de la pérdida del deslizamiento normal de las superficies pericárdicas por la presencia de exudado inflamatorio. Su calidad es semejante al frotamiento de dos trozos de cuero o al ruido generado al arrugar un papel. Se ausculta mejor en la zona del mesocardio y aumenta en posición de hiperextensión del tórax, ya que en esa posición las dos hojas de la serosa pericárdica aumentan su contacto.

Exploración radiológica

La evaluación radiológica del corazón incluye, en la práctica diaria, dos proyecciones: una posteroanterior y otra lateral de tórax. La información aportada por el estudio radiológico puede resumirse en cuatro aspectos: *a)* estudio del tamaño cardíaco en general; *b)* valoración de las diferentes cámaras cardíacas; *c)* detección de calcificaciones, y *d)* determinación de la vascularización pulmonar.

En cuanto al *tamaño del corazón*, se puede hablar de cardiomegalia (aumento global del tamaño del corazón) cuando el índice cardiotorácico (es decir, el cociente entre el diámetro transverso máximo del corazón y el diámetro transverso máximo del tórax) es superior a 0,5 (v. fig. e26-1).

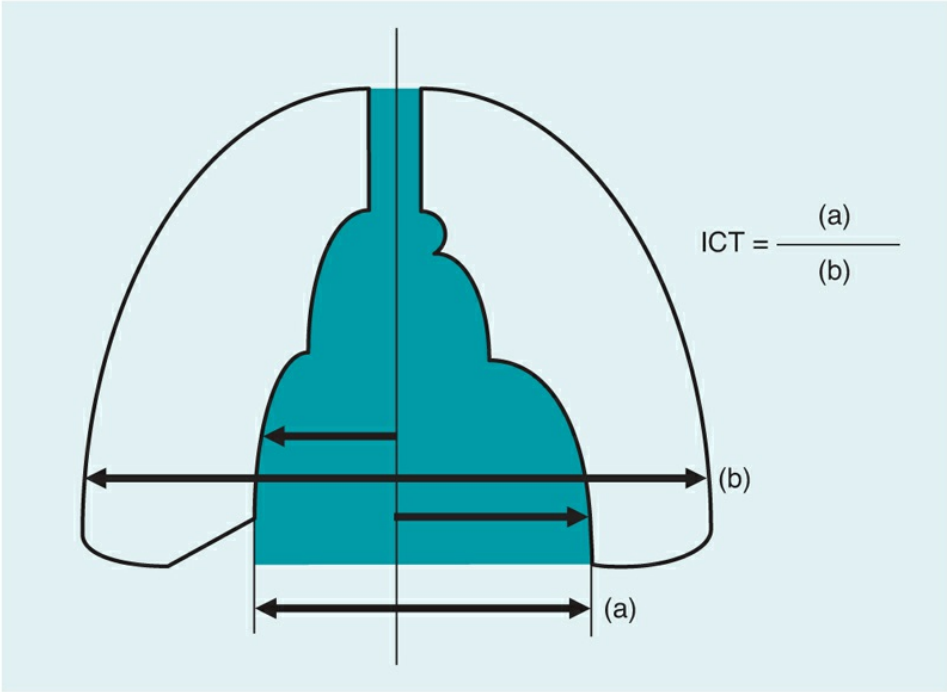


FIGURA E26-1 Índice cardiotorácico. *a*, diámetro transverso máximo del corazón; *b*, diámetro transverso máximo del tórax.

El *crecimiento de las diferentes cavidades cardíacas* puede detectarse al observar un aumento de alguna zona en la silueta cardíaca (fig. 26-5). En la proyección posteroanterior en el borde derecho, el arco superior corresponde a la cava superior, y el inferior, a la aurícula derecha; en el borde izquierdo aparecen cuatro arcos que, de arriba abajo, corresponden al botón aórtico, a la arteria pulmonar, a la orejuela de la aurícula izquierda (este arco es cóncavo y cuando crece la aurícula se hace convexo) y al ventrículo izquierdo. En la proyección lateral, el borde anterior corresponde al ventrículo derecho, y el posterior, de arriba abajo, a la aurícula izquierda y al ventrículo izquierdo.

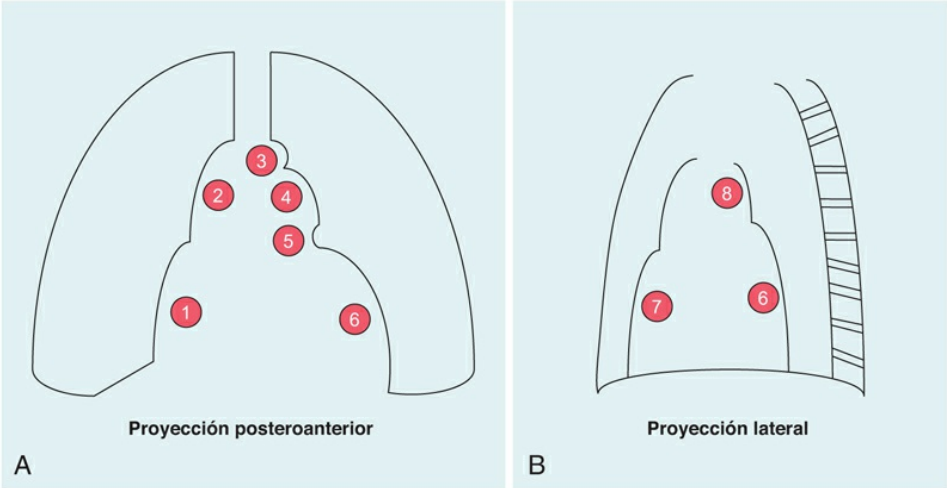


FIGURA 26-5 Silueta cardíaca. *1,* aurícula derecha; *2,* vena cava superior; *3,* aorta (botón aórtico); *4,* arteria pulmonar (botón pulmonar); *5,* orejuela de la aurícula izquierda; *6,* ventrículo izquierdo; *7,* ventrículo derecho; *8,* aurícula izquierda.

En el corazón normal no son visibles las válvulas ni el pericardio, aunque pueden observarse si estas estructuras se *calcifican* o si se colocan válvulas mecánicas.

Las alteraciones de la vascularización pulmonar han sido descritas en el capítulo 22.

Electrocardiograma

El electrocardiograma (ECG) es el registro gráfico de los potenciales eléctricos generados durante la actividad cardíaca y transmitidos hasta la superficie corporal por los tejidos intermedios. Más concretamente, informa de la existencia de regiones de miocardio en diferente situación eléctrica.

Bases electrofisiológicas

La actividad eléctrica detectada en el ECG corresponde al registro, mediante electrodos externos, de diferentes vectores. Estos, a su vez, dependen de la suma de dipolos formados durante la despolarización y repolarización de las fibras contráctiles del miocardio.

Así, la primera idea relevante desde un punto de vista conceptual es que la actividad eléctrica del sistema de excitoconducción (esencial en la generación y transmisión de los estímulos) no contribuye de forma importante al registro electrocardiográfico, por su menor masa. Sin embargo, los fenómenos eléctricos que tienen lugar en la membrana de las células contráctiles constituyen la base de la morfología del ECG. Cuando una célula contráctil en reposo (con carga negativa en el interior) es excitada, se genera una modificación eléctrica en su superficie conocida como dipolo (una carga negativa y otra positiva) (fig. 26-6). El avance del dipolo puede representarse como un pequeño vector cuya dirección es la que une ambas cargas, cuyo sentido va de la carga negativa a la carga positiva y cuya amplitud es proporcional a la masa del tejido activado. Si la cabeza del dipolo se dirige hacia el electrodo de registro, se inscribirá una onda positiva, mientras que, si se dirige a la cola, se inscribirá una onda negativa. Si el electrodo se encuentra perpendicular a la dirección de avance del dipolo, aparecerá una onda bifásica.

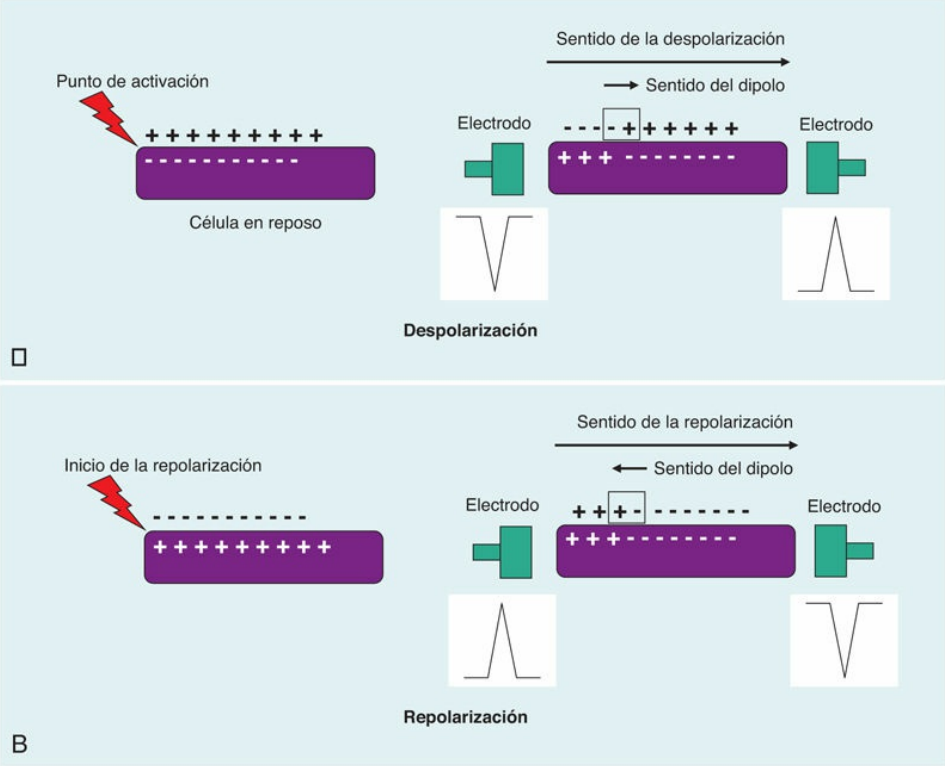


FIGURA 26-6 Bases electrofisiológicas del ECG.

La suma de los diferentes dipolos de una región miocárdica dará lugar a un vector representativo de la zona. Hay que tener en cuenta que la *intensidad* del vector depende del número de células que se despolarizan en un determinado momento y que la *orientación* del vector depende de la orientación de los diferentes dipolos que lo constituyen (dipolos con la misma orientación se refuerzan, mientras que dipolos con dirección opuesta tienden a anularse).

Morfología del electrocardiograma normal

El registro electrocardiográfico habitualmente se realiza sobre un papel milimetrado, que se desplaza a una velocidad de 25 mm/s. Así, se obtiene un registro voltaje/tiempo, con las siguientes especificaciones básicas: cada milímetro en el eje vertical corresponde a 0,1 mV y cada milímetro en el eje horizontal corresponde a 0,04 s (v. fig. e26-2). Las diferentes ondas y espacios que aparecen en un registro electrocardiográfico se indican en la figura 26-7.

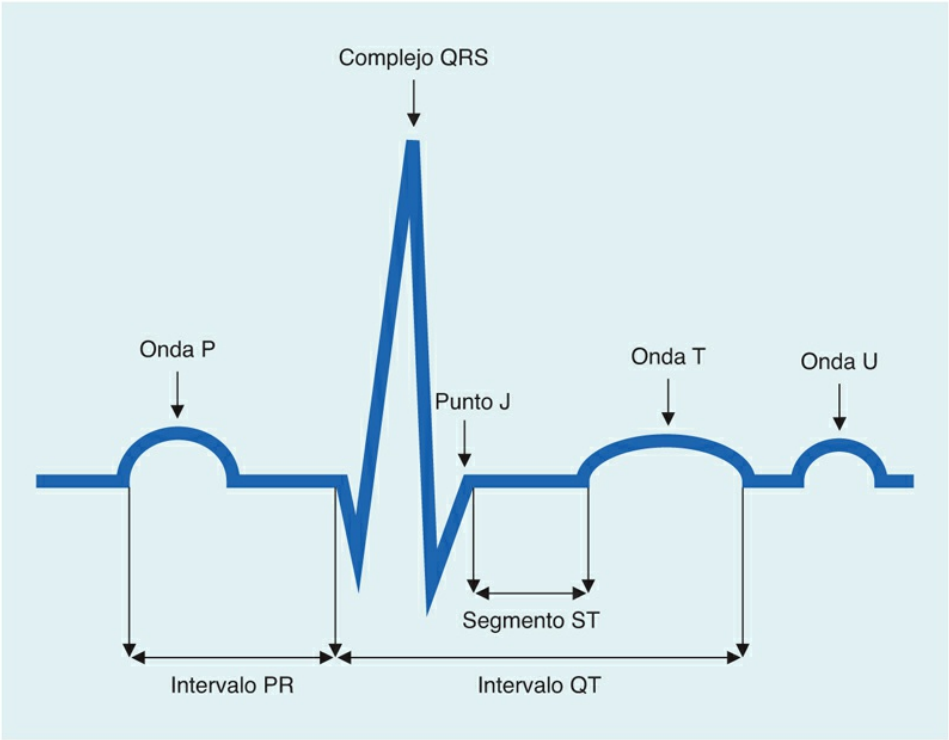


FIGURA 26-7 Electrocardiograma normal.

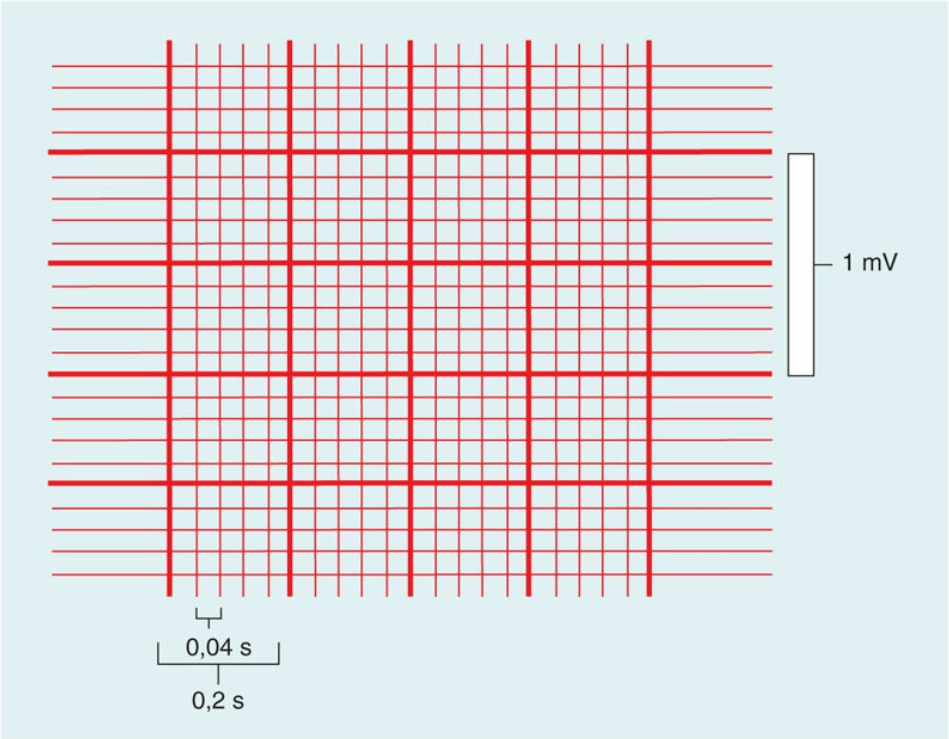


FIGURA E26-2 Estandarización del ECG.

La *onda P* es el resultado de la despolarización de las aurículas y genera un vector que se dirige de derecha a izquierda y de arriba abajo. Se puede considerar que el inicio de la onda P corresponde al vector eléctrico de la

aurícula derecha; la región media, al tabique interauricular, y el final, al de la aurícula izquierda. La anchura de la onda P normal es menor de 0,1 s y su voltaje es menor de 2,5 mV.

El *intervalo PR* comprende el período de tiempo entre el inicio de la onda P y el inicio del complejo QRS. Este período incluye el tiempo de la despolarización auricular (onda P), así como la conducción a través del nodo auriculoventricular, del haz de His y de las fibras de Purkinje. Su duración normal es de 0,12 a 0,2 s. Este intervalo se alarga en presencia de bloqueo auriculoventricular y se acorta en los síndromes de preexcitación y en la hipocalcemia.

La onda correspondiente a la repolarización auricular no tiene representación, ya que coincide y queda enmascarada por el complejo QRS, que expresa la activación ventricular.

El *complejo QRS* corresponde a la despolarización ventricular. La activación (despolarización) ventricular es compleja y puede representarse con tres vectores (fig. 26-8). El primer vector corresponde a la despolarización septal (tabique interventricular) y se dirige a la derecha y hacia abajo. El segundo vector corresponde a la despolarización de los ventrículos, de modo que, por la mayor masa del ventrículo izquierdo, está orientado hacia la izquierda y hacia abajo. Finalmente, un tercer vector refleja la activación de la región posterior y basal ventricular, y se dirige hacia arriba y a la derecha. La altura del complejo QRS depende de la masa muscular, mientras que su amplitud, dependiente del tiempo de conducción intraventricular, debe ser menor de 0,12 s. La nomenclatura de este complejo requiere una explicación adicional.

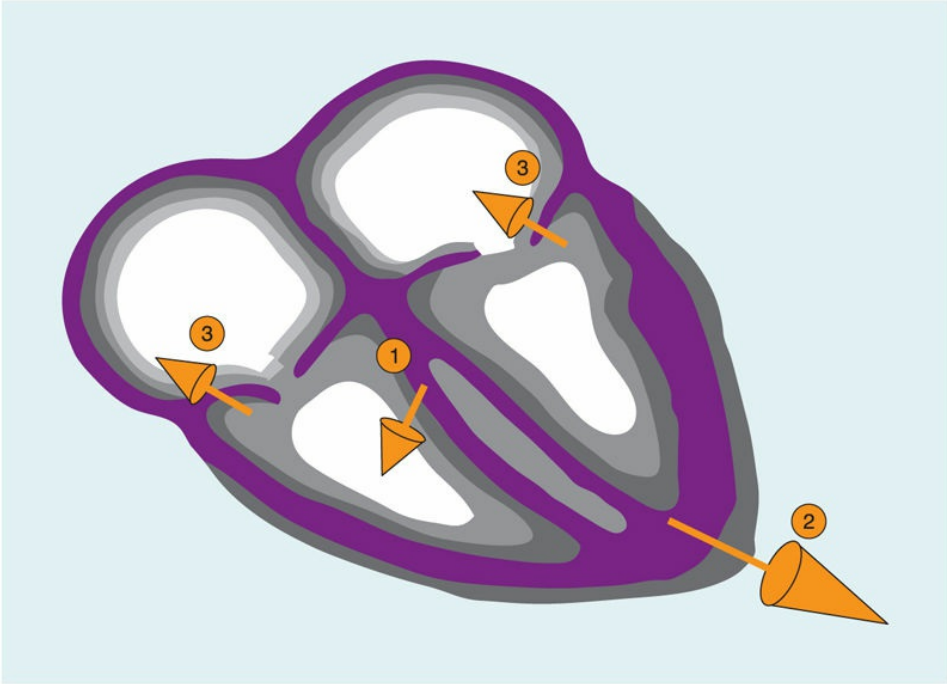


FIGURA 26-8 Vectores de despolarización ventricular. *1*, vector de despolarización septal; *2*, vector de despolarización ventricular; *3*, vectores de activación basal y posterior.

Se denomina *onda Q* a la primera deflexión (onda) negativa después de la onda P; onda R, a la primera deflexión positiva, y onda S, a la primera deflexión negativa después de una deflexión positiva. Si aparece una segunda deflexión positiva después de una deflexión negativa, se denomina R'. Dependiendo del voltaje de las ondas, pueden escribirse en mayúsculas o minúsculas (p. ej., *R* o *r*, *S* o *s*). Si únicamente existe una deflexión negativa, se denomina QS.

El *segmento ST* corresponde al período entre la despolarización ventricular y la repolarización ventricular, medido entre el final del complejo QRS y el inicio de la onda T. El punto de unión del complejo QRS y el segmento ST se denomina punto J. El segmento ST es isoeléctrico, con una discreta concavidad hacia arriba.

La *onda T* corresponde a la repolarización ventricular, siendo su anchura mayor y su amplitud menor que el complejo QRS, ya que la repolarización ventricular es menos sincrónica que la despolarización. La polaridad positiva de la onda T se explica porque la despolarización ventricular procede de endocardio a epicardio, mientras que la repolarización se realiza en sentido contrario.

El *intervalo QT* es el período de tiempo entre el inicio del complejo QRS y el final de la onda T, y corresponde a la sístole eléctrica. Este intervalo depende directamente de la frecuencia cardíaca, por lo que debe ser corregido (QTc). El valor normal del QTc es igual o menor de 0,44 s.

La *onda U* se puede observar en algunas derivaciones (sobre todo, de V_2 a V_4) y su significado no es perfectamente conocido. Las dos principales interpretaciones son la repolarización del sistema His-Purkinje (menos probable) o el fenómeno mecánico de relajación ventricular. La onda U es más evidente en algunos trastornos metabólicos como la hipopotasemia.

Derivaciones

Aunque muchas alteraciones eléctricas pueden ser detectadas utilizando un único electrodo, en la práctica clínica se emplea un sistema de 12 derivaciones que proporcionan una evaluación desde diferentes zonas corporales, con el objetivo de un mejor control de la secuencia de la activación y de la región del miocardio estimulada.

Este sistema incluye seis derivaciones en el plano frontal («derivaciones de miembros») y seis derivaciones en el plano horizontal («derivaciones precordiales»).

Las *derivaciones de miembros* incluyen las derivaciones bipolares de Einthoven (DI, DII, DIII) y las derivaciones «aumentadas» de extremidades (aV_L, aV_R y aV_F), que son monopolares. La disposición de los electrodos es la siguiente:

- DI: electrodo positivo en el brazo izquierdo y el negativo en el

derecho.
- DII: electrodo positivo en el pie izquierdo y el negativo en el brazo derecho.
- DIII: electrodo positivo en el pie izquierdo y el negativo en el brazo izquierdo.
- aV_R: electrodo explorador en el brazo derecho.
- aV_L: electrodo explorador en el brazo izquierdo.
- aV_F: electrodo explorador en el pie izquierdo.

Los ejes y polaridades de estas seis derivaciones están representados en la figura 26-9 mediante el sistema conocido como de referencia hexaxial. Del examen de esta figura se desprende que los electrodos positivos y exploradores de DI y aV_L «miran» a la superficie lateral e izquierda del corazón; los de DII, DIII y aV_F, a la cara inferior, y el de aV_R, a la cara derecha. Por ello, el ECG prototipo, al que nos hemos referido, es el obtenido con las derivaciones DI, DII y aV_F, en las que los electrodos positivos o exploradores «miran» a la punta de los vectores de las ondas P, R y T, y a la cola de los responsables de la onda Q y de la onda S. El trazado de DIII y aV_L es semejante, aunque el predominio de la onda R es menor porque su vector no avanza estrictamente hacia el electrodo positivo o explorador. En aV_R dominan las ondas negativas porque los vectores de la onda P, principal del complejo QRS, y de la onda T se alejan del electrodo explorador.

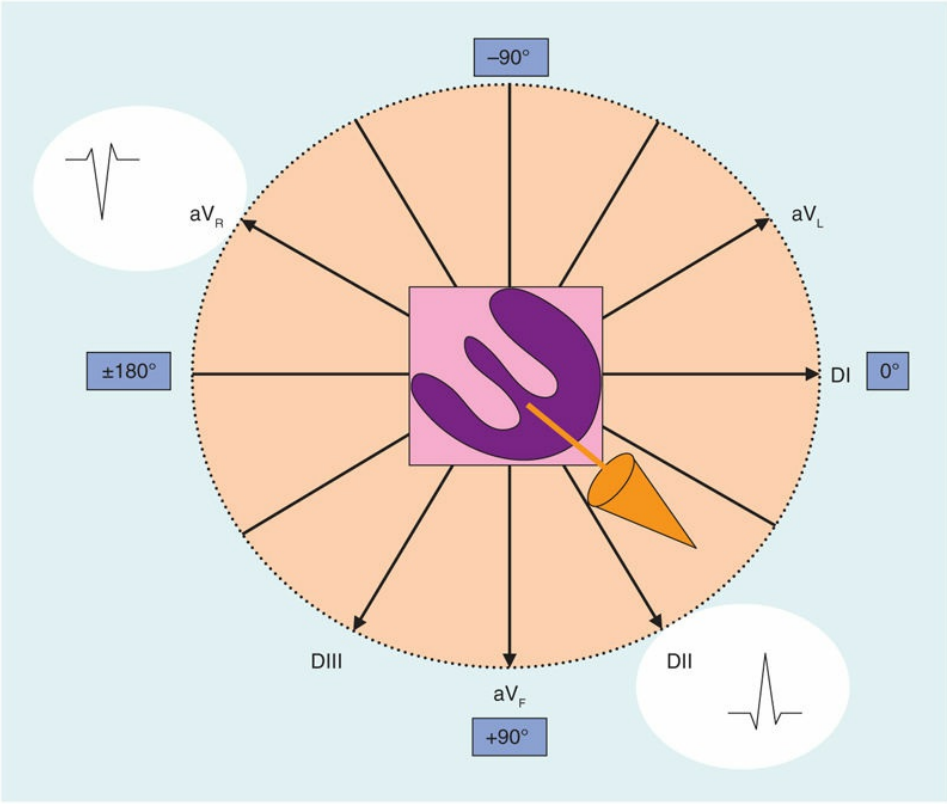


FIGURA 26-9 Sistema hexaxial.

Las *derivaciones del plano horizontal* son unipolares y el electrodo explorador se coloca sobre la superficie anterolateral del tórax a la altura del corazón, desde la derecha (el de V_1) hasta la izquierda (el de V_6) (fig. 26-10). Por lo tanto, V_1 y V_2 registran predominantemente la actividad del ventrículo derecho; V_3 y V_4, la del tabique interventricular y la cara anterior del ventrículo izquierdo, mientras que V_5 y V_6 registran la de la pared lateral de este último. Si tenemos en cuenta que el vector principal de la despolarización ventricular se dirige hacia la izquierda, se comprende que en V_1 y V_2 se obtenga una onda predominante negativa (S) y que en V_5 y V_6 domine la positiva R.

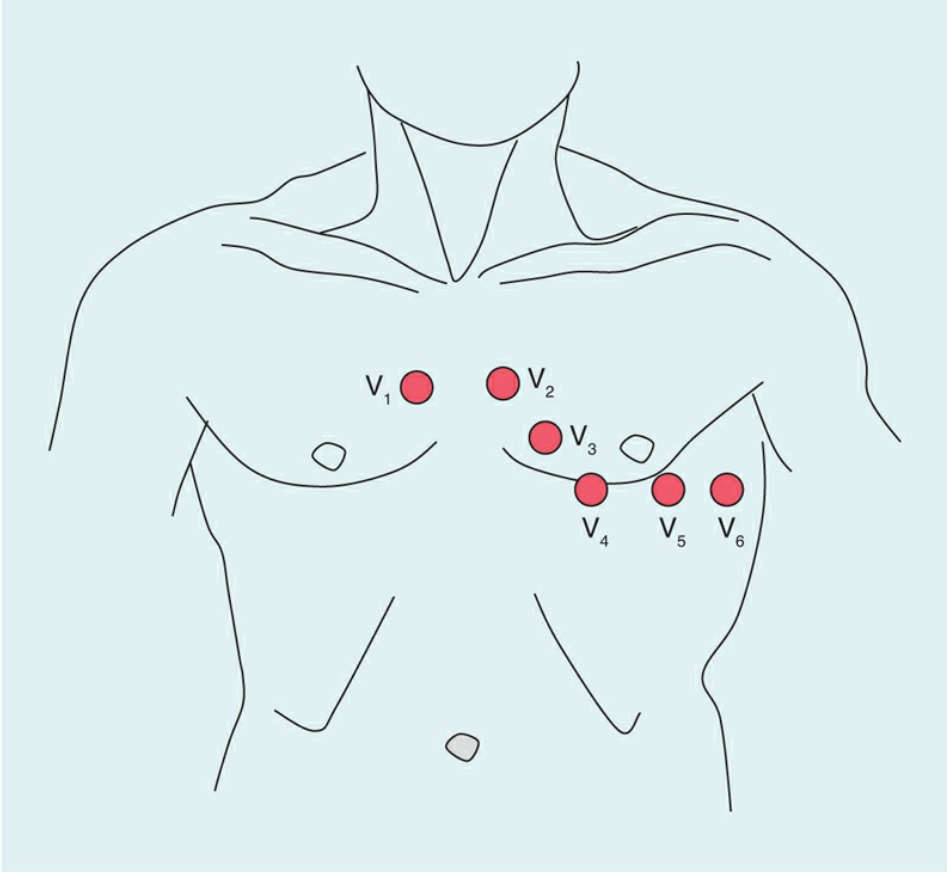


FIGURA 26-10 Derivaciones precordiales. *V1,* 4.° espacio intercostal, derecha del esternón; *V2,* 4.° espacio intercostal, izquierda del esternón; *V3,* entre V2 y V4; *V4,* eje horizontal: 5.° espacio intercostal, eje vertical: línea medioclavicular; *V5,* eje horizontal: 5.° espacio intercostal, eje vertical: línea axilar anterior; *V6,* eje horizontal: 5.° espacio intercostal, eje vertical: línea axilar media.

Sistemática en la lectura de un electrocardiograma

Como cualquier exploración complementaria, es preciso realizar la lectura de un ECG de forma ordenada. Inicialmente, deben medirse el ritmo y la frecuencia; a continuación, debe calcularse el eje eléctrico y, finalmente, hay que analizar cada una de las ondas, segmentos e intervalos descritos.

Se define *ritmo sinusal* como aquel en el que las ondas P son positivas en DII y aV_F, cada onda P es seguida de un complejo QRS y el intervalo PR dura entre 0,12 y 0,2 s.

Existen varios métodos para medir la *frecuencia cardíaca.* En presencia de un ritmo regular, si el intervalo entre dos latidos está entre dos líneas gruesas (0,2 s), la frecuencia cardíaca es de 300 lat/min (60 s/min dividido por 0,2 s/lat); si está entre tres líneas gruesas, es de 150 lat/min (60 s/min dividido por 0,4 s/lat) (fig. 26-11). Si el ritmo es irregular, la forma más simple es contar el número de complejos en 6 s (30 líneas gruesas) y multiplicarlo por 10. La frecuencia normal está entre 60 y 100 lat/min; una frecuencia inferior a 60 lat/min se considera bradicardia, mientras que una frecuencia superior a 100 lat/min se denomina taquicardia.

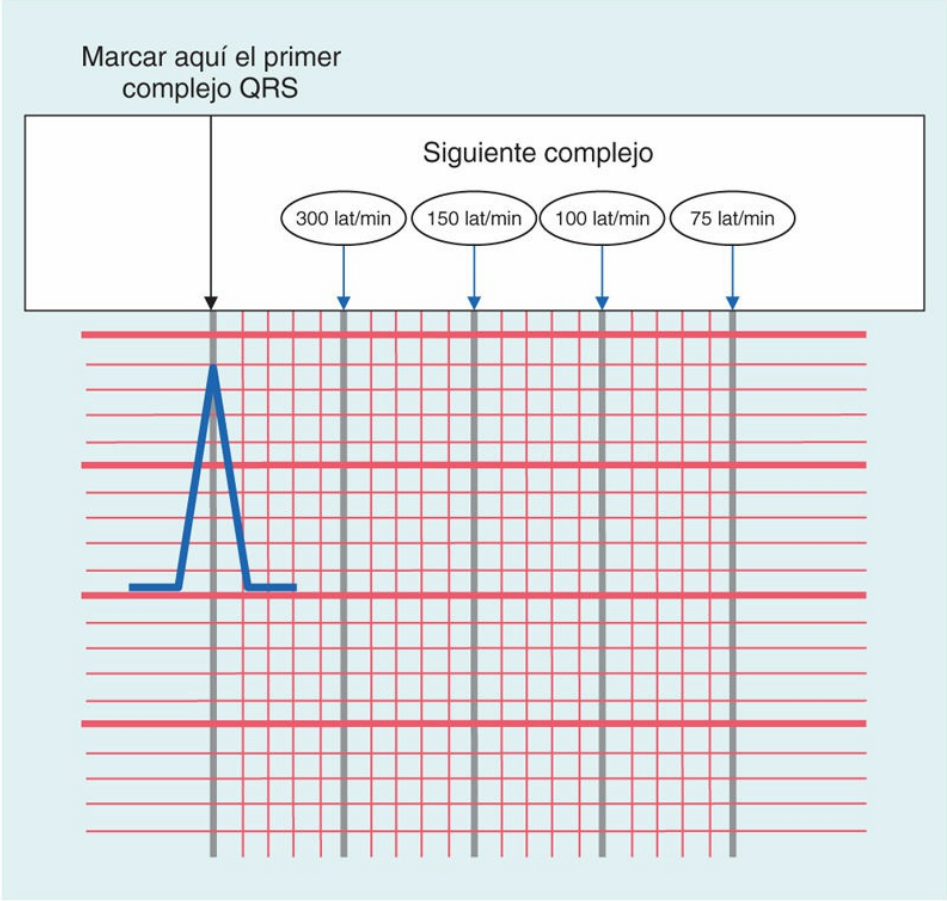


FIGURA 26-11 Cálculo de la frecuencia cardíaca.

Se entiende por *eje eléctrico* del corazón (concepto muy utilizado en electrocardiografía) la dirección que sigue el frente de despolarización de los ventrículos o, lo que es lo mismo, el vector medio de la activación ventricular

en el plano frontal. Se calcula, mediante el sistema hexaxial, siguiendo tres reglas lógicas: *a)* observar las derivaciones DI (horizontal) y aV_F (vertical), con lo que se delimitan cuatro cuadrantes (fig. 26-12); *b)* buscar la derivación en la que el complejo QRS es isobifásico, por lo que el eje será perpendicular a dicha derivación, y *c)* buscar la derivación en la que el complejo QRS es de mayor amplitud, por lo que el eje será paralelo a dicha derivación. Normalmente, el eje eléctrico está situado en el cuadrante que va de los 0 a los 90°, y se dice que está desviado hacia la derecha o hacia la izquierda cuando se sale de este cuadrante (v. fig. 26-12).

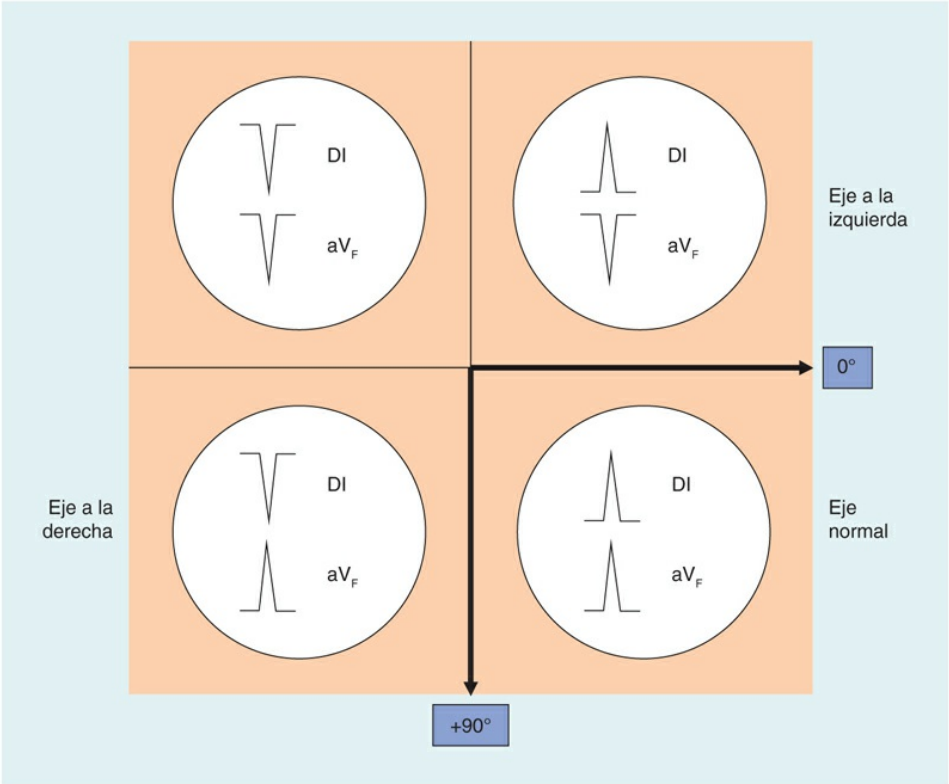


FIGURA 26-12 Cálculo del eje eléctrico.

Electrocardiograma patológico

El ECG es útil en la evaluación de los trastornos del ritmo (v. cap. 28), en la isquemia miocárdica (v. cap. 30) y en las alteraciones de los electrólitos (v. caps. 62 y 68), aspectos que serán expuestos en los capítulos correspondientes. En este capítulo solo estudiaremos los crecimientos de las aurículas y de los ventrículos, que alteran el equilibrio de vectores e imprimen características peculiares a los trazados electrocardiográficos.

Crecimiento de la aurícula derecha. En esta situación aumenta la magnitud del vector de despolarización auricular, por lo que aumentará el voltaje de la onda P (> 2,5 mm) sin que se modifique su anchura (fig. 26-13).

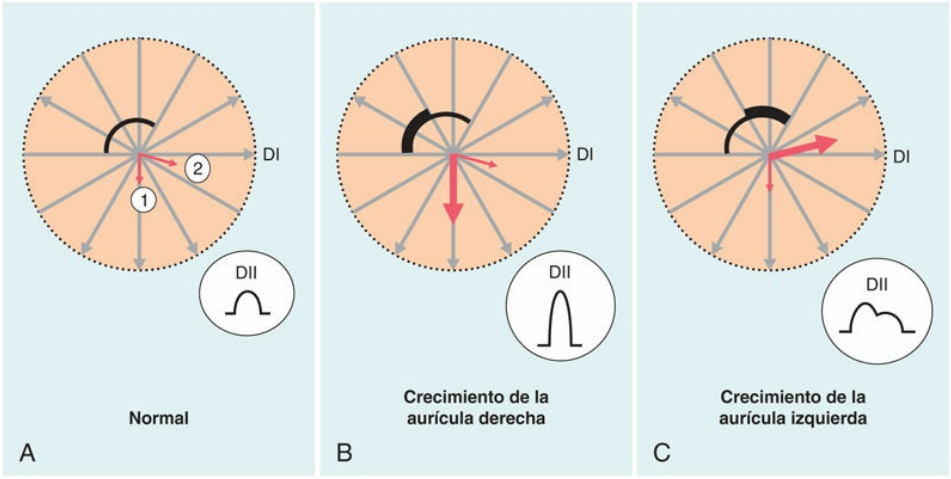


FIGURA 26-13 Crecimientos auriculares. Los arcos corresponden a las aurículas y las flechas a los vectores de despolarización de las aurículas derecha *(1)* e izquierda *(2)*.

Crecimiento de la aurícula izquierda. Se caracteriza por el desdoblamiento de los vectores de la activación de la aurícula izquierda y la derecha. Por ello, la primera parte de la onda P es normal (aurícula derecha), pero aparecerá una segunda onda (onda P bífida) alargada (> 2,5 mm) (v. fig. 26-13).

Crecimiento del ventrículo derecho. En el plano frontal, el vector medio de la despolarización ventricular se desplaza hacia la derecha, por lo que aumenta la amplitud de la onda R en las derivaciones DIII y aV_R, y el eje eléctrico se desvía a la derecha (fig. 26-14). En el plano horizontal, en V_1 y V_2, que «miran» al ventrículo derecho, la onda R es alta, y en V_5 y V_6, situadas frente al izquierdo, la onda S es profunda (fig. 26-15).

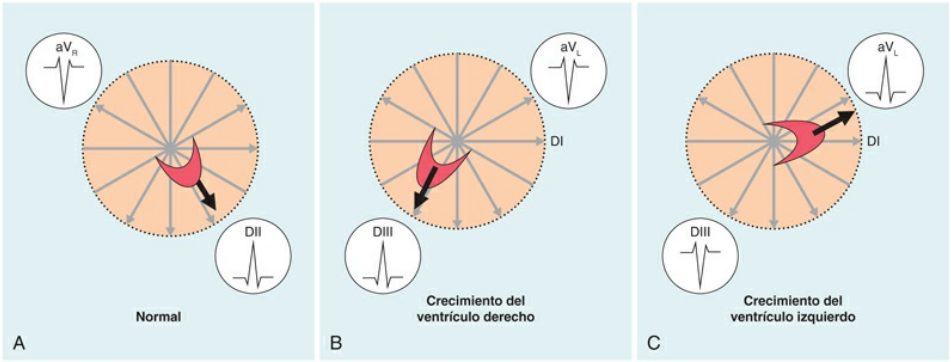


FIGURA 26-14 Crecimientos ventriculares (plano frontal). Los arcos corresponden a los ventrículos y la flecha al vector principal de despolarización ventricular.

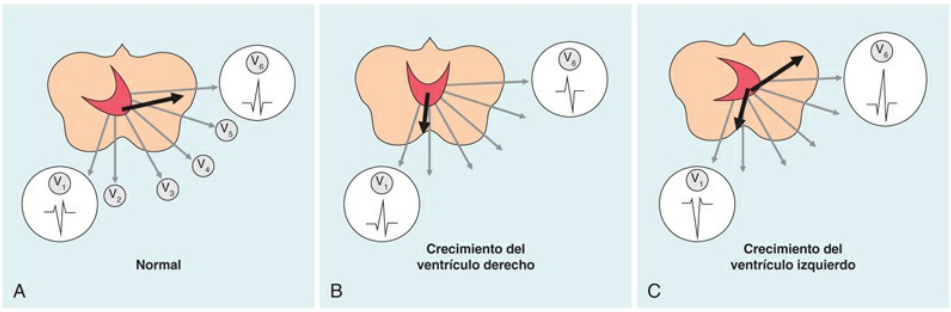


FIGURA 26-15 Crecimientos ventriculares (plano horizontal). Los arcos corresponden a los ventrículos y la flecha al vector principal de despolarización ventricular.

Crecimiento del ventrículo izquierdo. En el plano frontal, el vector medio de la activación ventricular aumenta de magnitud y se desplaza a la izquierda; en consecuencia, la onda R es alta en las derivaciones DI y aV_L, y el eje eléctrico se desvía hacia la izquierda (v. fig. 26-14). En el plano horizontal, la onda R es alta en V_5 y V_6, situadas frente al ventrículo izquierdo, y la onda S es profunda en V_1 y V_2, que «miran» al derecho (v. fig. 26-15).

Exploraciones especiales

Además de la radiología de tórax y del ECG, existen otras técnicas complementarias, que por su complejidad técnica están reservadas a centros hospitalarios y que proporcionan datos muy interesantes de la morfología y la función del corazón. Señalaremos algunas de las características más importantes, obviando técnicas en desuso.

Ecocardiografía

Consiste en enviar un haz de ultrasonidos sobre el corazón y registrar los que son reflejados cuando en su camino pasan de un tejido a otro de diferente impedancia acústica. Técnicamente puede realizarse por vía transtorácica (que es totalmente incruenta y no ocasiona molestias al paciente) o transesofágica (más molesta, pero con una mejor visualización de las válvulas y las estructuras posteriores del corazón). Existen diversas variedades de realización: unidimensional (modo M), bidimensional (también denominada sectorial, de mayor resolución anatómica) y Doppler (cuyo fundamento es el efecto de este nombre, que permite detectar la velocidad y la turbulencia de la sangre que atraviesa el corazón). A su vez, la ecografía Doppler tiene diferentes variedades: continuo (que permite medir altas velocidades, pero no evaluarlas en un punto concreto), pulsado (que permite evaluar la velocidad en una zona concreta, así como el sentido del flujo y el carácter laminar o turbulento de este) y codificado a color (en el que la dirección y la velocidad del flujo se representan en forma de colores). En los últimos años se han diseñado sistemas ecocardiográficos de fácil portabilidad que permiten una información rápida y «a pie del enfermo» complementando la información obtenida en la exploración física.

Ergometría

Consiste en enfrentar al paciente a un esfuerzo físico progresivo y controlado, de tal forma que, al aumentar el consumo de oxígeno, se pongan de manifiesto alteraciones no evidentes en reposo. Durante el esfuerzo se evalúan la presencia de datos clínicos (dolor torácico), las variaciones de la frecuencia cardíaca, la presión arterial y los cambios electrocardiográficos sugerentes de isquemia miocárdica.

Técnicas electrofisiológicas

Una de las más empleadas es la electrocardiografía de Holter, que consiste en el registro ambulatorio de 24 h de la actividad eléctrica cardíaca, con el que se pueden detectar arritmias, bloqueos y datos de isquemia.

Estudios hemodinámicos

Consisten en la introducción, por vía arterial o venosa, de catéteres bajo control radiológico. Una vez introducidos, se pueden medir las presiones en las diferentes regiones, determinar la presión parcial de los gases, medir el gasto cardíaco e introducir contraste para evaluar la morfología de las cavidades (angiografía) o del sistema coronario (coronariografía). Evidentemente, son técnicas agresivas que se reservan para casos seleccionados.

Técnicas isotópicas

Consisten en inyectar isótopos radiactivos y controlar la radiactividad que emiten. Dependiendo del tipo de isótopo se obtienen diferentes informaciones. Así, el tecnecio 99m (^{99m}Tc) se acumula en las zonas necrosadas, mientras que el talio 201 (^{201}Tl) se acumula en las zonas bien perfundidas, apareciendo las zonas isquémicas como «frías». Como se ha mencionado en el capítulo anterior, la inyección de albúmina marcada con tecnecio permite la realización de una ventriculografía isotópica.

Otras técnicas

En las últimas décadas se han introducido nuevas técnicas para el estudio de la morfología o función miocárdica como la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (RM) o la tomografía de emisión de positrones (utilizando varios radiofármacos como rubidio 82, amonio N-13 o 18-fluorodesoxiglucosa para evaluar perfusión o viabilidad miocárdica).

Autoevaluación

Preguntas

1. En el pulso venoso, la onda «V» corresponde a:
    a) Sístole auricular
    b) Desplazamiento de la válvula tricúspide cerrada durante la relajación auricular
    c) Final de la repleción auricular
    d) Relajación auricular
    e) Vaciamiento de la aurícula derecha en ventrículo derecho
2. Un paciente presenta ingurgitación yugular y en la inspección no se detecta pulso venoso. ¿Cuál de las siguientes posibilidades le parece más probable?
    a) Sobrecarga de volumen
    b) Insuficiencia tricuspídea
    c) Estenosis tricuspídea

d) Pericarditis constrictiva
e) Síndrome de vena cava superior

3. La causa más frecuente de *parvus* y *tardus* es:
   a) Estenosis mitral
   b) Insuficiencia mitral
   c) Estenosis aórtica
   d) Insuficiencia aórtica
   e) Insuficiencia cardíaca congestiva
4. Elegirá el «modo diafragma» del estetoscopio para la auscultación de:
   a) S_1
   b) S_3
   c) S_4
   d) Retumbo diastólico
   e) Todas las anteriores
5. Un soplo holosistólico «en meseta» es característico de:
   a) Insuficiencia mitral
   b) Insuficiencia aórtica
   c) Estenosis mitral
   d) Estenosis aórtica
   e) Estenosis tricuspídea
6. En la radiografía posteroanterior de tórax, no forma parte del borde izquierdo de la silueta cardíaca:
   a) Aorta
   b) Arteria pulmonar
   c) Aurícula izquierda
   d) Vena cava superior
   e) Ventrículo izquierdo
7. El intervalo PR del electrocardiograma corresponde a:
   a) Despolarización auricular aislada
   b) Despolarización auricular y transmisión por el sistema de excitoconducción
   c) Despolarización ventricular
   d) Período entre despolarización y repolarización ventricular
   e) Repolarización ventricular
8. ¿En cuál de las siguientes derivaciones las ondas P, R y T son habitualmente negativas?
   a) DI
   b) DII
   c) DIII
   d) aV_R
   e) aV_L
9. ¿Cuál de las siguientes técnicas es la MENOS útil en la detección de isquemia miocárdica?
   a) Electrocardiograma
   b) Coronariografía

c) Técnicas isotópicas
d) Ergometría
e) Radiología de tórax

10. La presencia de ondas R altas en V_5 y V_6 con ondas S profundas en V_1 y V_2 sugiere:
    a) Crecimiento auricular izquierdo
    b) Crecimiento auricular derecho
    c) Crecimiento ventricular izquierdo
    d) Crecimiento ventricular derecho
    e) Bloqueo auriculoventricular

Respuestas

1. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: la onda «A» corresponde a la sístole auricular; desaparece en la fibrilación auricular y aumenta cuando es difícil el vaciamiento de la aurícula (p. ej., en la estenosis tricuspídea). La onda «C» (no visible) depende del desplazamiento de la válvula tricúspide cerrada durante la relajación auricular. La onda «V» coincide con el final de la repleción auricular, cuando la válvula tricúspide aún está cerrada, y aumenta si refluye sangre desde el ventrículo hasta la aurícula (p. ej., en la insuficiencia tricuspídea). El seno «x» se debe a la relajación auricular, mientras que el seno «y» corresponde al vaciado de la aurícula en el ventrículo derecho.

2. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: la presencia de pulso venoso permite distinguir en un paciente con ingurgitación yugular las causas no obstructivas de la obstrucción de la vena cava superior.

3. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: la amplitud puede ser pequeña (pulso *parvus*) o grande (pulso *magnus*), dependiendo de la magnitud de la presión diferencial. De esta forma, el pulso *parvus* expresa un bajo gasto y se observa en las estenosis valvulares y en la insuficiencia ventricular, mientras que el pulso *magnus* aparece cuando el ventrículo izquierdo maneja grandes volúmenes. Se dice que el pulso es *tardus* o «en meseta» cuando el ascenso es lento y *celer* o «en martillo de agua» cuando es rápido y se mantiene poco tiempo. Este dato depende de la forma como se vacía el ventrículo izquierdo, de tal forma que si el vaciamiento es difícil (p. ej., estenosis aórtica) aparecerá

un pulso *tardus,* mientras que si el vaciamiento es fácil (p. ej., insuficiencia aórtica) aparecerá un pulso *celer.*

4. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: el fonendoscopio clásico posee dos elementos de contacto con el paciente: la membrana (o diafragma) y la campana. La membrana filtra los sonidos de baja frecuencia, permitiendo escuchar mejor los ruidos de alta frecuencia (p. ej., S_1 o S_2), mientras que la campana permite una mejor detección de los ruidos de baja frecuencia (S_3, S_4, retumbo diastólico). En los estetoscopios actuales, con membrana de doble frecuencia, al apoyar ligeramente se auscultan los sonidos de baja frecuencia («modo campana»), mientras que al presionar se detectan sonidos de alta frecuencia («modo diafragma»).

5. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: el soplo holosistólico rectangular es característico de la insuficiencia de las válvulas auriculoventriculares.

6. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: en la proyección posteroanterior en el borde derecho, el arco superior corresponde a la cava superior, y el inferior, a la aurícula derecha; en el borde izquierdo aparecen cuatro arcos que, de arriba abajo, corresponden al botón aórtico, a la arteria pulmonar, a la orejuela de la aurícula izquierda (este arco es cóncavo y cuando crece la aurícula se hace convexo) y al ventrículo izquierdo.

7. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: el intervalo PR comprende el período de tiempo entre el inicio de la onda P y el inicio del complejo QRS. Este período incluye el tiempo de la despolarización auricular (onda P), así como la conducción a través del nodo auriculoventricular y a través del haz de His y de las fibras de Purkinje. Su duración normal es de 0,12 a 0,2 s. Este intervalo se alarga en presencia de bloqueo auriculoventricular y se acorta en los síndromes de preexcitación y en la hipocalcemia.

8. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: los electrodos positivos y exploradores de DI y aV_L «miran» a la superficie lateral e izquierda del corazón; los de DII, DIII y aV_F,

a la cara inferior, y el de aV_R, a la cara derecha. Por ello, el ECG prototipo es el obtenido con las derivaciones DI, DII y aV_F, en las que los electrodos positivos o exploradores «miran» a la punta de los vectores de las ondas P, R y T, y a la cola de los responsables de la onda Q y de la onda S. El trazado de DIII y aV_L es semejante, aunque el predominio de la onda R es menor porque su vector no avanza estrictamente hacia el electrodo positivo o explorador. En aV_R dominan las ondas negativas porque los vectores de la onda P, principal del complejo QRS y de la onda T, se alejan del electrodo explorador.

9. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: de todas las técnicas anteriores, la menos útil en la detección de isquemia miocárdica es la radiología torácica.

10. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: en el crecimiento del ventrículo izquierdo, en el plano frontal, el vector medio de la activación ventricular aumenta de magnitud y se desplaza a la izquierda y, en consecuencia, la onda R es alta en las derivaciones DI y aV_L, y el eje eléctrico se desvía hacia la izquierda. En el plano horizontal, la onda R es alta en V_5 y V_6, situadas frente al ventrículo izquierdo, y la onda S es profunda en V_1 y V_2, que «miran» al derecho.

CAPÍTULO 27

Fisiopatología de las valvulopatías

La función básica de las válvulas cardíacas es permitir el paso de la sangre a través de las cavidades cardíacas con el mínimo esfuerzo para el miocardio y evitando que refluya, es decir, garantizando que la corriente sanguínea siga siempre el sentido normal. Las valvulopatías son las lesiones estructurales de las válvulas cardíacas que impiden su normal funcionamiento.

Además de las lesiones estructurales, de las que nos ocuparemos en este capítulo, existen trastornos valvulares relativos o funcionales. En estas circunstancias, las válvulas son estructuralmente normales, pero funcionan de forma inadecuada por una de estas razones: *a)* el flujo que las atraviesa es muy alto, por lo que su diámetro es relativamente escaso; *b)* si se produce dilatación ventricular, al ensancharse el anillo valvular, aparece insuficiencia de las válvulas auriculoventriculares, y *c)* si se alteran los músculos papilares, no se «sujetan» las válvulas, pudiendo evertirse durante la sístole ventricular.

En este capítulo señalaremos inicialmente las características generales de las valvulopatías y, posteriormente, se estudiarán las principales formas anatomo-clínicas.

Estudio general de las valvulopatías

Las dos formas principales de lesión valvular cardíaca son la dificultad para su apertura en condiciones normales *(estenosis valvular)* y la incapacidad para ocluir el orificio valvular, por lo que se permite el reflujo de sangre a la cavidad situada por detrás *(insuficiencia valvular)*.

En todo el capítulo, los términos detrás y delante hacen referencia al sentido del flujo sanguíneo (fig. 27-1) y no a la posición anatómica de las estructuras mencionadas.

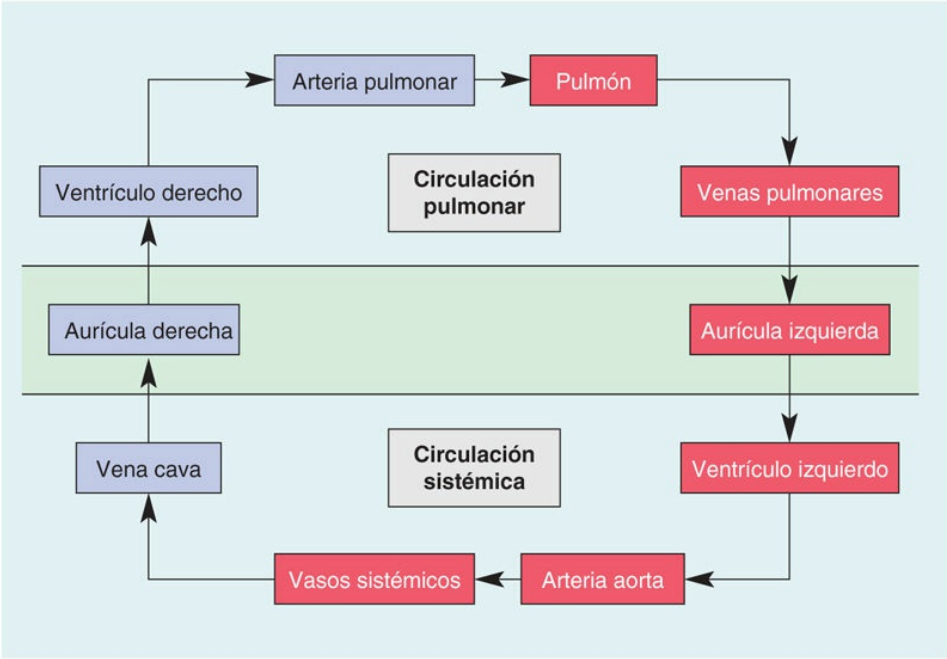


FIGURA 27-1 Sentido de la circulación sanguínea.

Causas

Las causas más frecuentes de lesión valvular son las siguientes: *a)* afectación inflamatoria que altera el aparato valvular o subvalvular durante la fase de actividad (p. ej., endocarditis infecciosa, sífilis, colagenosis) o que cura con la secuela de una cicatriz retráctil y que deforma la válvula (p. ej., fiebre reumática); *b)* malformaciones congénitas que explican la disfunción o predisponen a que esta se desarrolle por sobrecarga mecánica de la válvula; *c)* degeneración mixomatosa de la válvula, y *d)* disfunción y/o rotura de los músculos papilares por isquemia del miocardio.

Fisiopatología general

La repercusión hemodinámica y el mecanismo de compensación son

diferentes en la estenosis y en la insuficiencia.

Estenosis

La obstrucción valvular supone una sobrecarga de presión para la cavidad situada inmediatamente por detrás de la válvula estenótica, que debe desarrollar más fuerza que en condiciones normales para impulsar la sangre. La compensación se consigue mediante la hipertrofia, es decir, el aumento de grosor de las fibras musculares de la pared de la cavidad sobrecargada, y es precisamente esta sobrecarga impuesta a las fibras miocárdicas el estímulo para la hipertrofia.

Si la estenosis afecta a las válvulas sigmoideas, la hipertrofia de la potente pared de los ventrículos puede lograr la compensación durante un tiempo determinado. Por otro lado, si la estenosis afecta a las válvulas auriculoventriculares, la débil pared de las aurículas no consigue compensar el trastorno y, por ello, la sangre se estanca tanto en ellas como en las venas. El aumento de la presión ocasionado por la acumulación de sangre es también un mecanismo compensador, ya que ayuda a vencer la estenosis.

Insuficiencia

Cuando la válvula no se cierra completamente, se produce el reflujo de sangre a través de ella durante la fase siguiente del ciclo cardíaco. De esta forma, la cámara situada por detrás de la válvula insuficiente sufre una sobrecarga de volumen, ya que debe acoger (y posteriormente impulsar) la sangre que llega por vía normal más la procedente del reflujo. En este caso, la forma de compensar el trastorno es la dilatación, que también supone cierta hipertrofia, para mantener la relación entre el grosor de la pared y el diámetro de la cavidad.

En la insuficiencia valvular existe, por lo tanto, una «sangre pendular» que avanza y retrocede con cada ciclo sin lograr abandonar el corazón. El volumen de esta «sangre pendular», índice de la intensidad del trastorno, depende de estos tres factores: *a)* extensión de la superficie valvular que permanece abierta cuando debería estar cerrada; *b)* resistencia al flujo anterógrado, y *c)* resistencia al flujo retrógrado. Los dos primeros aumentan el reflujo, y el tercero lo reduce.

Los mecanismos compensadores que hemos citado (hipertrofia y dilatación) acaban por agotarse, lo que significa la descompensación de la valvulopatía y conducen finalmente a la insuficiencia cardíaca (v. cap. 33).

Manifestaciones

Los síntomas y signos de las lesiones valvulares derivan de los fenómenos que se detallan a continuación.

Vibraciones anormales generadas por los cambios hemodinámicos. Su expresión son el frémito y los datos obtenidos mediante la auscultación, es decir, las modificaciones de los tonos, extratonos y, sobre todo, la aparición

de soplos.

Desarrollo de los mecanismos de compensación. La hipertrofia y la dilatación se hacen evidentes mediante la inspección y la palpación de la región precordial, así como con los estudios radiológico y electrocardiográfico.

Repercusión sobre la circulación. También es consecuencia de la alteración hemodinámica; los territorios afectados son la circulación pulmonar y la sistémica, y, dentro de esta, la coronaria en particular.

Insuficiencia cardíaca. Las manifestaciones de la insuficiencia cardíaca aparecen cuando comienza el período de descompensación.

Exámenes complementarios

Las principales técnicas útiles en la evaluación de las valvulopatías son la ecocardiografía y el estudio hemodinámico.

Estudio especial de las valvulopatías

En los próximos apartados consideraremos cada valvulopatía por separado, aunque debe advertirse de que en la clínica es posible que se asocien varias de ellas. La descripción será más detallada en las valvulopatías del corazón izquierdo, por ser las más frecuentes.

Estenosis mitral

Mecanismos y causas

La causa más frecuente de la estenosis mitral es la fiebre reumática, siendo el mecanismo de producción la inflamación con fusión ulterior de las valvas. Además, en esta enfermedad no solo se ven afectadas las válvulas libres, sino también el aparato subvalvular. Otras causas más raras son las alteraciones congénitas.

Una forma peculiar de EM congénita es el síndrome de Lutenbacher, en el que coexiste con comunicación interauricular.

Consecuencias

La dificultad para el paso de la sangre desde la aurícula izquierda hasta el ventrículo izquierdo repercute por detrás y por delante de la válvula mitral estrecha (fig. 27-2).

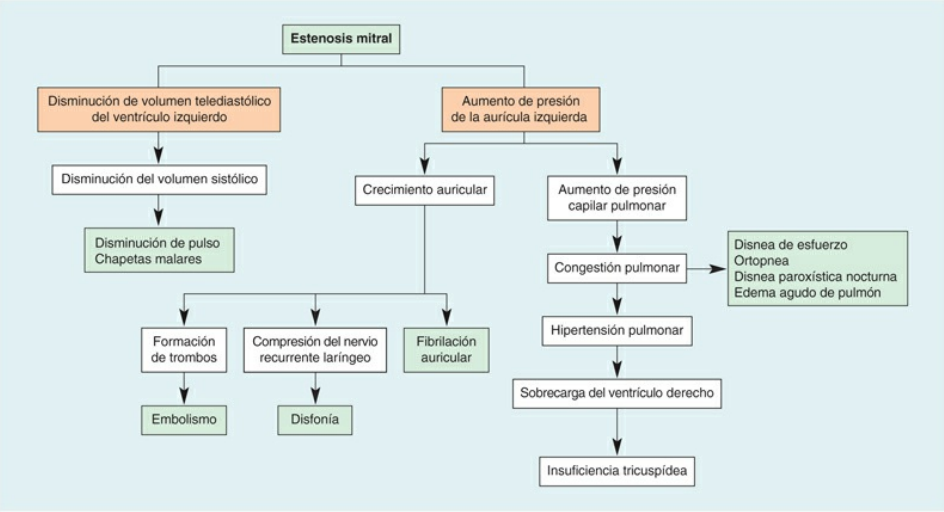


FIGURA 27-2 Fisiopatología de la estenosis mitral.

La repercusión *por detrás* consiste, en primer lugar, en una sobrecarga de presión de la aurícula, con la consiguiente hipertrofia compensadora de su pared para impulsar la sangre con más fuerza; pero la eficacia de este

mecanismo, como ya sabemos, es muy limitada. Tiene más importancia el aumento de presión en la aurícula por la acumulación de la sangre detrás de la obstrucción, que ocasiona su dilatación. La dilatación auricular es responsable de dos fenómenos que con frecuencia están asociados a la estenosis mitral: el desarrollo de trombos y la aparición de una fibrilación auricular (v. cap. 28).

Teniendo en cuenta que no existe un mecanismo valvular que separe la aurícula izquierda de las venas pulmonares, la acumulación de sangre (y, con ella, la dilatación y el aumento de presión) se extiende a las venas pulmonares y, posteriormente, a los capilares pulmonares, así como a las ramas y al tronco de la arteria pulmonar. De este modo, se establece una congestión pulmonar pasiva y se corre el riesgo de que por el aumento de la presión hidrostática en los capilares se desarrolle un edema de pulmón (v. cap. 22). Otra consecuencia de la hipertensión pulmonar es la sobrecarga de presión del ventrículo derecho, que se hipertrofia y, con el tiempo, se hace insuficiente (v. cap. 22).

Para proteger del edema pulmonar, se establece, por vía refleja, una constricción arteriolar que, al aumentar la resistencia al flujo, descarga a los capilares. La consecuencia nociva de este mecanismo es la elevación adicional de la presión de la arteria pulmonar y la sobrecarga del ventrículo derecho.

La repercusión *por delante* de la válvula mitral lesionada es el descenso de repleción del ventrículo izquierdo, por lo que al descender el volumen telediastólico disminuye el volumen sistólico y, por lo tanto, aparece hipoperfusión periférica. Un dato interesante es que los pacientes toleran mal la taquicardia, ya que acorta la diástole y, por consiguiente, dificulta el vaciamiento de la aurícula y aumenta la congestión pulmonar.

Manifestaciones

Manifestaciones por las vibraciones anormales. Tienen este origen tres datos patológicos percibidos al auscultar en el área mitral (fig. 27-3):

1. *Refuerzo del primer tono.* Es atribuible a que, por el aumento de la presión en la aurícula izquierda, la válvula mitral se cierra con retraso cuando la velocidad de aumento de la presión intraventricular es importante y, por ello, el cierre valvular es brusco.
2. *Chasquido de apertura de la mitral.* Es un extratono situado después del segundo tono normal, resultado de las vibraciones de la válvula al recibir bruscamente al comienzo de la diástole el impacto de la sangre que se encuentra contenida a gran presión en la aurícula izquierda.
3. *Soplo diastólico con refuerzo presistólico.* El origen del soplo diastólico es el flujo turbulento de la sangre a través del orificio estrecho. Puesto que la presión de la sangre estancada en la aurícula (que es la fuerza impulsora inicial) se va reduciendo progresivamente, también disminuye la intensidad del soplo *(in decrescendo);* pero al final de la diástole vuelve a ser más intenso *(in crescendo),* porque en ese

momento aumenta el flujo por la contracción de la musculatura auricular. Por razones obvias, este soplo desaparece en caso de fibrilación auricular.

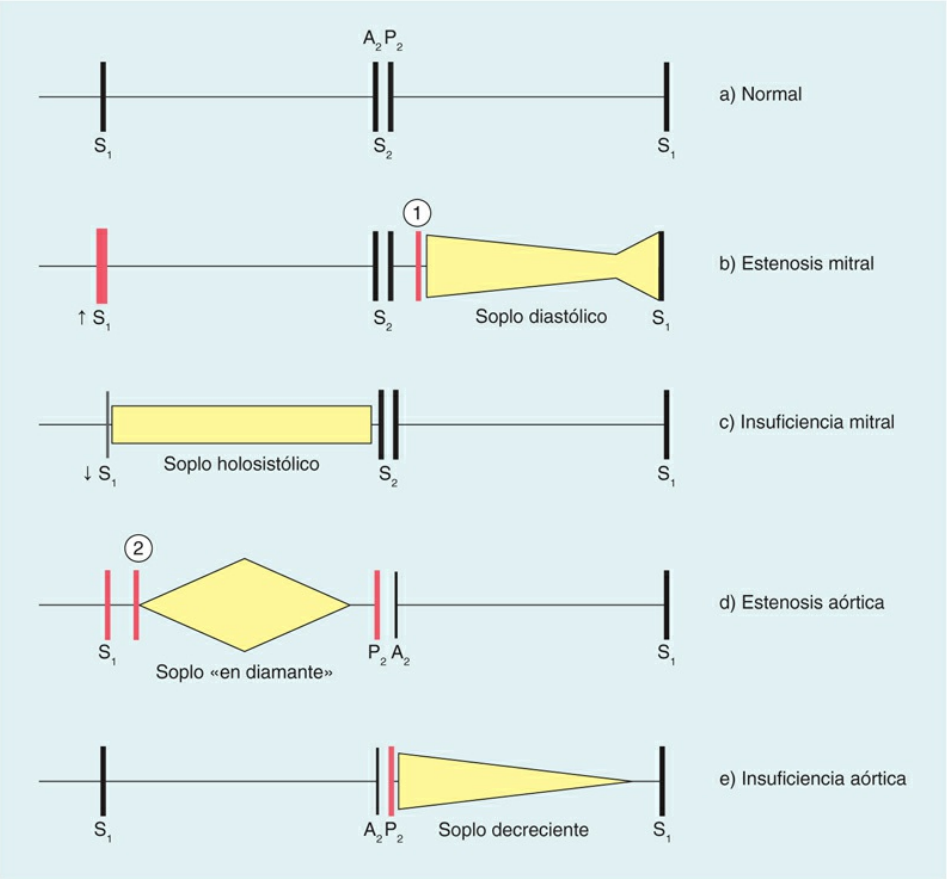


FIGURA 27-3 Fenómenos auscultatorios en las valvulopatías izquierdas.

Las vibraciones anormales son también responsables del frémito diastólico que se palpa en la región de la punta.

En formas evolucionadas de estenosis mitral, la sobrecarga de presión del ventrículo derecho da lugar a dos manifestaciones adicionales: *a)* un aumento del componente pulmonar (P_2) del segundo ruido, y *b)* un soplo de insuficiencia de la válvula pulmonar (denominado soplo de Graham Steell).

Manifestaciones que expresan el desarrollo de los mecanismos de compensación. La dilatación de la aurícula izquierda puede ser comprobada mediante el examen radiológico y el electrocardiograma (ECG). Así, en la *radiografía* posteroanterior del tórax aparece un aumento del tercer arco empezando por la parte superior del borde izquierdo del corazón (y también es prominente el situado por encima a causa de la dilatación de la arteria pulmonar); en la proyección lateral sobresale la zona alta del borde posterior. En el *ECG* aparece una onda «P» mitral, es decir, ancha y bífida, que desaparece, lógicamente, en presencia de fibrilación auricular.

Como hemos mencionado previamente, la dilatación de la aurícula

izquierda, además de la fibrilación auricular (que puede manifestarse por palpitaciones), favorece el desarrollo de trombos y, por lo tanto, de embolismos en el territorio cerebral, periférico y coronario. Finalmente, el crecimiento auricular, por compresión del nervio laríngeo recurrente, puede ocasionar disfonía (síndrome de Ortner).

Repercusión sobre la circulación. La repercusión sobre la circulación pulmonar ya ha sido mencionada y consiste en hipertensión pulmonar, congestión pulmonar pasiva y edema de pulmón (v. cap. 22). La afectación de la circulación sistémica deriva de la disminución del volumen sistólico y se manifiesta por una disminución del pulso arterial *(parvus)* y por la aparición de «chapetas malares» (una dilatación vascular de los pómulos de color púrpura).

Descompensación. La estenosis mitral está descompensada desde el inicio, ya que se produce la sobrecarga de la circulación pulmonar. La sobrecarga del ventrículo derecho, con aparición de síntomas de insuficiencia cardíaca derecha, es un fenómeno posterior.

Exámenes complementarios

La ecocardiografía es la prueba fundamental en el diagnóstico de la estenosis mitral. Permite la medida del orificio valvular, detecta la turbulencia del flujo y calcula la variación de presiones. También puede detectar la presencia de trombos.

En condiciones normales, el diámetro del orificio valvular es de 4 a 6 cm^2. Si el diámetro se reduce entre 1,5 y 2 cm^2, pueden detectarse los hallazgos descritos en la auscultación anormal, pero sin que aparezcan manifestaciones clínicas. Cuando el diámetro valvular es de 1 a 1,5 cm^2, aparecen manifestaciones clínicas moderadas, que serán graves cuando el diámetro sea menor de 1 cm^2.

Insuficiencia mitral

Mecanismos y causas

La insuficiencia mitral puede ser consecuencia de alteraciones orgánicas o funcionales (tabla 27-1). Ambas pueden subclasificarse atendiendo al mecanismo de lesión (isquemia o no) y, a su vez, las formas no isquémicas se dividen dependiendo de la afectación de la movilidad de las valvas. Otro sistema de clasificación se basa en la estructura afectada, pudiendo alterarse: *a) valvas* (p. ej., endocarditis infecciosa, fiebre reumática o degeneración mixomatosa); *b) anillo valvular* (calcificación o dilatación ventricular); *c) cuerdas tendinosas* (p. ej., fiebre reumática), o *d) músculos tendinosos* (rotura o disfunción por isquemia miocárdica).

Tabla 27-1

Mecanismos y causas de la insuficiencia mitral

Tipo	Mecanismo	Causa
Orgánico	Isquemia	Rotura del músculo papilar
	No isquemia:	
	• Movimiento de valvas normal	Perforación (endocarditis) Degeneración (calcificación)
	• Movimiento de valvas excesivo	Prolapso Rotura de las cuerdas tendinosas (endocarditis/traumática)
	• Movimiento de valvas restringido	Agentes exógenos (fármacos/radiación) Inflamación
Funcional	Isquemia	Isquemia del músculo papilar
	No isquemia	Insuficiencia ventricular

Estas lesiones pueden instaurarse de forma *aguda* (p. ej., rotura de un músculo papilar en un infarto) o *crónica* (p. ej., fiebre reumática o degeneración mixomatosa). Las consecuencias fisiopatológicas son totalmente diferentes en ambas situaciones y dependen del desarrollo de mecanismos de adaptación.

Consecuencias

La incapacidad de la válvula mitral para cerrarse durante la sístole del ventrículo permite un reflujo de sangre a la aurícula. De esta forma, tanto la aurícula como el ventrículo izquierdos experimentan una sobrecarga de volumen. En el caso de la aurícula, el aumento de flujo depende de la sangre que llega en condiciones normales desde el pulmón más la que refluye por la insuficiencia. El ventrículo queda sobrecargado porque recibe todo este caudal de sangre.

Si la insuficiencia mitral se instaura de *forma aguda,* no da tiempo para que se establezcan mecanismos de compensación, por lo que aparece un aumento de la presión auricular (que se transmite de forma retrógrada a la circulación pulmonar) y una disminución brusca del volumen sistólico, con disminución de la presión arterial.

Por el contrario, si la insuficiencia mitral se desarrolla de *forma crónica,* el mecanismo de compensación que se pone en marcha ante la sobrecarga de volumen es la dilatación. Un factor importante en la aparición de manifestaciones clínicas en la insuficiencia mitral es la distensibilidad auricular, que presenta una importante variabilidad individual. Si la distensibilidad es elevada, la aurícula izquierda es capaz de acoger la sangre que refluye a través de la válvula insuficiente sin que se eleve en exceso la presión en su interior y, desde luego, sin que se establezca la congestión pulmonar pasiva. Por el contrario, si la distensibilidad es baja, se produce rápidamente una congestión pulmonar pasiva. El ventrículo izquierdo puede soportar durante mucho tiempo la sobrecarga de volumen, pero la dilatación llega a un punto en el que aparece disfunción sistólica, acumulándose la sangre en la aurícula izquierda y en los vasos pulmonares. Por ello, al aumentar finalmente la presión en la arteria pulmonar, el ventrículo derecho se ve sometido a una sobrecarga de presión.

Manifestaciones

Manifestaciones por las vibraciones anormales. Los dos datos característicos de auscultación son la disminución del primer ruido (puesto que no hay un cierre efectivo de la mitral) y un soplo sistólico en el foco mitral, generalmente holosistólico (v. fig. 27-3). En la *insuficiencia mitral crónica*, la intensidad es constante porque durante toda la sístole refluye sangre desde una cavidad en la que la presión es alta (el ventrículo izquierdo) hasta otra en la que es baja (la aurícula izquierda). Sin embargo, en la *insuficiencia aguda* el reflujo no es tan fácil hasta que la aurícula se dilata y se adapta para acoger la sangre que llega del ventrículo, motivo por el cual el soplo tiene forma romboidal.

Cuando la válvula está afectada por una degeneración mixomatosa y aparece un *prolapso mitral* durante la sístole ventricular en la aurícula (causa frecuente de insuficiencia mitral), la auscultación es diferente, ya que el soplo es telesistólico porque al comienzo de la sístole la válvula es competente. Además, le preceden uno o varios «clics» por las vibraciones de las cuerdas tendinosas y de las valvas al ponerse en tensión.

En las formas graves es posible la detección de un tercer ruido (S_3), que no indica insuficiencia cardíaca, sino que se debe al rápido llenado de un ventrículo poco distensible.

Manifestaciones que expresan el desarrollo de los mecanismos de compensación. Mediante la *inspección* y la *palpación* se comprueba que el latido de la punta está desviado hacia abajo y hacia fuera (crecimiento del ventrículo izquierdo). Además, tanto el latido de la punta como el pulso carotídeo son intensos, pero breves, como corresponde a un ventrículo izquierdo de más volumen que el normal y que se vacía rápidamente por no encontrar dificultad para ello. En la *radiografía* posteroanterior se observan datos de crecimiento auricular y crecimiento ventricular izquierdos (aumento del cuarto arco del borde izquierdo de la silueta cardíaca y desplazamiento hacia atrás de la porción inferior de la silueta en la proyección lateral). El *ECG* se caracteriza por datos de crecimiento auricular izquierdo (onda P mitral) y los datos ya descritos de crecimiento ventricular izquierdo (v. cap. 26).

Repercusión sobre la circulación. En la *insuficiencia mitral aguda* se producen rápidamente congestión pulmonar e hipoperfusión periférica. Sin embargo, en la insuficiencia mitral crónica, durante mucho tiempo (años) no existen manifestaciones clínicas, ya que la dilatación de ambas cavidades es capaz de compensar la sobrecarga de volumen. La sintomatología inicial de la insuficiencia mitral crónica (astenia y debilidad muscular) depende de la disminución del gasto cardíaco.

Descompensación. Cuando se hace insuficiente el ventrículo izquierdo, aparecen las manifestaciones de la insuficiencia izquierda, a las que se suman, posteriormente, las de la insuficiencia ventricular derecha.

Exámenes complementarios

La ecocardiografía es la prueba básica para el diagnóstico de la presencia, la causa y la gravedad de la insuficiencia mitral. Además de la constatación de la regurgitación mitral, es útil la medida de dos magnitudes: la fracción de eyección (v. cap. 25) y el volumen ventricular al final de la sístole. Una fracción de eyección inferior al 60% o un diámetro telesistólico mayor de 45 mm indican una insuficiencia mitral grave.

Estenosis valvular aórtica

Mecanismos y causas

Los dos mecanismos principales de estenosis de la válvula aórtica son la calcificación de válvulas anormales (sobre todo, bicúspides) o normales (tricúspide) y la cicatrización tras la inflamación valvular (en la fiebre reumática).

En la calcificación valvular intervienen los mecanismos comunes de aterosclerosis (v. cap. 29) y factores individuales como mutaciones en la molécula NOTCH1.

Además de la estenosis de la propia válvula, la afectación subvalvular (p. ej., por membranas) o la supravalvular (p. ej., en el síndrome de Williams) pueden obstruir de forma similar la salida del ventrículo izquierdo.

Consecuencias

La estenosis de la válvula aórtica dificulta el vaciamiento del ventrículo izquierdo y, por lo tanto, da lugar a una sobrecarga de presión. Como consecuencia, se produce la hipertrofia de su pared (fig. 27-4); de esta forma, disminuye la tensión de la pared, según la ley de Laplace:

$$\text{Tensión (p)} = \frac{\text{Presión} \times \text{radio}}{2 \times \text{grosor}}$$

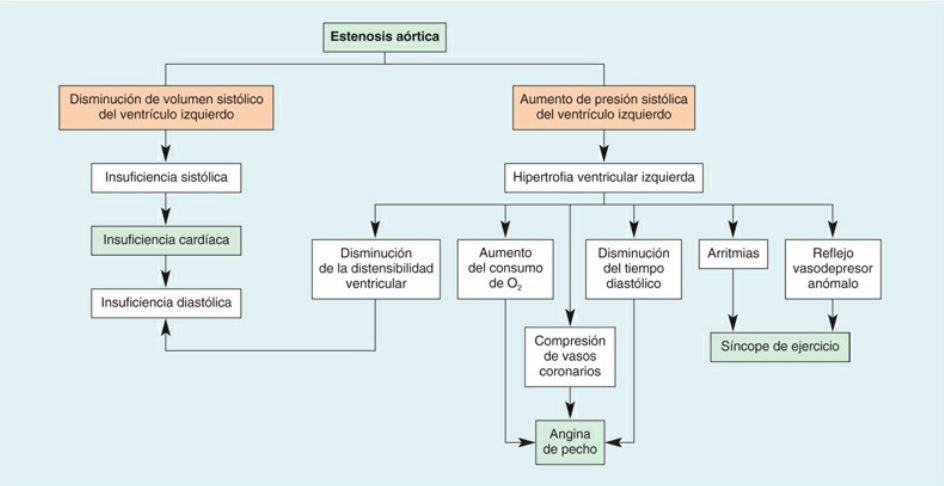


FIGURA 27-4 Fisiopatología de la estenosis aórtica.

A medida que se incrementa la hipertrofia de la pared, disminuye la distensibilidad del ventrículo izquierdo, por lo que aumenta la presión telediastólica, se prolonga la fase de eyección y se acorta la diástole. Otras dos consecuencias de la hipertrofia ventricular son el aumento del consumo de oxígeno y el incremento en la producción de arritmias.

Si la estenosis progresa, los mecanismos de compensación fracasan, la sangre se acumula por detrás de la obstrucción (aparecen datos de congestión pulmonar) y disminuye el gasto cardíaco (y, por lo tanto, aparece insuficiencia cardíaca izquierda).

Manifestaciones

Manifestaciones por las vibraciones anormales (v. fig. 27-3). En la auscultación sobre la zona aórtica aparecen varios datos anormales:

- Inmediatamente después del primer ruido aparece un *clic de eyección,* que se debe al incremento brusco de la tensión de la válvula.
- En la zona central de la sístole aparece un *soplo,* resultado del flujo turbulento a través de la válvula estrecha, que tiene forma romboidal (creciente/decreciente) porque en el curso de la sístole llega un momento en que la presión intraaórtica aumenta lo suficiente para que disminuya el flujo. Estas mismas vibraciones son responsables del frémito sistólico, percibido también en el área aórtica.
- Finalmente se produce un *desdoblamiento del segundo ruido,* ya que el componente aórtico se retrasa.

En ocasiones, el soplo, que habitualmente es más audible en el foco aórtico, desaparece en el área esternal y vuelve a auscultarse en la región mitral (fenómeno de Gallavardin), por lo que puede confundirse con el de una insuficiencia mitral.

Manifestaciones que expresan el desarrollo de los mecanismos de compensación. El *latido de la punta* apenas está desviado, ya que el tamaño del

ventrículo izquierdo es prácticamente normal, pero es más fuerte y sostenido; esto se debe a que la contracción es intensa (por la hipertrofia de la musculatura ventricular) y lenta (por estar alargado el período de eyección). En el *pulso venoso,* el dato característico es un aumento de la onda «A» debido a la intensa contracción de la aurícula *derecha* para facilitar el llenado de un ventrículo *derecho* poco distensible por la hipertrofia del septo (efecto Bernheim). En la *radiología de tórax* no se modifica la silueta cardíaca, ya que el aumento del grosor de la pared del ventrículo izquierdo apenas modifica el tamaño de la víscera. En ocasiones, pueden observarse la calcificación valvular y la dilatación del arco aórtico por el efecto del chorro de sangre a alta velocidad. En el *ECG* aparecen los datos característicos del crecimiento ventricular izquierdo.

Repercusión sobre la circulación. Al ser difícil y lenta la repleción de la aorta, la presión arterial sistólica es baja y el pulso es *parvus* y *tardus.*

Una manifestación muy característica de esta valvulopatía es el *síncope de esfuerzo,* o pérdida brusca y pasajera de la conciencia al realizar ejercicio físico.

Clásicamente, este síntoma se explicaba por la presencia de arritmias o por la incapacidad de aumentar suficientemente el gasto cardíaco, de tal forma que al desviarse el caudal limitado de sangre hacia los músculos la perfusión encefálica es insuficiente. Esta explicación es poco probable, ya que no se produce síncope en otras situaciones en las que también está limitado el rendimiento del ventrículo izquierdo. La explicación más probable es un comportamiento anómalo del reflejo barorreceptor, de tal forma que la activación intensa de los barorreceptores ventriculares, sin que a la vez sean estimulados los de la aorta y el seno carotídeo, desencadena una vasodilatación periférica intensa y, con ella, una caída de la precarga y del gasto cardíaco.

Otra manifestación característica de la estenosis aórtica es la *angina,* que depende de varios mecanismos: *a)* compresión de los vasos intramiocárdicos por la presión intraventricular alta y mantenida; *b)* reducción de la circulación coronaria por el acortamiento de la diástole, y *c)* aumento del consumo de oxígeno por el miocardio hipertrófico.

Finalmente, en casos graves de estenosis valvular aórtica aparece una diátesis hemorrágica con sangrado cutáneo-mucoso, especialmente digestivo (en relación con angiodisplasia), denominada síndrome de Heyde. El mecanismo de producción es el desarrollo de una enfermedad de von Willebrand adquirida por la rotura mecánica de los multímeros del factor de von Willebrand (vWF) durante el paso de región estenótica.

Descompensación. Al descompensarse la función del ventrículo, se desarrolla el cuadro de insuficiencia cardíaca izquierda.

Exámenes complementarios

En la ecocardiografía puede evaluarse la situación anatómica de la válvula aórtica y observarse la hipertrofia miocárdica. Además, pueden calcularse el

tamaño del orificio valvular y la velocidad del flujo transvalvular. Se considera que un área menor de 1 cm^2 o una velocidad de flujo transvalvular superior a 4 m/s indican una estenosis grave.

Insuficiencia valvular aórtica

Mecanismos y causas

Desde un punto de vista anatómico, la insuficiencia aórtica puede deberse a una lesión de la *propia válvula* (p. ej., fiebre reumática, endocarditis infecciosa) o a lesiones del *anillo valvular* (p. ej., hipertensión arterial, sífilis, enfermedades del tejido conjuntivo, etc.).

De forma similar a la insuficiencia mitral, la insuficiencia aórtica puede establecerse de forma *aguda* (p. ej., endocarditis infecciosa o disección aórtica) o de forma *crónica* (p. ej., fiebre reumática). También en este caso la fisiopatología y las manifestaciones clínicas dependerán de la puesta en marcha de los mecanismos de compensación.

Consecuencias

En la insuficiencia aórtica *aguda,* el ventrículo no tiene tiempo para adaptarse a la brusca sobrecarga de volumen, por lo que la presión ventricular al final de la diástole aumenta bruscamente, se elevan las presiones ventricular y auricular, y, por lo tanto, aparece congestión pulmonar. Por otro lado, el volumen sistólico disminuye bruscamente y ocasiona manifestaciones de insuficiencia cardíaca izquierda.

Si la instauración de la insuficiencia aórtica tiene lugar de forma *crónica,* el reflujo hacia el ventrículo izquierdo de una parte de la sangre expulsada a la aorta durante la sístole precedente ejerce una sobrecarga de volumen sobre esta cavidad. Es interesante destacar que, además de los tres factores que ya conocemos como determinantes de la intensidad del reflujo (grado de insuficiencia, resistencias anterógradas y resistencias retrógradas), en esta valvulopatía influye de manera decisiva la frecuencia cardíaca, pues la taquicardia lo reduce por acortar la duración de la diástole. La compensación se lleva a cabo mediante la dilatación reguladora del ventrículo sobrecargado. Cuando la capacidad de compensación se agota, disminuye el gasto cardíaco y se estanca la sangre por detrás del ventrículo insuficiente.

Manifestaciones

Manifestaciones por las vibraciones anormales. Al auscultar sobre la zona aórtica, se detecta un soplo diastólico (pandiastólico) de tipo decreciente porque el reflujo de sangre desde la aorta hasta el ventrículo disminuye durante la diástole a medida que la presión disminuye en la aorta y aumenta en el ventrículo (v. fig. 27-3). De forma similar a como sucede en la insuficiencia mitral, puede aparecer un tercer ruido que no necesariamente implica insuficiencia cardíaca.

En las formas graves de este síndrome es frecuente la auscultación de otro soplo diastólico, en área mitral, conocido con el nombre de soplo de Austin Flint, debido a que el chorro de regurgitación impide la adecuada apertura de la valva mitral anterior. El soplo de Austin Flint puede diferenciarse del de la estenosis mitral en que aquel disminuye con vasodilatadores arteriales (nitrito de amilo), mientras que este último aumenta.

Manifestaciones que expresan el desarrollo de los mecanismos de compensación. El *latido de la punta* está desviado hacia abajo y hacia fuera por el aumento del volumen del ventrículo y es hipercinético (es decir, brusco y corto), pues el ventrículo vacía rápidamente su sangre en la aorta (choque «en cúpula» de Ward). La dilatación del ventrículo también se pone de manifiesto en la *radiografía posteroanterior* del tórax mediante la expansión del arco inferior del borde izquierdo del corazón y, en la *lateral,* por la prominencia de la zona baja del borde posterior. Lógicamente, en el *ECG* se observa un patrón del crecimiento ventricular izquierdo.

Repercusión sobre la circulación. La intensa repleción de la aorta durante la sístole por recibir más cantidad de sangre (la normal más la que ha refluido) y su vaciamiento parcial durante la diástole en el ventrículo tienen su expresión en el *aumento de la presión diferencial,* base de un gran número de signos físicos.

En la palpación aparecen un pulso *magnus* y un pulso *celer* (v. fig. 26-2). El *signo de Corrigan,* o «danza carotídea», consiste en el latido intenso de la carótida, visible en el cuello. El *signo de Quincke* puede obtenerse comprimiendo la base de la uña y observando el desplazamiento de la palidez durante la sístole y la diástole. Los *signos de De Musset* y de *Müller* consisten, respectivamente, en el bamboleo de la cabeza y de la úvula de forma coordinada con el ciclo cardíaco. La exploración de las arterias femoral y poplítea aporta varios signos: el *signo de Hill* (la presión en la pierna supera a la obtenida en el brazo al menos en 30 mmHg), el *signo de Traube* (intensificación de los ruidos sistólicos y diastólicos en la arteria femoral) y el *signo de Duroziez* (soplo sistólico que se escucha en la arteria femoral cuando es comprimida en un punto proximal y soplo diastólico cuando es comprimida en un punto distal).

La circulación coronaria está comprometida porque la presión aórtica es baja en la diástole, que es cuando circula la sangre por las arterias coronarias (v. cap. 30).

Descompensación. Con la descompensación de la función del ventrículo, se desarrolla el cuadro de la insuficiencia cardíaca izquierda.

Exámenes complementarios

Como en todas las valvulopatías, la ecocardiografía permite el diagnóstico sindrómico, orienta acerca de las lesiones causales y permite evaluar su gravedad. Es interesante señalar que los criterios de gravedad pueden recordarse como la «regla del 55», según la cual se considera que la insuficiencia aórtica es grave cuando la fracción de eyección es menor del

55% y/o cuando el diámetro telesistólico es mayor de 55 mm.

Valvulopatías tricuspídeas y pulmonares

Los mecanismos fisiopatológicos, las manifestaciones clínicas, la radiología y el ECG de estas lesiones valvulares son equiparables a los de las correspondientes válvulas del corazón izquierdo, aunque referidas a las cavidades derechas.

Existen dos características diferenciales con las valvulopatías izquierdas que es interesante señalar: *a)* es muy característico de las lesiones tricuspídeas que los soplos aumenten de intensidad durante la inspiración *(signo de Rivero Carvallo),* fenómeno atribuible a que al aumentar la presión negativa intratorácica lo hace también la cantidad de sangre que afluye al corazón derecho atravesando sus válvulas, y *b)* cursan con *modificaciones* típicas *del pulso venoso* que reflejan los cambios de la presión de la aurícula derecha.

A continuación, se exponen de forma telegráfica las principales características de las valvulopatías derechas.

Estenosis tricuspídea

Causas

Las causas más frecuentes son la fiebre reumática y el síndrome carcinoide.

Exploración física

El pulso venoso muestra una onda «A» alta (v. fig. 26-1), expresión de la potente contracción auricular para impulsar la sangre hacia delante en presencia de obstrucción.

En el área tricuspídea se oyen un chasquido de apertura de la tricúspide y un soplo diastólico con refuerzo presistólico, similares a los de la estenosis mitral.

Radiología y electrocardiograma

En la radiografía lateral del tórax aumenta el segundo arco derecho y en el ECG llama la atención que la onda P es estrecha y alta, como corresponde al crecimiento de la aurícula derecha (v. fig. 26-15).

Insuficiencia cardíaca

El aumento de presión de la aurícula derecha se comunica al sistema venoso de la circulación sistémica y, como consecuencia, aparecen síntomas y signos de insuficiencia cardíaca derecha (v. cap. 33).

Insuficiencia tricuspídea

Causas

Las más frecuentes son la destrucción valvular en la endocarditis infecciosa y la dilatación del anillo valvular secundaria a dilatación del ventrículo derecho.

Exploración física

El crecimiento del ventrículo derecho se expresa mediante un latido en la zona paraesternal izquierda y en el epigastrio. El reflujo de sangre desde el ventrículo hasta la aurícula es la causa de la onda «V» precoz y alta del pulso venoso sistólico (v. fig. 26-1).

En el área tricuspídea se ausculta un soplo sistólico semejante al de la insuficiencia mitral, del que se diferencia, además de por la localización, porque aumenta de intensidad durante la inspiración.

Radiología y electrocardiograma

Debido al aumento de volumen de las dos cavidades derechas, en la radiografía posteroanterior el borde derecho del corazón está desviado hacia la derecha y en la lateral es prominente el borde anterior. El ECG demuestra los datos que caracterizan el crecimiento de la aurícula y del ventrículo derechos.

Insuficiencia cardíaca

Cuando se descompensa la función ventricular, se desarrolla un cuadro de insuficiencia cardíaca derecha.

Estenosis valvular pulmonar

Causas

Es una valvulopatía rara, que habitualmente se produce por anomalías congénitas.

Exploración física

Por la hipertrofia del ventrículo derecho se observa y palpa un latido paraesternal izquierdo y epigástrico. Al auscultar sobre el área pulmonar, se oyen un clic de eyección y un soplo sistólico, semejantes a los de la estenosis aórtica.

Radiología y electrocardiograma

La silueta cardíaca apenas se deforma (como en la estenosis aórtica). El ECG muestra el patrón del crecimiento del ventrículo derecho.

Insuficiencia cardíaca

Al descompensarse el ventrículo, se instaura el cuadro de la insuficiencia cardíaca derecha.

Insuficiencia valvular pulmonar

Causas

La causa más frecuente es la dilatación del anillo secundaria a la hipertensión pulmonar.

Exploración física

El ventrículo derecho dilatado late junto al esternón y en el epigastrio. En el área pulmonar se detecta un soplo diastólico, equiparable al de la insuficiencia aórtica.

Radiología y electrocardiograma

En la radiografía lateral del tórax, la silueta cardíaca aparece ensanchada. El ECG es el característico del crecimiento ventricular derecho.

Insuficiencia cardíaca

La descompensación significa el desarrollo del cuadro de insuficiencia cardíaca derecha.

Autoevaluación

Preguntas

1. ¿En cuál de las siguientes valvulopatías disminuye el primer tono cardíaco?
    a) Estenosis mitral
    b) Insuficiencia mitral
    c) Estenosis valvular aórtica
    d) Insuficiencia valvular aórtica
    e) Ninguna de las anteriores
2. ¿Cuál es la valvulopatía que se asocia con el síndrome de Lutenbacher?
    a) Estenosis mitral
    b) Insuficiencia mitral
    c) Estenosis valvular aórtica
    d) Insuficiencia valvular aórtica
    e) Ninguna de las anteriores
3. ¿En cuál de las siguientes valvulopatías es frecuente la aparición de una angiodisplasia intestinal?
    a) Estenosis mitral
    b) Insuficiencia mitral
    c) Estenosis valvular aórtica
    d) Insuficiencia valvular aórtica
    e) Ninguna de las anteriores
4. El signo de Corrigan («danza carotídea») es característico de:

a) Estenosis mitral
b) Insuficiencia mitral
c) Estenosis valvular aórtica
d) Insuficiencia valvular aórtica
e) Ninguna de las anteriores

5. En la insuficiencia mitral asociada a prolapso, el mecanismo de producción es:
   a) Isquemia
   b) Destrucción valvular
   c) Disminución de la movilidad valvular
   d) Aumento de la movilidad valvular
   e) Ninguno de los anteriores
6. Las «chapetas malares» características de la estenosis mitral dependen de la:
   a) Dilatación auricular
   b) Estenosis pulmonar
   c) Hipoperfusión periférica
   d) Compresión del nervio laríngeo
   e) Ninguna de las anteriores
7. ¿En cuál de las siguientes valvulopatías se detecta un soplo holosistólico rectangular?
   a) Estenosis mitral
   b) Insuficiencia mitral
   c) Estenosis valvular aórtica
   d) Insuficiencia valvular aórtica
   e) Ninguna de las anteriores
8. El aumento de la onda «A» en el pulso venoso que aparece en la estenosis aórtica se denomina:
   a) Fenómeno de Gallavardin
   b) Soplo de Austin Flint
   c) Pulso de Corrigan
   d) Efecto Bernheim
   e) Ninguna de las anteriores
9. El principal mecanismo de aparición de síncopes en la estenosis aórtica es:
   a) Insuficiencia coronaria
   b) Arritmias ventriculares
   c) Disminución del gasto
   d) Alteración del reflejo barorreceptor
   e) Ninguno de los anteriores
10. El aumento de los soplos durante la inspiración (signo de Rivero Carvallo) aparece en:
   a) Estenosis tricuspídea
   b) Insuficiencia mitral
   c) Estenosis aórtica

d) Cualquiera de las anteriores
e) Ninguna de las anteriores

Respuestas

1. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: los dos datos característicos de auscultación son la disminución del primer ruido (al estar alterada la válvula mitral) y un soplo sistólico en el foco mitral, generalmente holosistólico.

2. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: una forma peculiar de estenosis mitral congénita es el síndrome de Lutenbacher, en el que coexiste con una comunicación interauricular.

3. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: en casos graves de estenosis valvular aórtica aparece una diátesis hemorrágica con sangrado cutáneo-mucoso, especialmente digestivo (en relación con angiodisplasia) (síndrome de Heyde). El mecanismo de producción es el desarrollo de una enfermedad de von Willebrand adquirida por la rotura mecánica de los multímeros del factor de von Willebrand (vWF) durante el paso de región estenótica.

4. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: el aumento de la presión diferencial en la insuficiencia valvular aórtica es la base de un gran número de signos físicos. El signo de Corrigan, o «danza carotídea», consiste en el latido intenso de la carótida, visible en el cuello. El signo de Quincke puede obtenerse comprimiendo la base de la uña y observando el desplazamiento de la palidez durante la sístole y la diástole. Los signos de De Musset y de Müller consisten, respectivamente, en el bamboleo de la cabeza y de la úvula de forma coordinada con el ciclo cardíaco. La exploración de las arterias femoral y poplítea aporta varios signos: el signo de Hill (la presión en la pierna supera a la obtenida en el brazo al menos en 30 mmHg), el signo de Traube (intensificación de los ruidos sistólicos y diastólicos en la arteria femoral) y el signo de Duroziez (soplo sistólico que se escucha en la arteria femoral cuando es comprimida en un punto proximal y soplo diastólico cuando es comprimida en un punto distal).

5. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: atendiendo a la estructura afectada, pueden ocasionar insuficiencia mitral las lesiones de: 1) valvas (p. ej., endocarditis infecciosa, fiebre reumática o degeneración mixomatosa); 2) anillo valvular (calcificación o dilatación ventricular); 3) cuerdas tendinosas (p. ej., fiebre reumática), o 4) músculos tendinosos (rotura o disfunción por isquemia miocárdica).

6. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: en la estenosis mitral, la afectación de la circulación sistémica deriva de la disminución del volumen sistólico y se manifiesta por una disminución del pulso arterial *(parvus)* y por la aparición de «chapetas malares» (una dilatación vascular de los pómulos de color púrpura).

7. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: los dos datos característicos de auscultación en la insuficiencia mitral crónica son la disminución del primer ruido (al estar alterada la válvula mitral) y un soplo sistólico en el foco mitral, generalmente holosistólico y constante porque durante toda la sístole refluye sangre desde una cavidad en la que la presión es alta (el ventrículo izquierdo) hasta otra en la que es baja (la aurícula izquierda).

8. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: en el pulso venoso de un paciente con estenosis aórtica, el dato característico es un aumento de la onda «A» debido a la intensa contracción de la aurícula derecha para facilitar el llenado de un ventrículo derecho poco distensible por la hipertrofia del septo (efecto Bernheim).

9. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: clásicamente, se explicaba la presencia de síncopes en la estenosis aórtica por la presencia de arritmias o por la incapacidad de aumentar suficientemente el gasto cardíaco, de tal forma que al desviarse el caudal limitado de sangre hacia los músculos la perfusión encefálica es insuficiente. Esta explicación es poco probable, ya que no se produce síncope en otras situaciones en las que también está limitado el rendimiento del ventrículo izquierdo. La explicación más probable es un comportamiento anómalo del reflejo barorreceptor, de tal forma que la activación intensa de

los barorreceptores ventriculares, sin que a la vez sean estimulados los de la aorta y el seno carotídeo, desencadena una vasodilatación periférica intensa y, con ella, una caída de la precarga y del gasto cardíaco.

10. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: es muy característico de las lesiones tricuspídeas que los soplos aumenten de intensidad durante la inspiración (signo de Rivero Carvallo), fenómeno atribuible a que al aumentar la presión negativa intratorácica lo hace también la cantidad de sangre que afluye al corazón derecho atravesando sus válvulas.

CAPÍTULO 28

Fisiopatología de los trastornos de la frecuencia y el ritmo cardíacos

Se denomina *arritmia* a cualquier alteración en la generación de los impulsos eléctricos cardíacos (tanto en su origen como en su frecuencia) y en la conducción de estos estímulos hasta el miocardio. En este capítulo, después de un recuerdo anatómico y fisiológico del sistema de excitoconducción, se estudian los aspectos generales y la clasificación de las arritmias, para indicar finalmente las características peculiares de las más frecuentes.

Recuerdo anatómico y fisiológico

El sistema específico de formación y de conducción de estímulos está organizado como se representa en la figura 28-1. El *nodo sinusal* se localiza en la zona de contacto entre la aurícula derecha y la vena cava superior. Es una zona ricamente inervada (por terminaciones simpáticas y parasimpáticas) e irrigada por una arteria específica (arteria del nodo), que en el 65% de los casos procede de la coronaria derecha, en el 25% de los casos de la arteria circunfleja y en el 10% restante de ambas ramas. El nodo sinusal es el marcapasos normal, que genera estímulos que se propagan a través de vías preferenciales de la aurícula hasta el *nodo auriculoventricular.* Este se localiza en la región del tabique interventricular, en una zona adyacente a la válvula tricúspide. También es una zona densamente inervada e irrigada por una arteria propia que deriva en el 80% de los casos de la coronaria derecha, en el 10% de los casos de la circunfleja y en el 10% restante de ambas. Del nodo auriculoventricular se origina el *haz de His,* que discurre por el tabique interventricular y se bifurca en dos ramas principales (izquierda y derecha). A su vez, la rama izquierda se bifurca en dos subdivisiones principales (anterosuperior y posteroinferior). Todas las ramas del haz de His se continúan con las *fibras de Purkinje,* que se ponen en contacto con el tejido miocárdico.

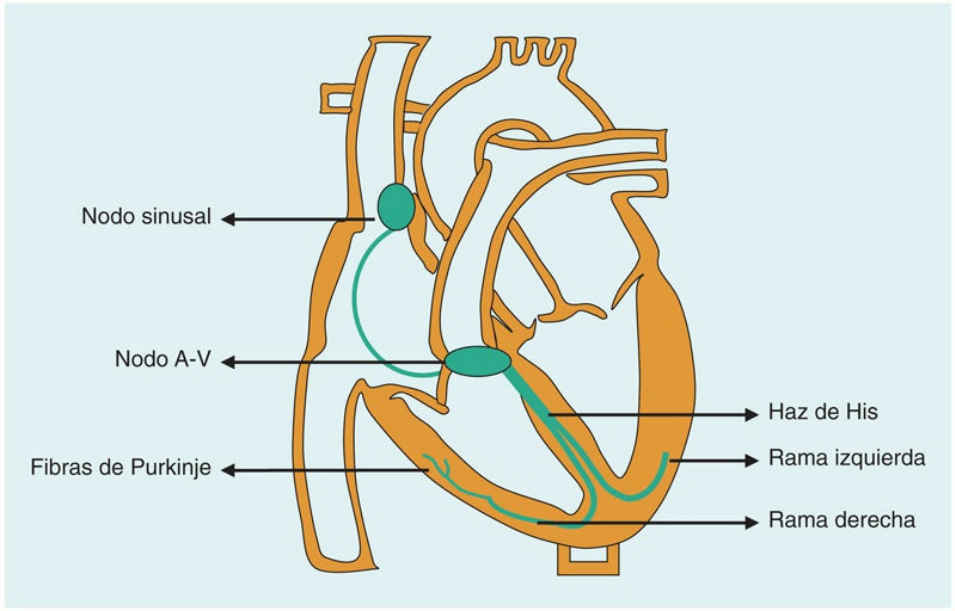


FIGURA 28-1 Sistema de excitoconducción cardíaco.

Como se indicó en el capítulo 25, las células del sistema de excitoconducción cardíaca poseen dos propiedades características: el *automatismo* (capacidad para actuar como marcapasos) y la *conductividad.*

El *automatismo* es una propiedad especial de las células del nodo sinusal y del nodo auriculoventricular, aunque cualquier célula del sistema de excitoconducción puede actuar como marcapasos. La base fisiológica de este automatismo depende de la capacidad de despolarización espontánea de estas células, propiedad que las diferencia de las células contráctiles, cuyo potencial diastólico es estable (v. fig. e28-1). El potencial de acción transmembrana (PAT) en las células dotadas de automatismo (potenciales de respuesta lentos) presenta tres fases: *fase I* de despolarización espontánea, hasta que se alcanza un determinado potencial umbral; *fase II* de despolarización rápida, y *fase III* de repolarización.

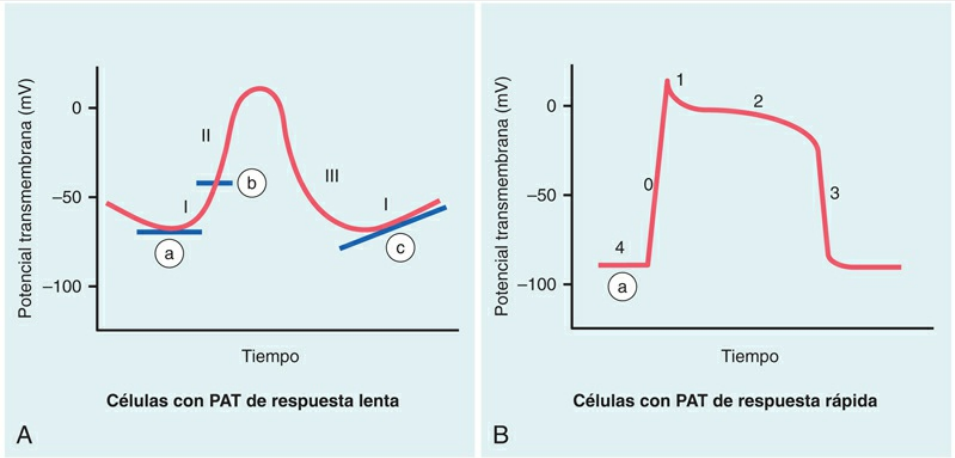


FIGURA E28-1 Potencial de acción transmembrana (PAT). *a*, mínimo potencial diastólico; *b*, potencial umbral; *c*, pendiente de despolarización diastólica. El resto de la numeración está explicada en el texto.

Esta diferente morfología del PAT entre las células automáticas y las contráctiles se basa en la diferente dotación de canales iónicos (v. tabla e25-1). Así, las células automáticas no poseen canales rápidos de sodio ni canales I_{K1}, por lo que su potencial diastólico alcanza una negatividad menor (de –55 a –75 mV) si se compara con el de las células contráctiles (–90 mV). La principal diferencia radica en la fase de despolarización espontánea *(fase I)*, que se debe a tres fenómenos simultáneos: *a)* la disminución de la salida de potasio a través de los canales I_{Ks} *(delayed rectifier slow); b)* la entrada de sodio a través de unos canales especiales (I_f, «f» de *funny*), y *c)* la entrada de calcio a través de canales específicos ($I_{Ca\text{-}T}$, «t» de *transient opening*).

Las células automáticas poseen una capacidad de actuar como marcapasos con diferente frecuencia, disminuyendo a medida que se alejan del nodo sinusal (regla de Gaskell). Este hecho se debe a que las células del nodo sinusal alcanzan un potencial diastólico menos negativo y presentan una despolarización más rápida que las de los centros inferiores, descargando a una frecuencia espontánea de 100 lat/min. Cuando el marcapasos está en la unión auriculoventricular (ritmo de la unión), la frecuencia es de unos 50 lat/min, y si está en la pared ventricular (ritmo idioventricular), de 30-40

lat/min.

Las células del haz de His y sus ramas, las fibras de Purkinje, así como ciertas fibras auriculares con una organización estructural especial, presentan una propiedad denominada *conductividad,* es decir, los estímulos viajan a través de ellas más rápidamente que en el miocardio contráctil. Esta facilidad en la conducción se debe a la disposición particular de las uniones estrechas (formadas por proteínas denominadas conexinas) que facilitan la transmisión de los impulsos. Así, en las células de los nodos sinusal y auriculoventricular las uniones estrechas son escasas y dispersas, lo cual explica, en parte, el retraso en la conducción de los estímulos. Sin embargo, en las células del sistema His-Purkinje, las uniones son abundantes y están distribuidas por toda la superficie celular. Finalmente, en las células auriculares y ventriculares, las uniones estrechas están localizadas en los extremos celulares y son escasas en las regiones laterales. Debe señalarse que el retraso de la conducción de estímulos en el nodo auriculoventricular permite que se produzca el llenado de los ventrículos antes de ser excitados.

El sistema nervioso vegetativo influye sobre la formación y la conducción de los estímulos, ya que el simpático aumenta la frecuencia y la conductividad, mientras que el vago las disminuye (v. más adelante).

Estudio general de las arritmias

Mecanismos y causas

Las arritmias pueden ser desencadenadas por múltiples *causas*. Las más importantes son: isquemia miocárdica, alteraciones del medio interno (en especial, hipoxemia, acidosis, trastornos del potasio y del calcio), cambios del tono del sistema nervioso vegetativo y aumento de las catecolaminas, agentes tóxicos (p. ej., la intoxicación por digital), algunos defectos hereditarios (p. ej., síndromes de alargamiento del intervalo QT) y fenómenos autoinmunes (con autoanticuerpos frente a algunos canales iónicos, principalmente anticuerpos anti-Ro) (v. anexo).

Desde un punto de vista fisiopatológico, las arritmias pueden deberse a tres tipos de mecanismos: *a)* trastornos del automatismo; *b)* anomalías de la conducción de los estímulos, o *c)* la suma de ambos.

Trastornos del automatismo

Existen cuatro tipos de alteraciones: las modificaciones del automatismo normal (aumento o depresión), la aparición de un automatismo anormal y la generación de pospotenciales.

Aumento del automatismo normal

El aumento del automatismo en el sistema específico puede deberse a la modificación de uno o varios de los siguientes factores: *a)* menor negatividad del potencial diastólico; *b)* disminución del potencial umbral, y *c)* mayor rapidez de la despolarización diastólica. El aumento del tono simpático es un ejemplo claro de causa que ocasiona un incremento del automatismo normal.

Disminución del automatismo normal

Es la situación contraria a la indicada en el apartado anterior. Aparece característicamente en presencia de estimulación vagal.

Aparición de automatismo anormal

Es uno de los principales mecanismos generadores de arritmias. Consiste en que zonas distales del sistema de conducción, e incluso el propio miocardio, modifican las propiedades de su PAT generando estímulos. Si estos estímulos se generan en un momento inoportuno o con más frecuencia que el marcapasos normal, aparece un foco ectópico que desplaza al nodo sinusal.

Fenómenos de posdespolarización

Son potenciales que surgen espontáneamente durante la repolarización o después de ella (fases III y IV del PAT) (fig. 28-2). Los *pospotenciales precoces*

aparecen en la fase III e inicio de la fase IV, y son característicos de las alteraciones hidroelectrolíticas, así como de la activación simultánea del sistema simpático/parasimpático. Los *pospotenciales tardíos* aparecen después de que la célula haya alcanzado la repolarización completa y se deben a la elevación del calcio intracelular.

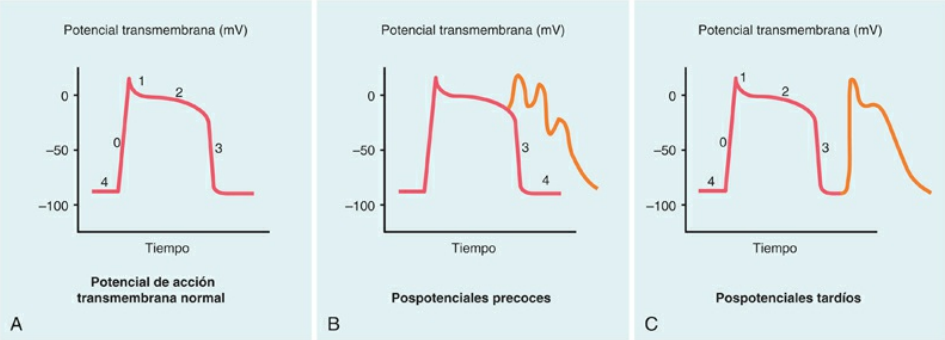


FIGURA 28-2 Fenómenos de posdespolarización.

Trastornos de la conducción

Bloqueo

Es la dificultad en la transmisión de los impulsos a través del sistema de conducción. Los bloqueos pueden deberse a *alteraciones estructurales* (sección o necrosis de alguna zona del sistema de conducción) o a *alteraciones funcionales.*

Las principales alteraciones funcionales responsables de bloqueo son: *a) aumento del período refractario absoluto* (v. cap. 25), de tal forma que la célula no es capaz de ser excitada; *b) adopción de la llamada respuesta de tipo lento,* es decir, similar a la de las células de los nodos sinusal y auriculoventricular, lo que retarda la conducción porque su PAT es de escasa amplitud y tiene un ascenso lento de la fase 0; *c)* la presencia de una *conducción en decremento,* es decir, un cambio en las propiedades de la fibra, de tal forma que los potenciales de acción van siendo cada vez menos eficaces en la estimulación de las zonas próximas, y *d)* la *fragmentación de los estímulos,* debido a la conducción no homogénea; de este modo, al dispersarse, no es eficaz en la transmisión.

Reentrada (reingreso)

Es un caso particular de trastorno de la conducción, muy frecuente como mecanismo desencadenante de arritmias. El reingreso significa que un estímulo vuelve al miocardio por una vía aberrante y que puede circular de forma indefinida.

Los tres elementos básicos para la existencia de una reentrada son: *a)* un circuito por el que circule el estímulo (que puede ser anatómico o funcional); *b)* un bloqueo unidireccional en una rama, que evita la conducción en un sentido, pero no en el otro, y *c)* una velocidad lenta para que el estímulo acceda a la célula fuera del período refractario. Así pues, en un circuito como el de la figura 28-3, los estímulos generados en el punto A se dirigen en ambos sentidos. Los impulsos que viajan en el sentido 2 se bloquean en el punto B, mientras que los impulsos que viajan en el sentido 1 son capaces de llegar y superar la zona de bloqueo cuando las fibras ya han sobrepasado el período refractario, desencadenando una nueva activación del circuito. Lógicamente, la reducción del período refractario y la conducción lenta son circunstancias que favorecen la reentrada, ya que ambas facilitan que el frente de estimulación actúe sobre el miocardio excitable.

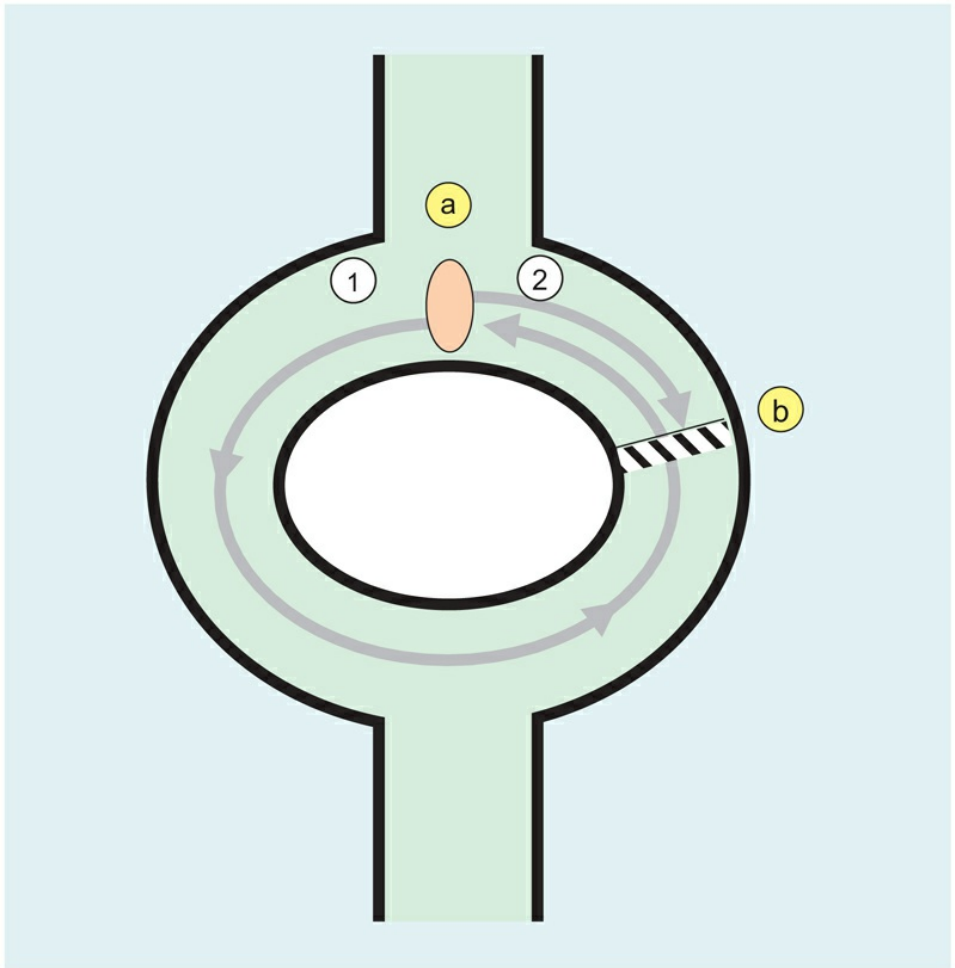


FIGURA 28-3 Arritmias por reentrada. *a*, origen del estímulo; *b*, bloqueo unidireccional. Véase la explicación en el texto.

Conducción por vías anatómicas anómalas

De esta forma, el estímulo normal, eludiendo la unión auriculoventricular,

accede a los ventrículos antes de tiempo. Los principales síndromes son el de Wolff-Parkinson-White (en el que las vías accesorias se originan en la aurícula y acceden directamente al miocardio) y el de Lown-Ganong-Levine (en el que las vías accesorias conectan la aurícula con el haz de His).

Trastorno asociado de la formación y de la conducción de estímulos

Es lo que ocurre en la parasistolia, en la que se admite que existen dos focos (el normal y uno patológico) que generan estímulos rítmicos simultáneamente. Cuando los impulsos del foco ectópico sorprenden al miocardio en fase excitable, surgen sístoles fuera de lugar o extrasístoles, no relacionadas cronológicamente con la sístole normal precedente y con un ritmo propio. La explicación más aceptada para el hecho de que la actividad eléctrica del foco ectópico no sea anulada por los estímulos del nodo sinusal es la existencia de un bloqueo de entrada protector.

Repercusión hemodinámica

Las dos formas principales por las que las arritmias son capaces de alterar la hemodinámica se detallan a continuación.

Alteración de la frecuencia cardíaca

En las taquicardias intensas (> 150 lat/min), la disminución del tiempo diastólico limita de forma notable el llenado ventricular y, como consecuencia, disminuye el gasto cardíaco. También en las bradicardias es posible que disminuya el gasto cardíaco, pues, aunque el volumen/latido sea mayor de lo normal (al disponer el ventrículo de mucho más tiempo para rellenarse durante la diástole), este hecho no compensa la disminución del número de latidos.

Ineficacia auricular y desincronización auriculoventricular

Cuando la contracción auricular no es eficaz o no se acopla adecuadamente a la de los ventrículos, la aurícula no participa en el llenado ventricular. Como ya hemos mencionado previamente, la contribución de la contracción auricular supone un 20-30%, por lo que en determinadas situaciones puede ser determinante en la disminución del gasto cardíaco.

Manifestaciones clínicas

Las alteraciones de la frecuencia y el ritmo cardíacos pueden dar lugar, como es lógico, a una percepción anormal del latido *(palpitaciones).* No obstante, como ya mencionamos en el capítulo 25, no todas las arritmias dan lugar a palpitaciones ni, por otro lado, todas las palpitaciones se deben a arritmias. La disminución del gasto cardíaco puede dar lugar a un *síncope,* debido a

hipoperfusión encefálica, con sensación de mareo e incluso pérdida de conciencia. En presencia de otras anomalías cardíacas, algunas arritmias pueden descompensar una *insuficiencia cardíaca.* Los ritmos rápidos pueden desencadenar episodios de *angina de pecho,* ya que la taquicardia acorta la diástole, que es la fase del ciclo cardíaco durante la que son perfundidas las coronarias y, además, aumenta el consumo de oxígeno por el miocardio. La disminución de la contracción auricular promueve el desarrollo de trombos locales. En la figura 28-4 se resumen estos mecanismos.

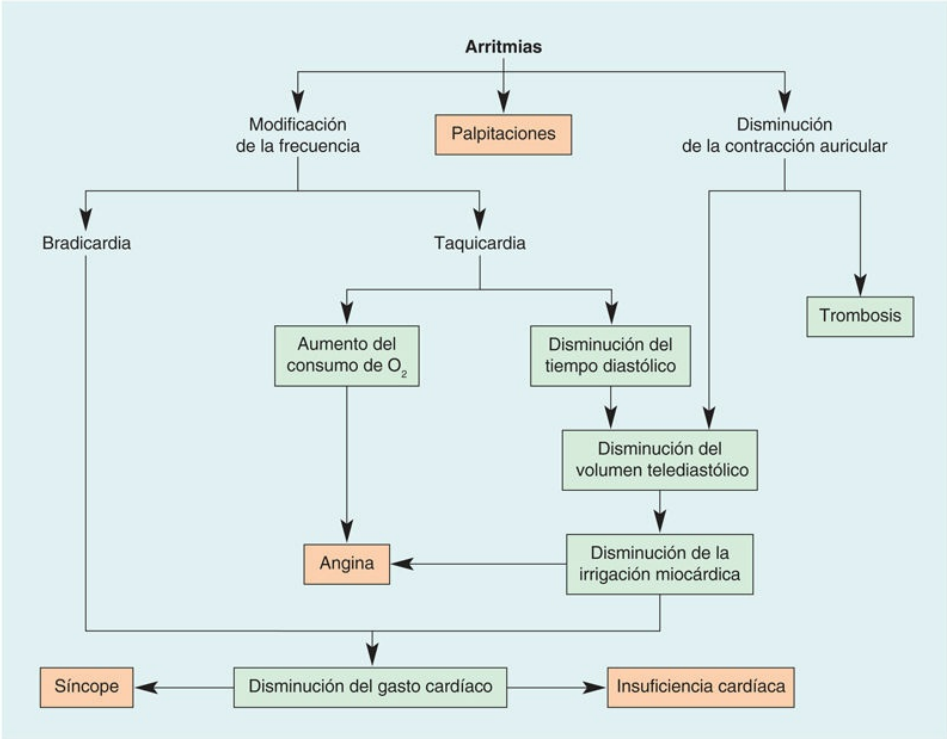


FIGURA 28-4 Consecuencias generales de las arritmias.

Los procedimientos clínicos adecuados para identificar las arritmias son la auscultación y la palpación del pulso, ya que ambas permiten una evaluación de los latidos cardíacos. Ambas técnicas permiten clasificar las arritmias en tres tipos: bradicardias (frecuencia < 60 lat/min), taquicardias (frecuencia > 100 lat/min) y latidos ectópicos. A su vez, las taquicardias pueden clasificarse a partir de tres criterios: *a) forma de presentación:* paroxísticas (de inicio y final brusco) o no paroxísticas; *b) duración:* sostenidas (> 2 min) o no sostenidas (< 30 s), y *c) circunstancias desencadenantes:* episódicas (en relación con factores exógenos) o recurrentes (en relación con alteraciones anatómicas).

La evaluación del pulso venoso yugular también puede aportar claves sobre la activación auricular (v. cap. 26).

Por último, la realización de maniobras vagales (p. ej., masaje del seno carotídeo) o la administración de algunos fármacos (p. ej., difosfato de adenosina o antagonistas del calcio) modifican de forma característica algunas taquicardias.

Exploraciones complementarias

El *electrocardiograma (ECG)* es una prueba esencial en la evaluación de una arritmia siempre que se realice durante el trastorno; esto es comprensible, pues se trata de una técnica que, aunque no refleja directamente la actividad del tejido específico de formación y conducción de estímulos, informa de cómo va avanzando y actuando la excitación sobre las cámaras cardíacas.

El *registro electrocardiográfico* continuo ambulatorio (Holter) es una técnica muy útil para detectar las arritmias y relacionarlas con las manifestaciones clínicas. En casos seleccionados pueden realizarse *estudios electrofisiológicos* que ayudan a localizar de forma precisa los defectos básicos.

Clasificación de las arritmias

En principio, se pueden diferenciar los trastornos de la formación de los de la conducción de los estímulos. Los primeros serán normotópicos o heterotópicos si el centro responsable es el nodo sinusal o un foco ectópico; cabe entender que al clasificar así estas arritmias nos basamos en la apariencia electrocardiográfica, sin prejuzgar que el mecanismo desencadenante sea un foco ectópico auténtico u otro (p. ej., la reentrada). A su vez, las arritmias heterotópicas pueden ser activas y pasivas; en el primer caso, el foco ectópico se impone y desplaza al nodo sinusal en su papel de marcapasos y, en el segundo, toma el mando un centro inferior para suplir al nodo sinusal.

En cuanto a los trastornos de la conducción, el bloqueo puede estar situado entre el nodo sinusal y las aurículas, entre estas y los ventrículos, y dentro de estos. Otra forma de alteración de la conducción es aquella en la que los estímulos pasan de las aurículas a los ventrículos por vías aberrantes (síndromes de preexcitación).

De acuerdo con estos criterios, las arritmias más significativas pueden ser clasificadas como se indica en la figura 28-5.

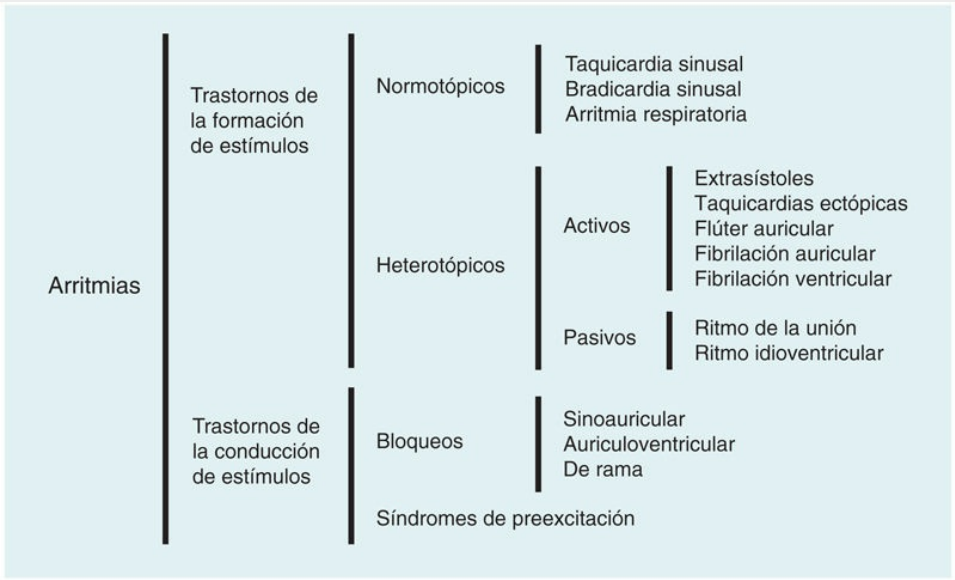


FIGURA 28-5 Clasificación fisiopatológica de las principales arritmias.

Estudio especial de las arritmias

Trastornos de la formación de estímulos normotópicos

Taquicardia sinusal

Definición

Es la elevación de la frecuencia cardíaca (> 100 lat/min y < 150 lat/min) por aumento del número de estímulos originados en el nodo sinusal.

Mecanismo

Es la exaltación del automatismo del marcapasos normal, cuyas causas más frecuentes son las secundarias a través del aumento del tono del simpático y/o de las catecolaminas (fig. 28-6).

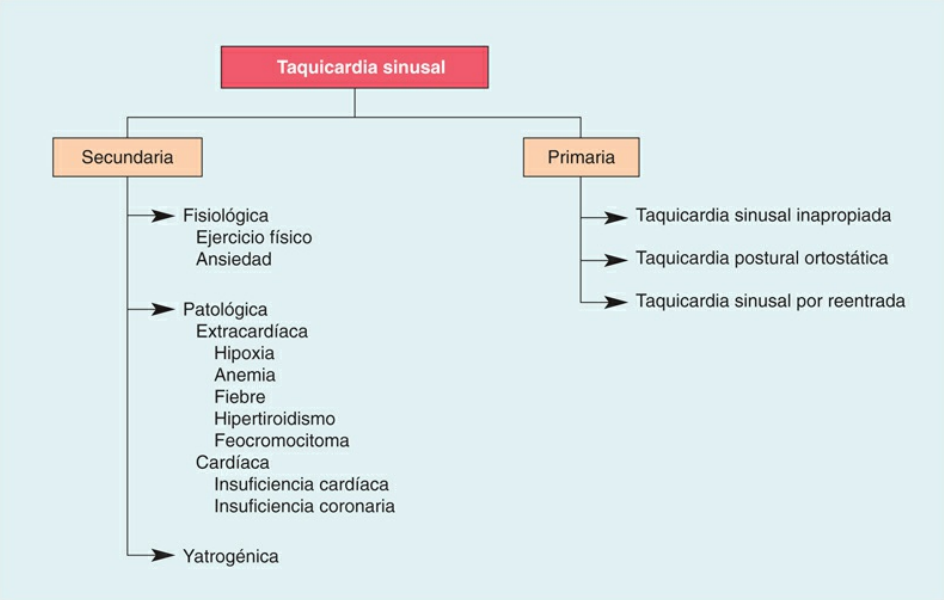


FIGURA 28-6 Mecanismos y tipos de taquicardia sinusal.

También existen algunas formas «primarias» como la taquicardia sinusal inapropiada, en la que existe taquicardia sinusal sin una causa aparente (se ha relacionado con hipersensibilidad a agentes adrenérgicos), o la taquicardia postural ortostática (presente en el contexto de la hipotensión ortostática) (v. cap. 31).

Consecuencias hemodinámicas

En general, la taquicardia sinusal es un mecanismo de adaptación a las situaciones que requieren incrementar el aporte de sangre a los tejidos. No obstante, si la frecuencia es muy alta, tiene una repercusión hemodinámica desfavorable.

Caracterización

En la auscultación y la palpación del pulso se comprueba que los latidos se suceden rápida y rítmicamente. Las maniobras vagales no tienen efecto sobre la frecuencia ventricular o la disminuyen temporalmente. En el ECG lo único que destaca es que, al acortarse el espacio diastólico, las ondas T se aproximan a las ondas P del siguiente complejo.

Bradicardia sinusal

Definición

Se trata de la reducción del número de latidos por minuto (< 60) por disminución de los impulsos surgidos en el nodo sinusal.

Mecanismo

Existen tres grupos de causas de bradicardia sinusal: reflejas, extracardíacas y las originadas en el contexto de una cardiopatía estructural (fig. 28-7).

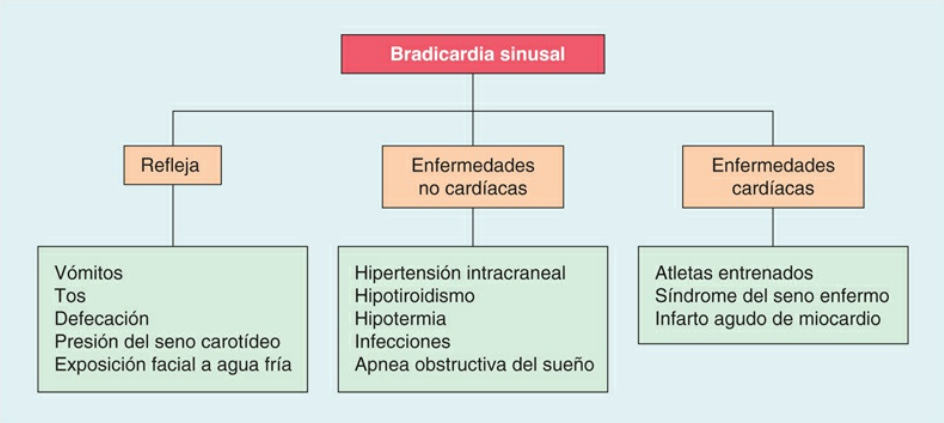


FIGURA 28-7 Mecanismos y tipos de bradicardia sinusal.

Las causas reflejas se deben a una estimulación vagal excesiva. Dentro de las causas extracardíacas se incluye la hipertensión intracraneal (cuyo mecanismo es controvertido: lesión del tronco del encéfalo o reflejo para disminuir el aporte vascular cerebral). Las causas cardiológicas aparecen en atletas bien entrenados (en los que se observa una alteración intrínseca del sistema de excitoconducción), en el síndrome del seno enfermo (en el que se alternan bradicardia y arritmias rápidas auriculares) y en el infarto agudo de

miocardio.

Consecuencias hemodinámicas

Al prolongarse la diástole, aumenta la repleción ventricular y, por lo tanto, el volumen/latido; a pesar de esto, cuando la frecuencia es inferior a 40 lat/min, se corre el riesgo de que sea insuficiente el gasto cardíaco.

Caracterización

Mediante la auscultación y la palpación del pulso, se comprueba la sucesión lenta y regular de los latidos. El trazado electrocardiográfico es normal, si bien los segmentos TP son largos.

Arritmia respiratoria

Es la exageración del fenómeno normal de la aceleración de los latidos cardíacos durante la inspiración. En el ECG, la diferencia entre el intervalo RR más largo y el más corto es de 0,16 s. Es un fenómeno que indica labilidad vegetativa, frecuente en personas jóvenes.

Trastornos de la formación de estímulos heterotópicos activos

Extrasístoles

Definición

Son contracciones dependientes de estímulos de focos ectópicos que aparecen antes de la dependiente del estímulo normal, a la que generalmente desplazan.

Clasificación

Las extrasístoles pueden ser supraventriculares (si el foco ectópico está por encima de la división del haz de His) o ventriculares (si está situado en la pared ventricular). Por otro lado, las extrasístoles pueden ser monotópicas (si tienen el mismo origen y, por lo tanto, la misma morfología) o politópicas (cuando existe más de un foco ectópico y, lógicamente, diferente morfología). Para finalizar, según la forma en la que se suceden pueden ser regulares o irregulares. Las extrasístoles regulares pueden aparecer en diversas formas; por ejemplo, bigeminismo (un complejo sinusal seguido de una extrasístole), trigeminismo (dos complejos sinusales seguidos de una extrasístole) u otros patrones rítmicos.

Mecanismo

Existen cuatro mecanismos principales que explican la aparición de extrasístoles: *a)* la aparición de focos ectópicos; *b)* los fenómenos de reentrada; *c)* los fenómenos de posdespolarización, y *d)* la parasistolia. En las extrasístoles regulares, los principales mecanismos responsables son los fenómenos de reentrada y la aparición de potenciales de despolarización, que justifican la dependencia de la extrasístole de la sístole normal que la precede. Por otra parte, la parasistolia explica las extrasístoles que se repiten con ritmo propio.

Consecuencias hemodinámicas

La contracción extrasistólica, por ser precoz, tiene lugar antes de que se haya rellenado todo el ventrículo izquierdo y, por ello, el volumen sistólico es infranormal; por el contrario, al alargarse la diástole, el volumen sistólico de la sístole siguiente es supranormal. De todas formas, la repercusión hemodinámica de las extrasístoles solo es apreciable si son muy frecuentes.

Caracterización

En la auscultación y en la palpación del pulso se percibe una contracción anticipada, seguida de una pausa prolongada. En cuanto al ECG, lo característico es la presencia de un complejo anticipado, cuya morfología depende de la situación del foco ectópico.

En las *extrasístoles supraventriculares,* la onda P es positiva si el foco ectópico reside cerca del nodo sinusal y, por lo tanto, las aurículas son estimuladas, como es normal, desde arriba, mientras que si el foco es bajo (p. ej., de la unión auriculoventricular) la onda P estará invertida por haber sido estimuladas las aurículas desde abajo. Esta onda P invertida puede estar situada antes o después del complejo QRS, o coincidir con él (y en este caso queda enmascarada por el complejo QRS y no es visible), en función de si el estímulo llega antes a las aurículas o a los ventrículos, o bien actúa sobre ambos al mismo tiempo. El complejo QRS conserva la morfología normal, puesto que la estimulación de los ventrículos sigue la vía normal. Después de la extrasístole aparece una pausa denominada no compensadora, ya que la suma de la duración de la extrasístole y el espacio precedente es menor que dos intervalos PP normales (fig. 28-8a).

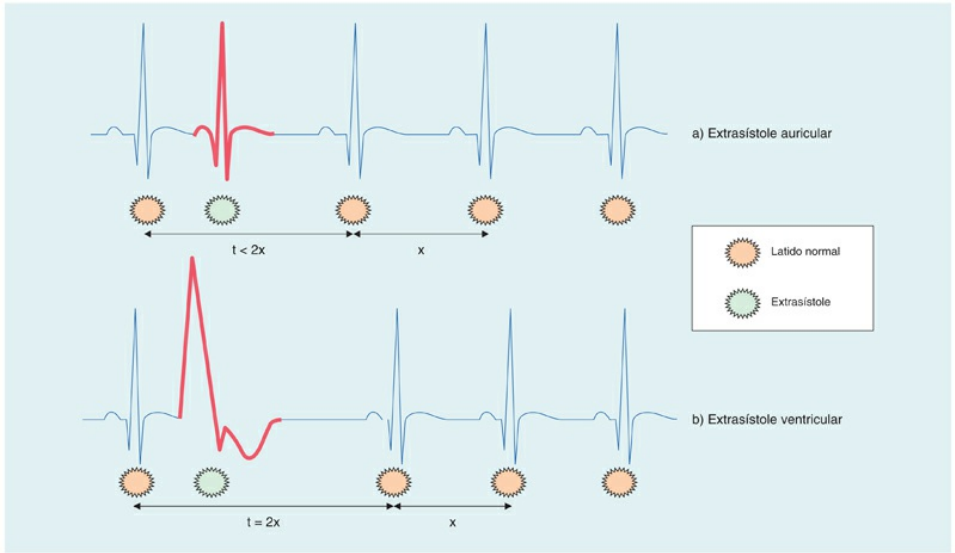


FIGURA 28-8 Tipos de extrasístoles.

En las *extrasístoles ventriculares* no hay onda P, ya que el estímulo anormal no actúa sobre las aurículas, y el complejo QRST, con una onda positiva y otra negativa, es ancho, deforme y de mayor amplitud que los normales. La anchura y la deformidad se explican porque la excitación llega a aquel ventrículo en cuya pared no está situado el foco ectópico por caminos aberrantes y tarda más en completar su estimulación, al contrario de lo que es normal. La onda T es negativa porque, debido a la conducción lenta del impulso, da tiempo a que se recupere el subendocardio y la repolarización se dirige desde el endocardio hasta el epicardio; el elevado voltaje se atribuye a que fuerzas eléctricas (vectores), que en condiciones normales son neutralizadas por la despolarización simultánea de los ventrículos, dejan de serlo. En las extrasístoles ventriculares, la pausa postextrasistolia es compensadora (fig. 28-8b).

Taquicardias ectópicas

Definición

Son ritmos rápidos independientes del nodo sinusal, constituidos por la presencia de al menos tres latidos anormales. Pueden surgir de forma paroxística o no, y atendiendo a su origen se clasifican en supraventriculares y ventriculares.

Mecanismo

Con la excepción de la parasistolia, las taquicardias ectópicas responden a los mismos mecanismos que las extrasístoles: *a)* la instauración de un foco ectópico; *b)* la posdespolarización, y *c)* el reingreso con movimiento circular de estímulos en un circuito estable. Esto es lógico, ya que, al fin y al cabo, las taquicardias ectópicas no son más que una sucesión de extrasístoles.

Consecuencias hemodinámicas

En las taquicardias supraventriculares, al ser la frecuencia muy rápida (suele oscilar entre 160 y 220 contracciones/min), las diástoles son tan cortas que se resiente la capacidad del corazón para recibir y, por lo tanto, para expulsar sangre. Tradicionalmente se ha indicado que las taquicardias paroxísticas cursan con poliuria al ceder la taquicardia, lo que se debe al aumento de producción de péptidos natriuréticos.

En las taquicardias ventriculares (entre 150 y 200 lat/min) existe una desincronización (disociación auriculoventricular) entre la contracción de las aurículas (estimuladas por el nodo sinusal) y los ventrículos (estimulados por un foco ectópico), lo que implica que las aurículas no contribuyen al llenado ventricular.

Caracterización

La auscultación y el pulso demuestran que se trata de una taquicardia rítmica. En el pulso yugular aparecen ondas «A» cañón debido a la disociación auriculoventricular. De forma característica, las maniobras vagales hacen desaparecer las taquicardias supraventriculares paroxísticas. El trazado electrocardiográfico corresponde al de una sucesión rápida y rítmica de extrasístoles supraventriculares o ventriculares (fig. 28-9a y b). En la taquicardia ventricular es posible comprobar que las ondas P tienen un aspecto y un ritmo normales (índice de la disociación auriculoventricular); aparecen «latidos de captura» (que se deben a que un estímulo originado en el nodo sinusal llega al ventrículo en una fase refractaria) y «latidos de fusión» (con una morfología intermedia entre el ritmo normal y el ritmo ventricular).



FIGURA 28-9 Trastornos de la formación de estímulos heterotópicos activos I.

Flúter (aleteo) auricular

Definición

Es un trastorno que consiste en la sustitución del latido auricular normal por un ritmo ectópico que descarga con una frecuencia de 250-350 lat/min. Sin embargo, solo uno de cada dos o tres estímulos alcanza los ventrículos debido al retardo fisiológico que impone el nodo auriculoventricular.

Mecanismo

El mecanismo fundamental del *flúter* auricular es el establecimiento de un circuito de reentrada en la aurícula, unido a un bloqueo auriculoventricular.

Consecuencias hemodinámicas

La ineficacia de la contracción auricular y, fundamentalmente, el aumento de la frecuencia ventricular pueden reducir el gasto cardíaco y conducir a la insuficiencia cardíaca.

Caracterización

En la auscultación y la palpación del pulso se comprueba una taquicardia regular. Las maniobras vagales, al incrementar el bloqueo auriculoventricular, disminuyen la frecuencia ventricular («abren» el flúter), pero no hacen desaparecer la arritmia. El ECG es inconfundible por las ondas de activación auricular que, como los dientes de una sierra, tienen la rama ascendente casi vertical y la descendente más oblicua (ondas «F») (fig. 28-10b). La morfología de los complejos QRS y la onda T es normal, ya que la vía por la que llegan los estímulos a los ventrículos es normal.



FIGURA 28-10 Trastornos de la formación de estímulos heterotópicos activos II.

Fibrilación auricular

Definición

En esta arritmia, las contracciones del miocardio auricular son muy rápidas, parciales, descoordinadas y absolutamente irregulares. Solo llegan a los ventrículos algunos de los estímulos, también de forma irregular, por lo que

su latido es arrítmico (arritmia completa).

Mecanismo

La fibrilación auricular es, realmente, un síndrome que adopta tres patrones clínicos: paroxístico (si su duración es menor de 7 días), persistente (si se mantiene desde 7 días hasta 1 año) y permanente (si su duración es superior). Los mecanismos en cada una de estas situaciones son diferentes, aunque es posible indicar algunos aspectos generales (v. fig. e28-2). El *elemento inicial* es la aparición de un factor desencadenante en el miocardio auricular que puede ser de tres tipos: un foco ectópico (habitualmente en la proximidad de la desembocadura de las venas pulmonares), un circuito de reentrada o múltiples circuitos de reentrada. En la aparición de este factor desencadenante, lo más frecuente es la generación de pospotenciales tardíos (relacionados con la liberación de calcio en el retículo sarcoplásmico) o, menos frecuentemente, la generación de pospotenciales precoces. Muy probablemente estos estímulos desencadenantes son habituales, pero el desarrollo de una fibrilación auricular depende de un «*sustrato vulnerable*». Esta situación tiene lugar en varios contextos: *a)* predisposición genética; *b)* remodelamiento auricular (p. ej., en valvulopatías mitrales, especialmente en la estenosis mitral); *c)* hiperactividad del sistema nervioso autónomo, y *d)* alteraciones hormonales (especialmente, hipertiroidismo). En este contexto, la *persistencia de la fibrilación auricular* (reentrada) se ha explicado por varios modelos, aunque los estudios actuales sugieren la teoría de las ondas espirales. Si esta situación se mantiene, en unos días se produce un «*remodelamiento eléctrico*», que modifica las características de las células contráctiles haciéndolas más similares a células automáticas. La persistencia prolongada de esta situación lleva a un *remodelamiento anatómico* con el desarrollo de fibrosis que perpetúa el problema.

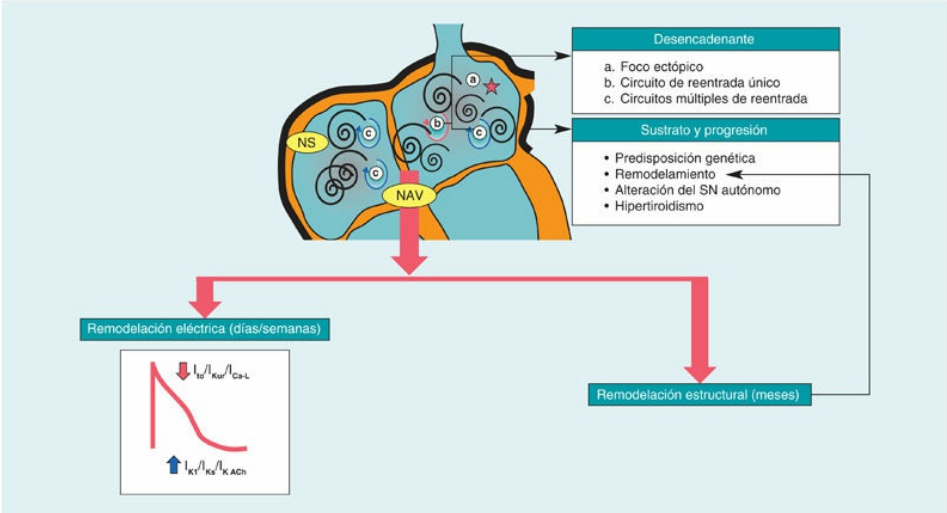


FIGURA E28-2 Patogenia general de la fibrilación auricular. *NAV*, nodo auriculoventricular; *NS*, nodo sinusal.

Consecuencias hemodinámicas

La aurícula es absolutamente ineficaz para impulsar la sangre y, además, el rendimiento de los ventrículos se resiente porque la frecuencia de sus latidos, además de irregular, suele ser alta.

Caracterización

La auscultación y la palpación del pulso con frecuencia demuestran taquicardia y un ritmo irregular. Un fenómeno muy característico es el llamado déficit del pulso, es decir, la comprobación de más latidos mediante la auscultación cardíaca que con la palpación del pulso, lo cual indica que algunas sístoles ventriculares expulsan tan poca cantidad de sangre que no dan lugar a la correspondiente onda pulsátil. En el pulso venoso desaparece la onda «A», ya que no existe contracción auricular. En el ECG se observa la sustitución de las ondas P por innumerables y pequeñas oscilaciones de la línea isoeléctrica (ondas «f»); los complejos QRST son de morfología normal por serlo la vía de estimulación de los ventrículos, y se comprueba la existencia de arritmia y taquicardia (fig. 28-10c).

Fibrilación ventricular

Definición

Es un fenómeno caracterizado por la actividad eléctrica desordenada del ventrículo, que no se traduce en actividad mecánica.

Mecanismo

En general, se considera que los mecanismos de producción de la fibrilación ventricular son similares a los de la fibrilación auricular.

Consecuencias hemodinámicas

La repercusión hemodinámica es la parada cardíaca, ya que el corazón no expulsa sangre desde los ventrículos.

Caracterización

La auscultación y la palpación del pulso demuestran la ausencia de tonos y de ondas pulsátiles. El ECG ofrece un trazado que en nada se parece al normal, ya que está integrado por oscilaciones irregulares (fig. 28-9c).

Trastornos de la formación de estímulos heterotópicos pasivos

Los latidos y ritmos heterotópicos pasivos son aquellos originados por

centros situados por debajo del nodo sinusal, al cual sustituyen cuando falla la formación de estímulos o está impedida la conducción de los mismos.

Latidos y ritmo de escape de la unión

Resultan de la actuación como marcapasos, de forma aislada o persistente, del tejido yuxtanodal en la unión auriculoventricular (y no del nodo, cuyo automatismo es escaso, por lo que la antigua denominación de ritmo nodal era incorrecta). Cuando la acción de este centro es sostenida, el ritmo es regular (de unos 50 lat/min) y generalmente bien tolerado. En el ECG los complejos son similares a los de la taquicardia supraventricular, de la que se diferencian por dos datos: *a)* la primera extrasístole se encuentra retrasada con respecto a la precedente (a diferencia de las auténticas extrasístoles, que se adelantan), y *b)* el ritmo es menor (50-60 lat/min).

Latidos y ritmo de escape idioventriculares

Aparecen cuando el marcapasos que toma el mando subsidiariamente está en la pared ventricular. En este caso, el ritmo también es regular, pero más lento (30-40 lat/min). Por ello, puede tener la repercusión hemodinámica de las bradicardias intensas y, teniendo en cuenta que también está desincronizada la activación de las aurículas y de los ventrículos, son frecuentes las manifestaciones de insuficiencia circulatoria. En el ECG los complejos son similares a los de la taquicardia ventricular, aunque con las mismas diferencias ya señaladas: *a)* la primera extrasístole se encuentra retrasada con respecto a la precedente (a diferencia de las auténticas extrasístoles, que se adelantan), y *b)* el ritmo es menor.

Trastornos de la conducción de los estímulos

La conducción de los estímulos procedentes del nodo sinusal puede estar dificultada: *a)* entre el nodo mismo y las aurículas en el *bloqueo sinoauricular; b)* entre las aurículas y los ventrículos en el *bloqueo auriculoventricular,* o *c)* en una de las ramas (o subdivisiones) del haz de His en el conocido como *bloqueo de rama.* En los síndromes de preexcitación, el estímulo pasa de las aurículas a los ventrículos por una vía aberrante.

Bloqueo sinoauricular

Es posible diferenciar tres grados de intensidad progresiva:

1. *De primer grado.* Significa que los estímulos encuentran dificultad para difundir desde el nodo sinusal hasta las aurículas. Esta anomalía no es detectable en el ECG de superficie.
2. *De segundo grado.* Algunos de los estímulos nacidos en el nodo sinusal no salen de él y, como consecuencia, no excitan a las aurículas ni, posteriormente, a los ventrículos. Auscultando y palpando el pulso se

comprueban los correspondientes fallos de la actividad cardíaca y en el ECG se evidencia la ausencia de todas las ondas (P, QRS y T) de los ciclos que han fallado, sin alteración del ritmo básico. Es el único de los bloqueos sinoauriculares que puede ser detectado en el ECG.
3. *De tercer grado.* Ninguno de los estímulos surgidos en el nodo sinusal logra pasar a las aurículas y, por lo tanto, se instaura una asistolia, de la que el paciente puede recuperarse si desaparece el bloqueo o se establece un ritmo ectópico pasivo de la unión o idioventricular.

Bloqueo auriculoventricular

También presenta tres grados (fig. 28-11):

1. *De primer grado.* Esta situación consiste en una dificultad de la conducción del estímulo desde las aurículas hasta los ventrículos, pero en la que todos los estímulos acaban accediendo al ventrículo. Solo puede ser descubierto mediante el ECG, en el que aparece prolongado el intervalo PR (o PQ) (> 0,2 s), que corresponde al tiempo que tarda el estímulo en atravesar la barrera auriculoventricular.
2. *De segundo grado.* Se caracteriza por que algunos estímulos, después de haber activado las aurículas, quedan detenidos y no llegan a los ventrículos. Es posible diferenciar dos formas: *a)* el tipo I de Mobitz, o con períodos de Wenckebach, en el que se van alargando progresivamente intervalos PR hasta que una onda P no es conducida a los ventrículos, y el ciclo se repite de forma sucesiva, y *b)* el tipo II de Mobitz, en el que los intervalos PR son constantes, pero una de cada dos o tres ondas P no son conducidas a los ventrículos. La auscultación y la palpación del pulso permiten comprobar la ausencia de algunas contracciones ventriculares. En el ECG se puede identificar el tipo de bloqueo presente. El estudio electrofisiológico permite saber si el bloqueo se localiza antes del haz de His (suprahisiano) o en el propio haz de His o sus ramas (infrahisiano).
3. *De tercer grado.* En esta circunstancia, ninguno de los impulsos procedentes del nodo sinusal, que activan normalmente las aurículas, accede a los ventrículos. El obstáculo puede residir en la unión auriculoventricular, en el haz de His o en sus dos ramas.

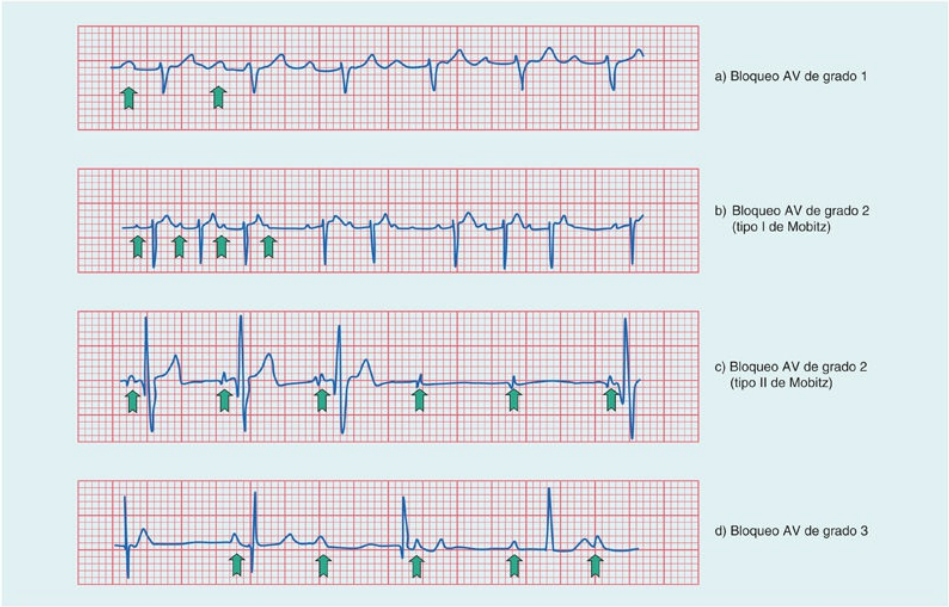


FIGURA 28-11 Tipos de bloqueo de la unión AV. Las flechas indican ondas P.

En un principio se produce una asistolia, que puede ser superada si toma el mando de la activación ventricular un centro situado en la unión auriculoventricular (solo en los bloqueos altos) o en la pared ventricular, y aparecen un ritmo de la unión o un ritmo idioventricular, respectivamente.

Bloqueos de rama

Los bloqueos de la conducción a través de las ramas (derecha o izquierda) del haz de His, así como los bloqueos de las subdivisiones (anterosuperior y posteroinferior) de la rama izquierda (hemibloqueos), son trastornos de la conducción que no tienen expresión clínica, aunque sí electrocardiográfica. En estos casos se produce una alteración de los vectores normales (v. cap. 26), lo que provoca la disminución de la magnitud en las zonas bloqueadas y la aparición de unos vectores de «salto de barrera» que, con retraso, consiguen la activación del ventrículo bloqueado. Los hallazgos electrocardiográficos característicos son: *a)* un aumento de la amplitud del complejo QRS debido al retraso en la activación; *b)* una alteración del eje del complejo QRS (desviado hacia la derecha en el bloqueo de rama derecha y hacia la izquierda en el bloqueo de rama izquierda); *c)* presencia de «melladuras» en las ondas R o S (que traducen el «salto de barrera»), y *d)* alteración de la morfología del complejo QRS, fundamentalmente en las derivaciones precordiales (fig. 28-12).

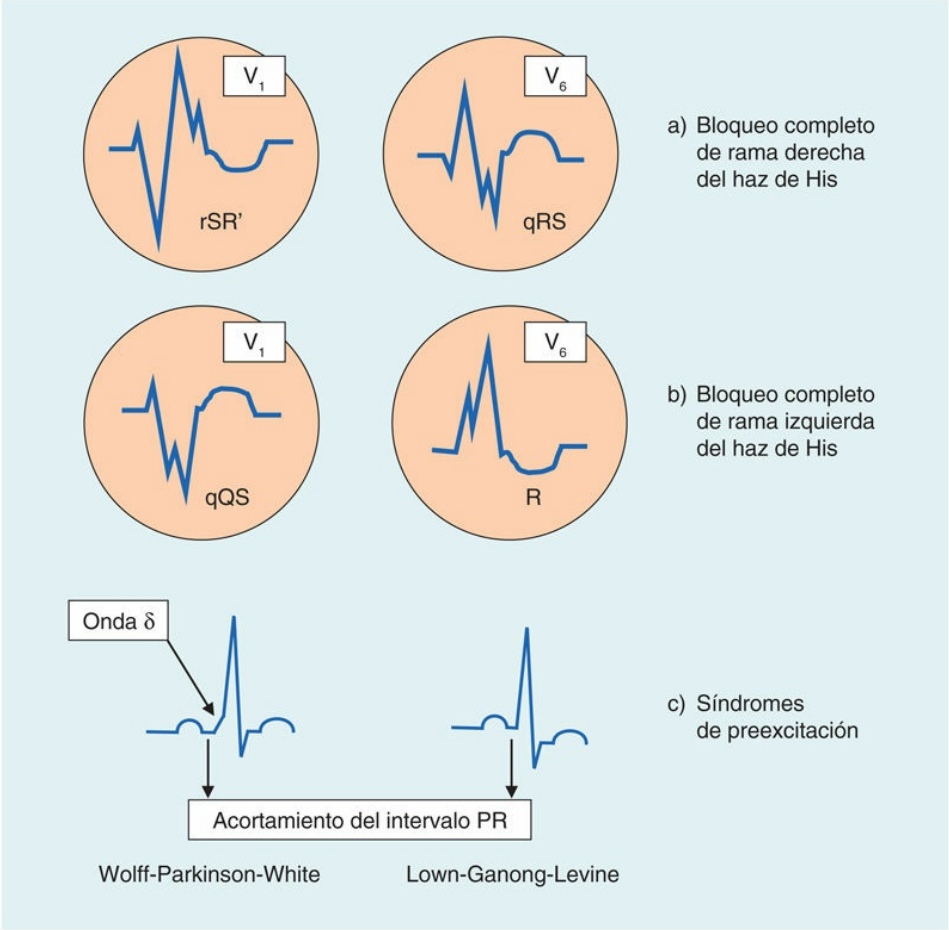


FIGURA 28-12 Otras alteraciones de la conducción cardíaca.

Síndromes de preexcitación

En todos ellos, una vía accesoria anatómica evita el paso de los estímulos a través del nodo sinusal, por lo que el intervalo PR es más breve de lo normal (< 0,12 s). En el síndrome de Wolff-Parkinson-White, la conducción por la rama accesoria da lugar a una activación directa del ventrículo, de forma que aparece una onda inicial (onda δ) en la rama ascendente de la onda R; la parte final del complejo QRST es normal al fusionarse la estimulación por ambas vías (normal y anómala). En el síndrome de Lown-Ganong-Levine, la activación ventricular tiene lugar por la vía habitual, por lo que la morfología del complejo QRS es la normal. En los síndromes de preexcitación, es frecuente el desarrollo de arritmias por reentrada y los estímulos circulan por la vía anómala de forma ortodrómica (desde la aurícula hasta el ventrículo) o antidrómica (desde el ventrículo hasta la aurícula).

Autoevaluación

Preguntas

1. En la mayor parte de los casos, la irrigación del nodo sinusal depende

de la arteria:

a) Circunfleja
b) Descendente anterior
c) Coronaria derecha
d) Descendente posterior
e) Ninguna de las anteriores

2. Las células automáticas (PAT lento) no poseen canales:

a) I_{Ks} (canales del potasio con corriente de tipo *delayed rectifier*)
b) I_{Na} (canales rápidos del sodio)
c) I_f (canales *funny* de sodio/potasio)
d) $I_{Ca\text{-}L}$ (canales lentos del calcio)
e) $I_{Ca\text{-}T}$ (canales *transient opening* del calcio)

3. ¿En cuál de las siguientes situaciones aparece un trastorno mixto de la generación y conducción de los estímulos eléctricos?

a) Reentrada
b) Generación de pospotenciales precoces
c) Generación de pospotenciales tardíos
d) Aumento del período refractario efectivo
e) Parasistolia

4. ¿Cuál de las siguientes arritmias puede ser clasificada como heterotópica pasiva?

a) Taquicardia sinusal
b) Bradicardia sinusal
c) Ritmo idioventricular
d) Fibrilación auricular
e) Taquicardia paroxística supraventricular

5. No es una causa de bradicardia sinusal:

a) Fiebre
b) Hipotiroidismo
c) Hipertensión intracraneal
d) Síndrome del seno enfermo
e) Entrenamiento

6. En las extrasístoles supraventriculares se observa:

a) Onda P
b) Morfología similar al bloqueo de rama
c) Pausa postextrasistólica compensadora
d) Todas las anteriores
e) Ninguna de las anteriores

7. ¿En cuál de las siguientes arritmias es característica la poliuria posterior?

a) Fibrilación auricular
b) Flúter auricular
c) Taquicardia paroxística supraventricular
d) Taquicardia ventricular
e) Fibrilación ventricular

8. En la patogenia de la fibrilación auricular:
    a) Es necesario un evento eléctrico desencadenante
    b) Se precisa un sustrato auricular vulnerable
    c) Se produce un remodelamiento eléctrico en los primeros días o semanas
    d) Se produce un remodelamiento anatómico en los primeros meses
    e) Todas las anteriores son ciertas
9. La presencia de anticuerpos anti-Ro se asocia a:
    a) Fibrilación auricular
    b) Flúter auricular
    c) Extrasístoles
    d) Bloqueos
    e) Ninguno de los anteriores
10. La aparición de acortamiento del intervalo PR sin aparición de onda δ es característica de:
    a) Ritmo de la unión
    b) Bloqueo completo de rama derecha del haz de His
    c) Bloqueo completo de rama izquierda del haz de His
    d) Síndrome de Wolff-Parkinson-White
    e) Síndrome de Lown-Ganong-Levine

Respuestas

1. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: el nodo sinusal es una zona ricamente inervada (por terminaciones simpáticas y parasimpáticas) e irrigada por una arteria específica (arteria del nodo), que en el 65% de los casos procede de la coronaria derecha, en el 25%, de los casos de la arteria circunfleja y en el 10% restante de ambas ramas.

2. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: la diferente morfología del PAT entre las células automáticas y las contráctiles se basa en la diferente dotación de canales iónicos Así, las células automáticas no poseen canales rápidos del sodio ni canales I_{K1}, por lo que su potencial diastólico alcanza una negatividad menor (de –55 a –75 mV) si se compara con el de las células contráctiles (–90 mV).

3. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: en la parasistolia se admite que existen dos focos, el

normal y uno patológico, que generan y propagan estímulos rítmicos simultáneamente.

4. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: en principio, se pueden diferenciar los trastornos de la formación de los de la conducción de los estímulos. Los primeros serán normotópicos o heterotópicos si el centro responsable es el nodo sinusal o un foco ectópico; cabe entender que al clasificar así estas arritmias nos basamos en la apariencia electrocardiográfica, sin prejuzgar que el mecanismo desencadenante sea un foco ectópico auténtico u otro (p. ej., la reentrada). A su vez, las arritmias heterotópicas pueden ser activas y pasivas; en el primer caso, el foco ectópico se impone y desplaza al nodo sinusal en su papel de marcapasos y, en el segundo, toma el mando un centro inferior para suplir al nodo sinusal.

5. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: la fiebre es una causa de taquicardia, no de bradicardia.

6. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: en las extrasístoles supraventriculares se observa onda P (de morfología y posición variables). El complejo QRS conserva la morfología normal, puesto que la estimulación de los ventrículos sigue la vía normal. Después de la extrasístole aparece una pausa denominada no compensadora, ya que la suma de la duración de la extrasístole y el espacio precedente es menor que dos intervalos PP normales.

7. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: en las taquicardias supraventriculares, al ser la frecuencia muy rápida (suele oscilar entre 160 y 220 contracciones/min), las diástoles son tan cortas que se resiente la capacidad del corazón para recibir y, por lo tanto, para expulsar sangre. Tradicionalmente se ha indicado que las taquicardias paroxísticas cursan con poliuria al ceder la taquicardia, que se debe al aumento de producción de péptidos natriuréticos.

8. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: el ***elemento inicial*** es la aparición de un factor desencadenante en el miocardio auricular que puede ser de tres tipos: un

foco ectópico (habitualmente en la proximidad de la desembocadura de las venas pulmonares), un circuito de reentrada o múltiples circuitos de reentrada. En la aparición de este factor desencadenante, lo más frecuente es la generación de pospotenciales tardíos (relacionados con la liberación de calcio en el retículo sarcoplásmico) o, menos frecuentemente, la generación de pospotenciales tardíos. Muy probablemente estos estímulos desencadenantes son habituales, pero el desarrollo de una fibrilación auricular depende de un ***«sustrato vulnerable».*** Esta situación tiene lugar en varios contextos: 1) predisposición genética; 2) remodelamiento auricular (p. ej., en valvulopatías mitrales, especialmente en la estenosis mitral); 3) hiperactividad del sistema nervioso autónomo, y 4) alteraciones hormonales (especialmente, hipertiroidismo). En este contexto, la *persistencia de la fibrilación auricular* (reentrada) se ha explicado por varios modelos, aunque los estudios actuales sugieren la teoría de las ondas espirales. Si esta situación se mantiene, en unos días se produce un ***«remodelamiento eléctrico»,*** que modifica las características de las células contráctiles haciéndolas más similares a células automáticas. La persistencia prolongada de esta situación lleva a un ***remodelamiento anatómico*** con el desarrollo de fibrosis que perpetúa el problema.

9. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: los anticuerpos anti-Ro se asocian a la aparición de bloqueos.

10. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: en los síndromes de preexcitación, una vía accesoria anatómica evita el paso de los estímulos a través del nodo sinusal, por lo que el intervalo PR es más breve de lo normal (< 0,12 s). En el síndrome de Wolff-Parkinson-White, la conducción por la rama accesoria da lugar a una activación directa del ventrículo, de forma que aparece una onda inicial (onda δ) en la rama ascendente de la onda R. En el síndrome de Lown-Ganong-Levine, la activación ventricular tiene lugar por la vía habitual, por lo que la morfología del complejo QRS es la normal.

CAPÍTULO 29

Fisiopatología del miocardio y del pericardio. Arteriosclerosis

El presente capítulo está dedicado al estudio de la fisiopatología de las estructuras cardíacas no contempladas en capítulos previos. En concreto, se revisarán la fisiopatología y los principales síndromes de la patología del miocardio y del pericardio. Además, se estudiará uno de los principales mecanismos de lesión del aparato circulatorio: la arteriosclerosis y, específicamente, la aterosclerosis, responsable de la mayor parte de los síndromes vasculares de todos los aparatos y sistemas.

Patogenia y fisiopatología del miocardio

Recuerdo anatómico y fisiológico

El miocardio constituye el componente cuantitativamente más abundante del corazón, y su contracción es la responsable del bombeo de la sangre en el aparato circulatorio (v. cap. 25). El miocardio no es un tejido homogéneo, pudiendo diferenciarse en él tres zonas diferentes desde el punto de vista eléctrico: la región subendocárdica, la región subepicárdica y la zona M (miocárdica media). La imagen característica del potencial de acción transmembrana (PAT), que hemos indicado en los capítulos anteriores, corresponde al de las células subendocárdicas.

Exploración física y exámenes complementarios

Los métodos de exploración física son los ya expuestos en el capítulo 26. La evaluación de la morfología y la función del miocardio se realiza mediante las técnicas de imagen (ecocardiografía, tomografía computarizada [TC] y resonancia magnética [RM]).

Síndromes de afectación miocárdica

Los dos principales síndromes de afectación miocárdica son las miocarditis y las miocardiopatías. Aunque no existe una distinción total entre ambos síndromes, los dos datos que permiten su diferenciación son la presencia o no de un componente inflamatorio y el carácter agudo o crónico.

Síndrome de inflamación miocárdica o miocarditis

La miocarditis es una inflamación primitiva del miocardio asociada a cambios degenerativos o necróticos de los cardiomiocitos, no derivados de la isquemia. Habitualmente, este síndrome cursa de forma aguda, a diferencia de las miocardiopatías, que cursan de forma crónica.

Mecanismos y causas

Las causas más frecuentes de miocarditis son las infecciosas (en particular, las virales producidas por virus Coxsackie, Echovirus, virus de la influenza, eritrovirus B19 y herpes virus de tipo 6), las tóxicas (p. ej., fármacos, metales pesados), las metabólicas (feocromocitoma, beriberi) y las que aparecen en algunas enfermedades autoinmunes.

En las miocarditis infecciosas, la lesión del miocardio puede deberse tanto a

la invasión directa (p. ej., virus *Coxsackie*) como al efecto de toxinas (p. ej., difteria) o a mecanismos inmunológicos (p. ej., fiebre reumática).

Consecuencias y manifestaciones

La inflamación del miocardio altera sus propiedades contráctiles dificultando, por lo tanto, la expulsión de sangre de las cavidades. Además, se alteran las propiedades eléctricas tanto del miocardio como del sistema de excitoconducción con el que el miocardio se encuentra en estrecho contacto.

Las manifestaciones clínicas derivan de tres hechos: *a)* el propio proceso inflamatorio (fiebre, malestar general, leucocitosis); *b)* el fallo de la función ventricular, que puede llevar a la insuficiencia cardíaca, y *c)* las arritmias que pueden dar lugar a una muerte súbita por bloqueo o fibrilación ventricular.

En el estudio radiológico puede observarse cardiomegalia (secundaria a la dilatación de las cavidades) y en el electrocardiograma (ECG) aparece una actividad eléctrica desordenada. La ecocardiografía puede demostrar la dilatación de cavidades.

La biopsia endomiocárdica, sobre todo dirigida por las alteraciones observadas en la RM, constituye la base del diagnóstico sindrómico.

Síndrome de miocardiopatía

Desde el punto de vista etimológico, *miocardiopatía* indica lesión del miocardio, que puede ser secundaria a otros síndromes (p. ej., valvulopatías, hipertensión, isquemia, afectación pericárdica) o primaria. En este apartado únicamente nos referiremos a las miocardiopatías primarias. En general, no se producen por un mecanismo inflamatorio y su curso es subagudo o crónico.

Mecanismos y causas

Existen tres tipos principales de miocardiopatía primaria según la morfología y la fisiopatología: hipertrófica, dilatada y restrictiva (fig. 29-1).

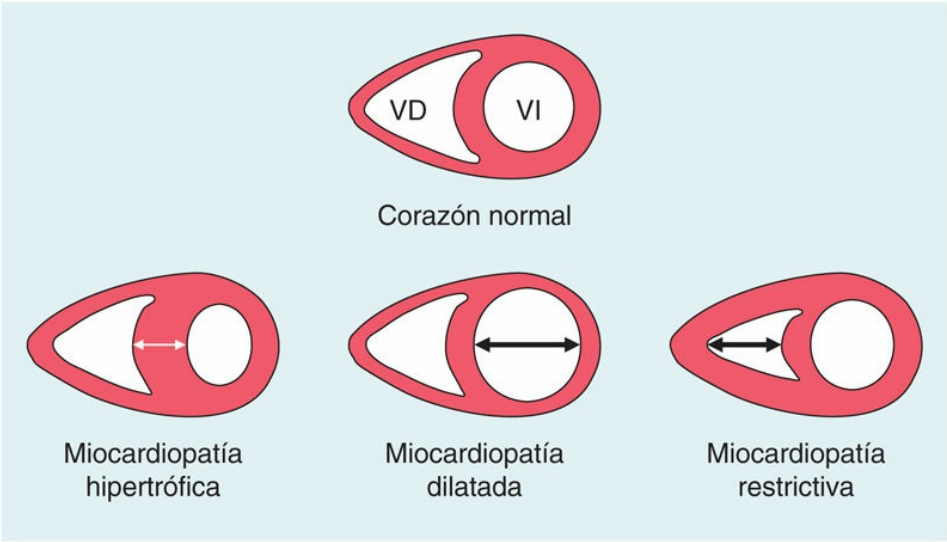


FIGURA 29-1 Tipos fisiopatológicos de miocardiopatía.

Otras dos formas menos frecuentes de miocardiopatía son la displasia arritmogénica del ventrículo derecho relacionada con mutaciones en los genes de los desmosomas (p. ej., desmoplaquina, placoglobina) y la miocardiopatía «no compactada» relacionada con alteraciones embriológicas entre la 5.ª y la 8.ª semanas de vida fetal.

En la *miocardiopatía hipertrófica* existe un incremento en la masa ventricular, especialmente en el ventrículo izquierdo. Desde el punto de vista morfológico, esta hipertrofia puede ser simétrica o asimétrica (la forma más frecuente); además, dentro de las formas asimétricas la variedad más común es la hipertrofia de la región septal.

La mayor parte de los casos de miocardiopatía hipertrófica son de origen genético y corresponden principalmente a mutaciones de las proteínas sarcoméricas, especialmente el gen de la miosina (cadena β), gen *MYBPC3 (myosin binding protein-C)* y, ocasionalmente, el gen de la troponina T. A pesar de que su nombre pueda llevar a engaño, debe diferenciarse la miocardiopatía hipertrófica de la hipertrofia ventricular concéntrica secundaria a hipertensión no controlada. Esta última es denominada por muchos autores cardiopatía hipertensiva para evitar errores y condiciona insuficiencia cardíaca por disfunción diastólica (v. cap. 33).

La consecuencia inmediata es una disminución de la contractilidad del miocardio. Aunque el defecto genético afecta a ambos ventrículos, la hipertrofia solo se desarrolla en el ventrículo izquierdo debido a la mayor presión en esta cavidad.

La *miocardiopatía dilatada* es un síndrome que se caracteriza por un ventrículo con disminución de la contractilidad y dilatado, con un grosor de

la pared normal o disminuido.

Existen tres causas frecuentes de miocardiopatía dilatada: el consumo de alcohol, una inflamación crónica del miocardio y alteraciones genéticas (principalmente, las proteínas titina [la proteína más grande que se conoce, que conecta la línea Z y la línea M] y lamina A).

La forma menos frecuente es la *miocardiopatía restrictiva,* en la que la pared ventricular es rígida y poco distensible.

La restricción miocárdica puede ser debida a: *a)* infiltración miocárdica (p. ej., amiloidosis o sarcoidosis); *b)* enfermedades de almacenamiento (p. ej., hemocromatosis); *c)* agentes exógenos (p. ej., radiación, fármacos), o *d)* formas idiopáticas (familiares o esporádicas).

Consecuencias y manifestaciones

En la *miocardiopatía hipertrófica,* los dos factores principales de las manifestaciones son la disminución de la contractilidad, que condiciona una disminución del volumen sistólico, y la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo. Otros mecanismos implicados pueden ser la isquemia coronaria y la insuficiencia mitral. Por ello, las manifestaciones más habituales son equivalentes a las de la estenosis aórtica valvular (disnea de esfuerzo, angina, síncope). La obstrucción es un proceso dinámico, que aumenta cuando el volumen ventricular izquierdo disminuye (p. ej., maniobra de Valsalva o uso de vasodilatadores como nitritos) o cuando aumenta la contractilidad (p. ej., por dobutamina). Si existe obstrucción en el tracto de salida, puede auscultarse un soplo sistólico en el área aórtica y, con frecuencia, un aumento del S_4. La radiografía de tórax suele ser normal. En el ECG aparecen datos de crecimiento ventricular izquierdo, con onda «Q» predominante en precordiales, debida al crecimiento septal y alteraciones en la repolarización. La ecocardiografía permite la demostración del engrosamiento de la pared ventricular (considerándose patológica si supera los 15 mm).

En la *miocardiopatía dilatada,* la disminución de la contractilidad ventricular lleva a una disminución del volumen sistólico que, en casos graves, termina por desarrollar una insuficiencia cardíaca, base de sus manifestaciones clínicas (v. cap. 33). En la exploración física es muy frecuente la aparición de ritmo de galope (S_3 y S_4). La radiografía de tórax demuestra de forma habitual cardiomegalia como consecuencia de la dilatación de las cavidades. En el ECG aparecen signos de crecimiento ventricular y, de forma habitual, bloqueo de la rama izquierda por la afectación simultánea del sistema de excitoconducción. En el ecocardiograma pueden detectarse la dilatación ventricular y la disminución de la fracción de eyección.

El defecto básico de la *miocardiopatía restrictiva* es el fallo en la

distensibilidad ventricular, que disminuye el llenado de esta cavidad, por lo que aparece congestión pulmonar con disminución del volumen sistólico. Las manifestaciones clínicas y los exámenes complementarios son muy similares a los de la pericarditis constrictiva (v. más adelante), aunque en el ecocardiograma no se observan alteraciones del pericardio. La RM cardíaca puede ayudar a caracterizar esta enfermedad.

Patogenia y fisiopatología del pericardio

Recuerdo anatómico y fisiológico

El pericardio es una serosa que forma un «saco» que rodea al corazón. Está compuesto por dos capas: el *pericardio visceral,* formado por una capa única de células mesoteliales íntimamente adosada al epicardio, y el *pericardio parietal,* constituido por una gruesa capa de colágeno, con escasas fibras elásticas, y una fina capa de células mesoteliales. Entre ambas capas queda el espacio pericárdico, relleno de una pequeña cantidad de líquido (de 15 a 50 mL) que facilita el desplazamiento. El pericardio parietal está firmemente unido por delante con el esternón, por abajo con el diafragma y por arriba con los grandes vasos.

Como consecuencia de su estructura, el pericardio desempeña tres papeles fundamentales: *a)* limita el desplazamiento del corazón dentro del tórax; *b)* constituye una envoltura relativamente rígida que protege al corazón frente a distensiones bruscas, y *c)* proporciona una superficie de baja fricción para la adecuada contracción cardíaca.

Exploración física y exámenes complementarios

Los métodos de *exploración física* son los mismos que los ya descritos previamente. La *ecocardiografía* es un procedimiento ideal para demostrar la separación del pericardio parietal y el corazón por la presencia de derrame pericárdico, así como el engrosamiento de la serosa en la pericarditis constrictiva. La *TC* y la *RM* proporcionan detalles anatómicos más precisos.

En el síndrome de derrame pericárdico, la *pericardiocentesis* o punción del pericardio sirve para obtener muestras de líquido y, eventualmente, para vaciarlo. En el líquido pueden realizarse determinaciones bioquímicas (proteínas, glucosa, lactato deshidrogenasa [LDH]), citológicas (eritrocitos, leucocitos, células neoplásicas) y microbiológicas.

Síndromes de afectación pericárdica

Como la de otras serosas —pleura (v. cap. 24) y peritoneo (v. cap. 43)—, la fisiopatología del pericardio incluye cuatro síndromes: *a)* irritación pericárdica o pericarditis seca; *b)* derrame pericárdico; *c)* pericarditis constrictiva, y *d)* neumopericardio.

Síndrome de irritación pericárdica o pericarditis aguda

Es el resultado del depósito de una pequeña cantidad de exudado sobre la serosa pericárdica por haber actuado un agente inflamatorio.

Causas

Existen muchos agentes capaces de irritar el pericardio: infecciones (principalmente, virales o micobacterianas), traumatismos, reacciones autoinmunes (p. ej., tras pericardiectomía o infarto de miocardio) o radiaciones. En todas estas situaciones se produce la acumulación de exudado fibrinoso en el pericardio.

Consecuencias y manifestaciones

Las tres manifestaciones características de la pericarditis aguda son: *a)* el dolor torácico; *b)* la auscultación de un «roce pericárdico», y *c)* la demostración de alteraciones electrocardiográficas características.

El *dolor* de la pericarditis aguda se debe a la irritación de las terminaciones nerviosas, y sus características han sido descritas en el capítulo 25. El *roce pericárdico* se debe al deslizamiento de las dos hojas de la serosa, rugosas por el depósito de exudado, una sobre otra. Las características específicas del *roce pericárdico* han sido descritas en el capítulo 26. El *ECG* se caracteriza en la fase aguda por una elevación del segmento ST con concavidad hacia arriba («en guirnalda») en la mayor parte de las derivaciones (sobre todo en V_5, V_6, DI y DII), sin imagen especular (fig. 29-2).

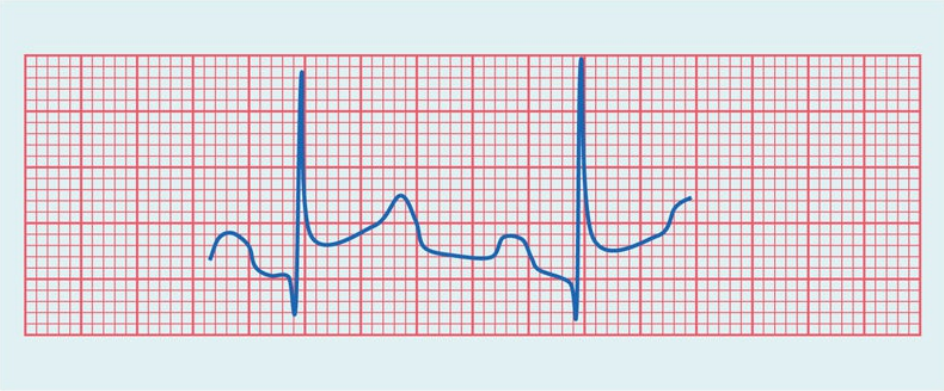


FIGURA 29-2 ECG en la pericarditis aguda.

Tradicionalmente se ha interpretado esta elevación del segmento ST como una lesión subepicárdica, aunque en la actualidad se explica principalmente por un efecto diastólico. Así, en el miocardio normal, durante la diástole la carga eléctrica de subendocardio y la de subepicardio son similares, y entre ambos no se registra corriente eléctrica; por lo tanto, el segmento TP es normal. Tras la sístole ventricular también se igualan los voltajes de subendocardio y subepicardio, por lo que el segmento ST es isoeléctrico. Sin embargo, en la pericarditis aguda, la inflamación pericárdica disminuye la negatividad del subepicardio, lo que genera una corriente diastólica desde el subendocardio hasta el subepicardio, que se traduce en un *descenso* del

segmento TP. Como en los instrumentos actuales el voltaje 0 se delimita por el segmento TP, en apariencia el segmento ST queda elevado (fig. 29-3).

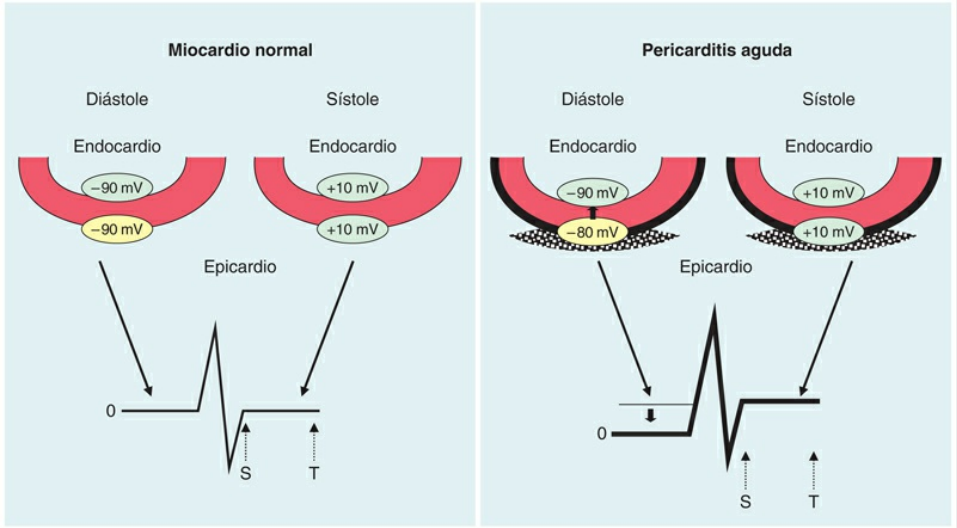


FIGURA 29-3 Mecanismo de las alteraciones ECG en la pericarditis aguda.

Síndrome de derrame pericárdico

Se denomina *derrame pericárdico* a la presencia de líquido en el espacio pericárdico en más cantidad de lo normal.

Mecanismos y causas

Son distintos según sea la naturaleza del líquido, que puede ser trasudado, exudado, sangre o linfa.

Trasudado. Es el resultado de un desequilibrio de las presiones hidrostática y oncótica a favor de la primera, que promueve el paso de líquido desde la sangre hasta el intersticio. Como la cavidad pericárdica (lo mismo que la de las otras serosas) es, en realidad, una región especial del espacio intersticial, el líquido se deposita en ella. Las causas son las mismas que las del edema generalizado (v. cap. 68).

Exudado. Deriva de un aumento de la permeabilidad vascular provocado por los mismos agentes inflamatorios de la pericarditis aguda. Las causas más frecuentes son las neoplásicas y las idiopáticas.

Sangre (hemopericardio). Puede proceder de heridas o de la perforación del corazón o de la aorta intrapericárdica.

Linfa. Puede acumularse en el pericardio en afecciones del conducto torácico.

Consecuencias y manifestaciones

Las consecuencias del derrame pericárdico van a depender de dos factores diferentes: *a)* la cantidad de líquido acumulado, y *b)* la rapidez de

acumulación del líquido. De este modo, si en el espacio pericárdico comienza la acumulación rápida de líquido, hasta 200 mL no se producen grandes variaciones de presión. A partir de este volumen, la presión intrapericárdica aumenta rápidamente y ocasiona manifestaciones hemodinámicas (v. fig. e29-1). Sin embargo, en situaciones crónicas puede producirse una acumulación de hasta 2 L sin manifestaciones clínicas.

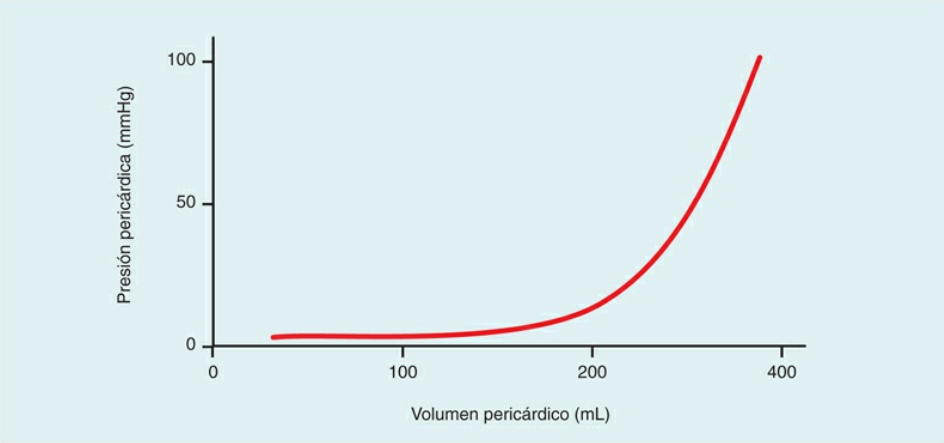


FIGURA E29-1 Relación volumen/presión en el pericardio.

El aumento de la presión intrapericárdica se manifiesta durante toda la diástole (ya que en esa situación las presiones en las cámaras cardíacas son menores) y sus consecuencias predominantes son sobre las cavidades derechas (que normalmente manejan presiones inferiores).

Las manifestaciones del derrame pericárdico derivan de dos hechos: *a)* la propia acumulación de líquido, y *b)* el compromiso hemodinámico. La *acumulación de líquido* en el saco pericárdico lleva a una disminución de los ruidos cardíacos en la auscultación, a una disminución del voltaje con alternancia eléctrica en el ECG y a un aumento «aparente» de la silueta cardíaca, que adopta un aspecto globular («en garrafa») con campos pulmonares normales. El ecocardiograma permite delimitar el volumen del líquido acumulado. Las *consecuencias hemodinámicas,* como hemos mencionado previamente, dependen de la cantidad del líquido acumulado y de la velocidad de acumulación. En este sentido, se denomina *taponamiento pericárdico* a aquella situación en la que, debido al aumento de presión intrapericárdica, se igualan las presiones diastólicas de las cuatro cavidades (medidas mediante cateterismo) o se produce el colapso de las cavidades derechas (evaluado mediante ecocardiografía). En el taponamiento pericárdico aparecen tanto manifestaciones congestivas de insuficiencia cardíaca (principalmente derecha) (v. cap. 33) con alteración del pulso venoso como manifestaciones de bajo gasto cardíaco con hipotensión y pulso paradójico.

El *pulso paradójico* es la exageración de un hecho normal: la amplitud del

pulso disminuye notablemente durante la inspiración (fig. 29-4). Ello se debe a que aumenta el llenado del ventrículo derecho, lo que desplaza al ventrículo izquierdo, y se produce una caída leve de la presión arterial sistólica inferior a 10 mmHg. En el contexto de un taponamiento, el acúmulo de líquido pericárdico impide la diástole del ventrículo derecho y, con ello, anula el posterior llenado del ventrículo izquierdo, con lo cual este fenómeno fisiológico se exagera (la caída de la presión arterial es superior a 10 mmHg). La «paradoja» que indujo a Kussmaul a acuñar este término es que prácticamente desaparecía el pulso del paciente cuando este inspiraba, mientras que el corazón seguía latiendo.

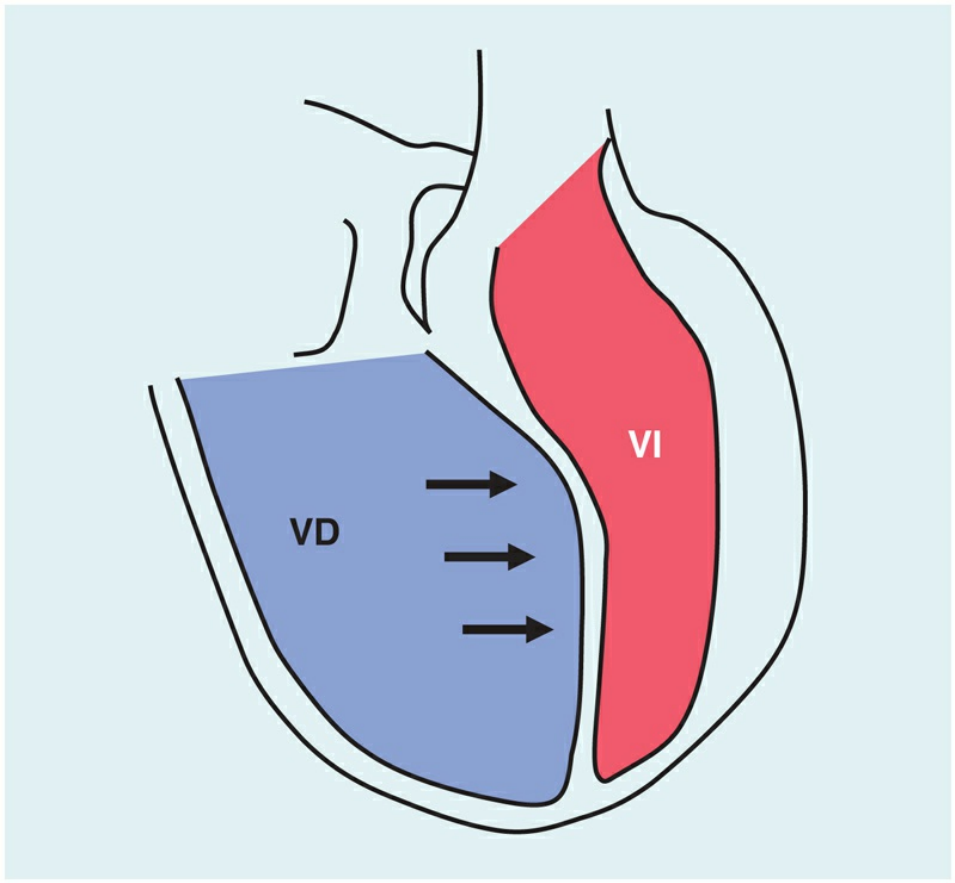


FIGURA 29-4 Mecanismo del pulso paradójico.

El *pulso venoso* indica la compresión pericárdica durante toda la diástole, ya que la aurícula derecha solo puede llenarse durante la sístole, al vaciarse de forma parcial el ventrículo y dejar espacio para el llenado auricular. Este fenómeno se traduce en el pulso venoso en un seno «y» ausente.

La asociación de hipotensión arterial, ingurgitación yugular y disminución de los ruidos cardíacos se denomina tríada de Beck.

Síndrome de pericarditis constrictiva

La pericarditis constrictiva es el síndrome que deriva del engrosamiento del

pericardio con fusión de las dos hojas a expensas de tejido conjuntivo, eventualmente calcificado.

Mecanismos y causas

El mecanismo de la pericarditis constrictiva es la cicatrización de un proceso inflamatorio previo. Las causas más frecuentes son las secundarias a tuberculosis, hemopericardio e insuficiencia renal crónica.

Consecuencias y manifestaciones

El engrosamiento pericárdico da lugar a tres consecuencias básicas: *a)* se dificulta el llenado normal de los ventrículos en la parte media y final de la diástole; *b)* se limita la influencia de los cambios de presión intratorácica sobre el corazón, y *c)* se distorsiona la conducción de los estímulos eléctricos.

Las manifestaciones clínicas derivan de los mecanismos descritos. Así, la constricción pericárdica condiciona que en la radiografía de tórax el tamaño de la silueta cardíaca sea normal y, en ocasiones, pueden detectarse calcificaciones. La disminución del llenado afecta (como en el derrame pericárdico) principalmente a las cavidades derechas, y aparecen las manifestaciones clínicas de insuficiencia cardíaca derecha (v. cap. 33). A diferencia del taponamiento pericárdico, la dificultad de repleción se manifiesta solamente durante la parte media y final de la diástole, y se produce un rápido llenado ventricular, lo que ocasiona dos datos característicos: *a)* el signo de Friedreich, u onda de pulso venoso en «W», y *b)* el signo de la «raíz cuadrada» en el cateterismo cardíaco.

En el pulso venoso, al inicio de la diástole tiene lugar un rápido llenado del ventrículo que da lugar a un seno «y» profundo, siendo también prominente el seno «x», por lo que la morfología del pulso venoso es muy característica.

El signo de la «raíz cuadrada» *(dip-plateau)* se caracteriza por un rápido descenso inicial de la presión ventricular en la diástole precoz, que se eleva rápidamente manteniendo una meseta en las fases media y final de la diástole debido a la dificultad de relajación ventricular.

La manifestación más importante, derivada de la limitación de la influencia de los cambios de presión intratorácica sobre el corazón, es el signo de Kussmaul. Este signo consiste en el aumento de la ingurgitación yugular durante la inspiración.

En condiciones normales, durante la inspiración, la disminución de la presión intratorácica aumenta el flujo desde las cavidades derechas hacia la arteria pulmonar, por lo que desciende la presión de la aurícula derecha y, retrógradamente, la presión yugular. Sin embargo, en la pericarditis constrictiva, ya en espiración se encuentra un aumento de la presión yugular por la dificultad de llenado de una aurícula derecha poco distensible.

Durante la inspiración, la disminución de la presión intratorácica no se transmite al corazón, por lo que no aumenta el flujo a través de la arteria pulmonar y, además, se incrementa el retorno desde la cavidad abdominal, que al no poder ser acogido en la aurícula derecha hace elevar la presión yugular.

En la tabla 29-1 se indican las principales diferencias entre el taponamiento pericárdico y la pericarditis constrictiva.

Tabla 29-1

Diferencias entre pericarditis constrictiva y taponamiento pericárdico

	Pericarditis constrictiva	**Taponamiento pericárdico**
Pulso paradójico	Poco frecuente	Frecuente
Pulso venoso	Bimodal (seno «x» y seno «y»)	Unimodal (seno «y» inaparente)
Signo de Kussmaul	Frecuente	Poco frecuente
Radiología de tórax	Sin cardiomegalia Calcificaciones	Cardiomegalia Sin calcificaciones
ECG	Normal o alteraciones de la conducción auricular	Bajo voltaje
Cateterismo	Signo de la «raíz cuadrada»	Sin signo de la «raíz cuadrada»

Neumopericardio

Consiste en la presencia de aire en el pericardio y es una situación muy poco frecuente. El aire puede proceder del exterior (traumatismo, pericardiocentesis) o de la comunicación patológica con cavidades en contacto con el exterior (p. ej., esófago). En la radiografía de tórax se aprecia hiperclaridad aérea, dispuesta por fuera de la silueta cardíaca.

Arteriosclerosis

El término *arteriosclerosis* indica el endurecimiento de la pared arterial, y existen tres formas anatomo-clínicas: la aterosclerosis, la enfermedad de Mönckeberg y la arteriolosclerosis. Las diferencias entre estos procesos se establecen por los datos siguientes: la zona de la pared afectada, el tipo de vaso lesionado y las modificaciones histológicas de la pared arterial (tabla 29-2).

Tabla 29-2

Formas de arteriosclerosis

	Aterosclerosis	Enfermedad de Mönckeberg	Arteriolosclerosis
Capa arterial afectada	Íntima	Media	Media e íntima
Tipo de vaso afectado	Aorta y sus ramas Coronarias Cerebrales Renales Extremidades	Arterias de las extremidades	Arteriolas de los órganos
Lesiones fundamentales	Acumulación de lípidos Fibrosis	Degeneración muscular Calcificación	Degeneración fibrinoide

En este apartado, después de recordar brevemente las características de la pared arterial, se estudiarán los mecanismos patogénicos de su forma más importante: la aterosclerosis.

Recuerdo anatómico y fisiológico de la pared arterial

Estructura de la pared arterial

La pared arterial consta de tres capas, que desde la luz vascular hacia fuera son: *a)* la capa íntima; *b)* la capa media, y *c)* la capa adventicia. La *capa íntima* está formada por endotelio, aunque a medida que aumenta la edad incluye algunas células musculares en el seno de la matriz extracelular. La *capa media* queda separada de las otras por dos láminas de fibras elásticas (interna y externa) y está compuesta por células musculares lisas y una matriz extracelular. La *capa adventicia* consiste en tejido fibroelástico denso, vasos (sanguíneos y linfáticos) y terminaciones nerviosas.

Los dos elementos principales en la fisiología de la pared vascular son las células endoteliales y las células musculares lisas.

Células endoteliales

Las células endoteliales normales desempeñan cuatro funciones principales: *a)* controlan el tono del músculo liso; *b)* presentan una actividad antitrombótico-anticoagulante; *c)* actúan como barrera para los componentes plasmáticos, y *d)* son células metabólicamente activas que segregan factores inhibidores del crecimiento y participan en el metabolismo lipídico.

El endotelio posee la capacidad de liberar sustancias tanto vasodilatadoras como constrictoras que modulan el *tono del músculo liso.* Las principales sustancias vasodilatadoras son el óxido nítrico (NO) y la prostaciclina (PGI_2) (v. cap. 10), mientras que las sustancias vasoconstrictoras son la endotelina 1, el tromboxano A_2 (v. cap. 10) y la angiotensina II (v. cap. 45). En este capítulo recordaremos brevemente algunas características básicas del óxido nítrico y de las endotelinas.

El *óxido nítrico* es una molécula simple que deriva del aminoácido L-arginina por acción de diversas enzimas denominadas NO sintasas (NOS). Existen dos enzimas constitutivas, a saber, NOSec (endotelial constitutiva) y NOSnc (neuronal constitutiva) expresadas, respectivamente, en endotelio y tejido nervioso, y una variedad inducible, NOSi, expresada sobre todo en macrófagos o en otros tipos celulares cuando son estimulados por citocinas. En el endotelio, el óxido nítrico es liberado por diversos estímulos (p. ej., estrés de rozamiento, acetilcolina, bradicinina, nucleótidos de adenina o histamina) y actúa sobre las células próximas (músculo liso y plaquetas). En el músculo liso activa una enzima denominada guanilato ciclasa que da lugar a un aumento de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), por lo que: *a)* se activa la Ca^{2+}-ATPasa, secuestrándose el Ca^{2+} en el retículo sarcoplásmico, y *b)* se inhibe la actuación de trifosfato de inositol (IP_3), disminuyendo el Ca^{2+} libre y ocasionando relajación muscular (fig. 29-5). Los principales efectos del óxido nítrico sobre las plaquetas son la inhibición de su adhesión y agregación.

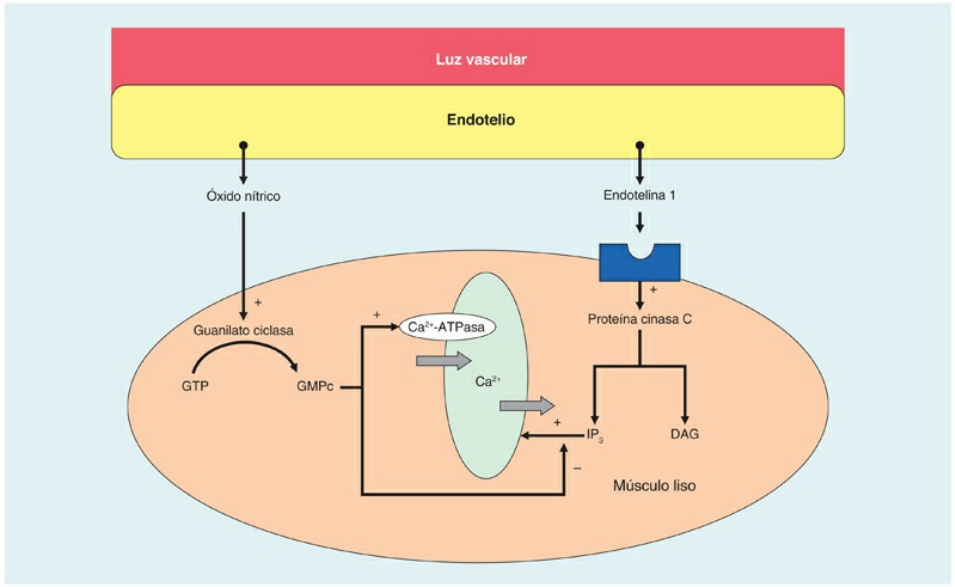


FIGURA 29-5 Mecanismos de las acciones vasculares del óxido nítrico y la endotelina 1.

Las *endotelinas* son péptidos de 21 aminoácidos producidos por diferentes tipos celulares. Se han descrito tres tipos: endotelina 1 (sintetizada principalmente por las células endoteliales), endotelina 2 (producida por el hígado y el riñón) y endotelina 3 (presente en el cerebro, los ganglios nerviosos y los melanocitos). Los efectos de la endotelina 2 son menos conocidos, por lo que en este apartado únicamente señalaremos los de las otras dos moléculas. Las acciones de la endotelina 1 y la endotelina 3 se ejercen sobre receptores específicos (ET-A y ET-B) cuya distribución y afinidad por el ligando es diferente. Así, los receptores ET-A se localizan en células musculares de vasos, bronquios y corazón, y presentan una afinidad por la endotelina 1 10 veces mayor que por la endotelina 3. Por el contrario, se detectan receptores ET-B en células endoteliales, melanocitos y neuronas ganglionares del intestino, siendo la afinidad por la endotelina 1 similar a la de la endotelina 3.

La endotelina 1 no se encuentra preformada; se sintetiza y se libera en respuesta a diferentes estímulos como la angiotensina II, las catecolaminas, la hipoxia o la insulina. Los efectos de esta molécula son muy variados, pero el más potente es el vasoconstrictor endógeno (fig. 29-6), que estimula la retención de agua y sodio por el riñón (tanto de forma directa como a través de la liberación de aldosterona).

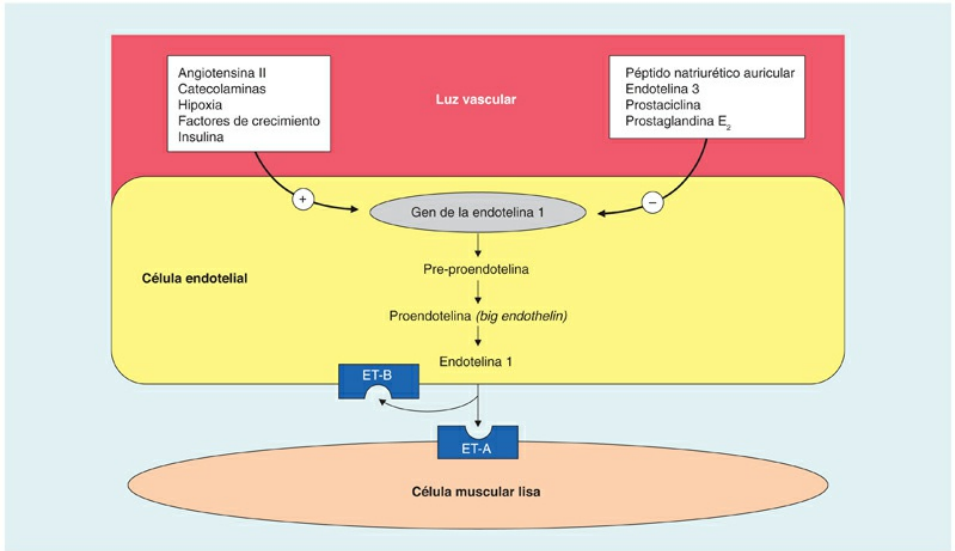


FIGURA 29-6 Síntesis y receptores de la endotelina 1. *ET-A*, receptor de la endotelina de tipo A; *ET-B*, receptor de la endotelina de tipo B.

La endotelina 3 tiene sobre los vasos un efecto contrario, ya que ocasiona vasodilatación, mediada por la liberación de óxido nítrico y prostaciclina.

El endotelio normal presenta un *fenotipo anticoagulante y antitrombótico*, debido a que tanto las plaquetas como el endotelio poseen cargas negativas,

por lo que se repelen. Además, el endotelio libera sustancias antiagregantes, como prostaciclina u óxido nítrico, y anticoagulantes, como trombomodulina (un activador de la proteína C), activador plasmático del plasminógeno y urocinasa (v. cap. 55).

Las células endoteliales se encuentran íntimamente conectadas entre sí por uniones estrechas, que actúan como una barrera para las *proteínas plasmáticas.*

Finalmente, el endotelio es una *estructura metabólicamente activa,* que en condiciones normales libera sustancias inhibidoras del crecimiento como el óxido nítrico, varios glucosaminoglucanos (heparina y sulfato de heparano) y factor de crecimiento transformante β (TGF-β). Además, participa en el metabolismo lipídico, ya que posee lipoproteína lipasa en su cara luminal y receptores para lipoproteínas de baja densidad (LDL) (v. cap. 64).

Células musculares vasculares

El *músculo liso* vascular está compuesto por células fusiformes que poseen tres tipos de filamentos: finos (formados por actina), gruesos (formados por miosina) e intermedios (formados por desmina). El músculo liso se diferencia del músculo estriado (v. cap. 25) por tres datos: *a)* el contenido de actina es mayor y el de miosina menor que en el estriado; *b)* los filamentos se estructuran en forma de red, en vez de organizarse en sarcómeros, y *c)* no existe troponina, siendo la calmodulina la proteína que desempeña un papel similar. Además de participar en el tono vascular, las células del músculo liso sintetizan y liberan elementos de la matriz extracelular y poseen receptores para LDL.

Concepto y clasificación de la aterosclerosis

Como se ha indicado previamente, la aterosclerosis se define por la acumulación de lípidos (sobre todo, colesterol) y tejido fibroso en la capa íntima de los vasos. La aterosclerosis afecta principalmente a la aorta y sus ramas, sobre todo en lugares en donde el flujo es turbulento (p. ej., ramas, bifurcaciones). La aterosclerosis se clasifica en seis tipos atendiendo a la cantidad y la localización de los depósitos lipídicos (intra- o extracelulares), a la presencia o no de fibrosis y a la detección de trombosis (tabla 29-3).

Tabla 29-3

Clasificación de la aterosclerosis

Tipo	Aspecto macroscópico	Lípidos	Fibrosis	Trombosis/hemorragia
I	No visible	Células espumosas aisladas	No	No
II	Estría grasa	Células espumosas abundantes Proliferación de músculo liso	No	No
III	Estría grasa	Lagunas de lípidos extracelulares	No	No
IV	Ateroma	Núcleo de lípidos extracelulares	No	No
V	Placa fibrosa	Núcleo de lípidos extracelulares	**Sí**	No
VI	Complicación	Núcleo de lípidos extracelulares	**Sí**	**Sí**

Patogenia general de la aterosclerosis

La aterosclerosis se explica en la actualidad por la denominada «hipótesis de respuesta a la agresión». Básicamente, esta interpretación se basa en tres hechos: *a)* en condiciones normales, el endotelio retrasa el desarrollo de aterosclerosis al actuar como una barrera, liberar sustancias antiagregantes y anticoagulantes, y producir inhibidores de la proliferación del músculo vascular; *b)* la agresión a las células endoteliales ocasiona una alteración funcional de estas, cambiando su fenotipo a aterogénico y trombogénico, y *c)* las células endoteliales lesionadas organizan el reclutamiento y la activación de otras células próximas que participan en el proceso aterosclerótico (fig. 29-7).

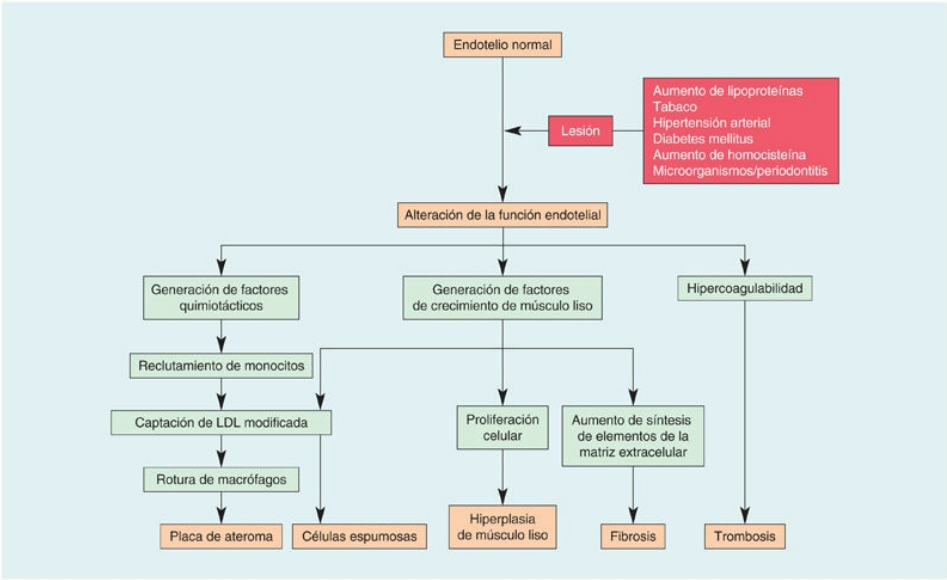


FIGURA 29-7 Patogenia general de la aterosclerosis.

Agresión endotelial

Puede ser ocasionada por múltiples tipos de agentes causales. Uno de los más

importantes es el *aumento de determinadas lipoproteínas* (principalmente LDL y, en menor medida, lipoproteínas de densidad intermedia [IDL] o remanentes de colesterol) (v. cap. 64). En concreto, las formas tóxicas de LDL son las modificadas por oxidación (por radicales libres), por glicación (en la diabetes) o por otros procesos. Las formas modificadas de LDL son captadas por receptores específicos de los macrófagos, con lo que se forman células espumosas *(foam cells),* el elemento inicial visible en el tipo I de aterosclerosis. Además, las LDL modificadas ejercen un efecto lesivo sobre el endotelio: inmovilizan a los macrófagos (por producción de citocinas) y liberan agentes quimiotácticos que atraen hacia el foco inflamatorio a monocitos, amplificando el proceso. El *humo del tabaco* es un agente aterogénico por varias razones: *a)* la nicotina causa lesión endotelial directa; *b)* los radicales libres generados facilitan la oxidación de las LDL, y *c)* promueve la hipercoagulabilidad elevando los niveles de fibrinógeno y factor VII. La *hipertensión arterial* ocasiona un estrés mecánico de la pared que lesiona el endotelio. En la *diabetes mellitus* existen varios mecanismos que facilitan la aterosclerosis (v. cap. 63): *a)* la elevación de LDL; *b)* la glicación de LDL que genera LDL modificadas, y *c)* el aumento de la glucosa en el endotelio, que disminuye la producción de óxido nítrico y aumenta la de tromboxano A_2. El aumento de *homocisteína,* presente en defectos genéticos o adquiridos del metabolismo de este aminoácido, es un agente tóxico directo sobre el endotelio. Finalmente, algunos *microorganismos* (sobre todo, *Chlamydophila pneumoniae*) han sido implicados como agentes causales de aterosclerosis o la presencia de periodontitis con la inestabilización de la placa aterosclerótica.

Cambio de fenotipo de las células endoteliales

Tras sufrir la lesión por el/los agente/s mencionado/s, el endotelio se transforma en varios sentidos: *a)* predomina la liberación de factores vasoconstrictores sobre la de factores vasodilatadores; *b)* se incrementa su permeabilidad; *c)* se modifica su superficie transformándose en proagregante (por disminución de la trombomodulina y del factor de von Willebrand) y procoagulante (por aumento de la expresión de factor tisular y de inhibidor de la activación del plasminógeno); *d)* se generan factores quimiotácticos para macrófagos y linfocitos T, y *e)* aumenta la producción de factores del crecimiento de las células del músculo liso (p. ej., factor de crecimiento derivado de las plaquetas [PDGF], factor de crecimiento fibroblástico [FGF] y endotelina 1).

Modificaciones de los otros componentes de la pared vascular

Como consecuencia de la liberación de factores quimiotácticos, se reclutan hacia la pared vascular macrófagos y, en menor medida, linfocitos. Los macrófagos se cargan de lípidos, para posteriormente destruirse, por lo que los lípidos acceden al medio extracelular y se liberan proteasas que perpetúan la lesión. Por otro lado, la liberación de factores del crecimiento estimula la

proliferación de las células del músculo liso, algunas de las cuales pueden captar lípidos y dar lugar a células espumosas. Además, los factores del crecimiento estimulan la liberación de elementos de la matriz extracelular responsables de la fibrosis. Finalmente, y como se ha indicado en el apartado anterior, el endotelio hipercoagulable facilita el desarrollo de trombos.

Consecuencias generales de la aterosclerosis

La aparición de placas fibrosas y, sobre todo, las complicaciones asociadas (trombosis o hemorragia) llevan a la estenosis u obstrucción y, por lo tanto, a la isquemia del territorio irrigado por esa arteria. Las consecuencias serán diferentes dependiendo del territorio arterial afectado y serán estudiadas en el capítulo 30 (circulación coronaria), capítulo 34 (circulación de las extremidades), capítulo 39 (circulación mesentérica), capítulo 47 (circulación renal) y capítulo 79 (circulación cerebral).

Autoevaluación

Preguntas

1. ¿Cuál es la causa más frecuente de miocarditis?
    a) Alteraciones genéticas
    b) Beriberi
    c) Infección vírica
    d) Infiltración por sustancias anormales
    e) Radiación
2. La alteración embriológica de la estructura miocárdica durante las semanas 5.ª a 8.ª de la vida fetal se asocia a:
    a) Miocardiopatía hipertrófica
    b) Miocardiopatía dilatada
    c) Miocardiopatía restrictiva
    d) Displasia arritmogénica del ventrículo derecho
    e) Miocardiopatía no compactada
3. La disminución de la distensibilidad es el mecanismo fisiopatológico principal en:
    a) Miocardiopatía hipertrófica
    b) Miocardiopatía dilatada
    c) Miocardiopatía restrictiva
    d) Displasia arritmogénica del ventrículo derecho
    e) Ninguna de las anteriores
4. ¿Cuál de los siguientes datos no es característico de las pericarditis agudas?
    a) Dolor torácico
    b) Ingurgitación yugular
    c) Roce pericárdico

d) Alteración del espacio ST del ECG
e) Ninguna de las anteriores

5. El factor más importante en la aparición de taponamiento pericárdico en el contexto de un derrame es:
   a) La naturaleza del líquido
   b) La cantidad de líquido
   c) La velocidad de acumulación
   d) Los tres anteriores de forma similar
   e) Ninguno de los anteriores
6. No es característico en el taponamiento pericárdico:
   a) Pulso paradójico
   b) Signo de Kussmaul
   c) Ensanchamiento de la silueta cardíaca
   d) Disminución del voltaje en el ECG
   e) Alternancia eléctrica en el ECG
7. La ausencia de colapso yugular en la inspiración se denomina:
   a) Signo de Dressler
   b) Tríada de Beck
   c) Signo de Kussmaul
   d) Signo de Ewart
   e) Signo de Friedreich
8. ¿Cuál de las siguientes endotelinas es producida principalmente por las células endoteliales?
   a) Endotelina 1
   b) Endotelina 2
   c) Endotelina 3
   d) Todas las anteriores
   e) Ninguna de las anteriores
9. En un estudio histológico de una arteria se describe la presencia de aterosclerosis de tipo IV. ¿Cuál de los siguientes datos esperaría encontrar?
   a) Núcleo de lípidos extracelulares
   b) Fibrosis
   c) Hemorragia
   d) Trombosis
   e) Ninguno de los anteriores
10. No es un agente agresor del endotelio:
   a) Aumento de LDL modificadas
   b) Tabaco
   c) Homocisteína
   d) *Streptococcus pneumoniae*
   e) Hipertensión arterial

Respuestas

1. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: la miocarditis es una inflamación primitiva del miocardio, es decir, no secundaria a la inflamación de estructuras próximas como el endocardio o el pericardio. Habitualmente, este síndrome cursa de forma aguda, a diferencia de las miocardiopatías, que cursan de forma crónica. Las causas más frecuentes de miocarditis son las infecciosas (en particular, las víricas).

2. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: existen tres tipos principales de miocardiopatía primaria según la morfología y la fisiopatología: hipertrófica, dilatada y restrictiva. Otras dos formas menos frecuentes de miocardiopatía son la displasia arritmogénica del ventrículo derecho relacionada con mutaciones en los genes de los desmosomas (p. ej., desmoplaquina, placoglobina) y la miocardiopatía «no compactada» relacionada con alteraciones embriológicas entre la 5.ª y la 8.ª semanas de vida fetal.

3. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: el defecto básico de la miocardiopatía restrictiva es el fallo en la distensibilidad ventricular, que disminuye el llenado de esta cavidad, por lo que aparece congestión pulmonar con disminución del volumen sistólico.

4. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: las tres manifestaciones características de la pericarditis aguda son: 1) el dolor torácico; 2) la auscultación de un «roce pericárdico», y 3) la demostración de alteraciones electrocardiográficas características (elevación ST). La ingurgitación yugular puede aparecer en el taponamiento pericárdico y en la pericarditis constrictiva.

5. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: las consecuencias del derrame pericárdico van a depender de dos factores diferentes: 1) la cantidad de líquido acumulado, y 2) la rapidez de acumulación del líquido. De este modo, si en el espacio pericárdico comienza la acumulación rápida de líquido, hasta 200 mL no se producen grandes variaciones de presión. A partir de este volumen, la presión intrapericárdica aumenta rápidamente y ocasiona manifestaciones hemodinámicas. Sin embargo, en situaciones crónicas puede producirse una

acumulación de hasta 2 L sin manifestaciones hemodinámicas.

6. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: la acumulación de líquido en el saco pericárdico lleva a una disminución de los ruidos cardíacos en la auscultación, a una disminución del voltaje con alternancia eléctrica en el ECG y a un aumento aparente de la silueta cardíaca que adopta un aspecto globular («en garrafa») con campos pulmonares normales. En el taponamiento pericárdico aparecen manifestaciones de insuficiencia cardíaca (principalmente derecha) y dos datos muy característicos: el pulso paradójico y la alteración del pulso venoso.

7. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: el signo de Friedreich consiste en una onda de pulso venoso en «W». El epónimo «síndrome de Dressler» hace referencia a la pericarditis secundaria a un infarto de miocardio. La tríada de Beck consiste en hipotensión arterial, ingurgitación yugular y disminución de los ruidos cardíacos. El signo de Kussmaul consiste en la ausencia de colapso yugular en la inspiración. El signo de Ewart indica la matidez pulmonar en el borde inferior escapular izquierdo y traduce la atelectasia por compresión bronquial durante el derrame pericárdico.

8. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: las endotelinas son péptidos de 21 aminoácidos producidos por diferentes tipos celulares. Se han descrito tres tipos: endotelina 1 (sintetizada principalmente por las células endoteliales), endotelina 2 (producida por el hígado y el riñón) y endotelina 3 (presente en el cerebro, los ganglios nerviosos y los melanocitos).

9. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: el tipo IV corresponde a una placa simple de ateroma con lípidos extracelulares, pero sin fibrosis, hemorragia o trombosis.

10. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: todos los señalados agreden al endotelio, excepto el neumococo. El principal microorganismo relacionado con la aterosclerosis es *Chlamydophila pneumoniae.*

CAPÍTULO 30

Fisiopatología de la circulación coronaria

Recuerdo anatómico y fisiológico

El miocardio y el sistema de excitoconducción están irrigados por las arterias coronarias (derecha e izquierda) que nacen de la raíz aórtica en los senos de Valsalva, inmediatamente detrás de la válvula aórtica. La presencia de los senos de Valsalva, con diferente diámetro que la aorta, condiciona un flujo turbulento que facilita el llenado arterial. La arteria coronaria izquierda se bifurca rápidamente en dos ramas: la *arteria circunfleja,* que irriga la cara lateral del ventrículo izquierdo, y la *arteria descendente anterior,* que aporta sangre a la cara anterior del ventrículo izquierdo y a los dos tercios anteriores del septo interventricular. Del seno coronario derecho nace la arteria coronaria derecha que, tras emitir varias ramas para el sistema de excitoconducción, da lugar a la arteria *descendente posterior* que irriga la pared posterior del ventrículo izquierdo, el ventrículo derecho y el tercio posterior del septo interventricular. Aunque este sistema de división es el más habitual, existe una gran variabilidad interindividual. En este sentido, se describe que existe dominancia (derecha o izquierda) si la arteria descendente posterior deriva de la coronaria derecha o izquierda, respectivamente. En condiciones normales existen algunas anastomosis entre estos sistemas, pero su desarrollo aumenta notablemente en presencia de obstrucción progresiva.

La irrigación se produce desde la zona epicárdica hacia la endocárdica, siendo los vasos profundos los más comprimidos durante la sístole. Por lo tanto, la región subendocárdica es la que sufre isquemia con mayor frecuencia. Estas arterias dan lugar a una abundante red vascular, y cada fibra miocárdica dispone de su propio capilar. La sangre venosa se recoge en las venas coronarias que terminan drenando, a través del seno coronario, en la aurícula derecha.

La función básica de la circulación coronaria es aportar el flujo de sangre necesario para el metabolismo normal del miocardio.

El *flujo coronario* normal es de aproximadamente 80-100 mL/100 g de miocardio, aunque si lo exigen las circunstancias, puede ser incrementado hasta 300-400 mL/100 g. La circulación coronaria presenta dos características diferenciales con respecto a otros lechos vasculares. Por un lado, no es continua, sino fásica; es más intensa en la diástole, ya que durante la sístole la presión intramiocárdica comprime y cierra las arterias. Por otro lado, en situación de reposo, la diferencia arteriovenosa de oxígeno es muy alta, pues la sangre venosa coronaria solo contiene 5 mL de oxígeno/100 mL, en tanto que la sangre venosa en general tiene unos 16 mL de oxígeno/100 mL. Como consecuencia, en la circulación coronaria, cuando es preciso un aumento del aporte de oxígeno, al no poder extraer más cantidad, el único mecanismo compensador es el aumento de flujo.

Como en todo sistema vascular, el flujo coronario es directamente proporcional al gradiente de presión e inversamente proporcional a la resistencia arterial según la siguiente expresión:

$$\text{Flujo} = \frac{\text{Presión aórtica diastólica} - \text{presión en la aurícula derecha}}{\text{Resistencia del lecho vascular}}$$

Los factores que influyen sobre la resistencia pueden clasificarse en cuatro grupos: *a)* mecánicos; *b)* metabólicos (autorregulación); *c)* neurógenos, y *d)* humorales.

El principal factor mecánico es la compresión sistólica sobre las arterias intramurales, que aumenta la resistencia. La autorregulación significa que, dentro de ciertos límites, el flujo se adapta a las necesidades porque la reducción del aporte de oxígeno provoca una vasodilatación; se admite que la causa inmediata de esta son agentes metabólicos, como la hipoxia, la hipercapnia o el aumento de adenosina, que se acumulan en el miocardio. La influencia de los agentes neurógenos o humorales es menos importante. No obstante, debemos indicar que la estimulación de receptores adrenérgicos α ocasiona vasoconstricción, mientras que la estimulación adrenérgica β y la estimulación colinérgica dan lugar a vasodilatación. Finalmente, algunos productos derivados del endotelio o de las plaquetas ejercen acción vasomotora. Así, el óxido nítrico o la prostaciclina son vasodilatadores, mientras que la endotelina 1 y el tromboxano A_2 son vasoconstrictores.

Los *factores que aumentan el consumo de oxígeno del miocardio* y que, por ello, exigen que se eleve el flujo sanguíneo son los siguientes: *a)* la tensión desarrollada por la contracción miocárdica que, de acuerdo con la ley de Laplace, aumenta con la presión intracavitaria y con el volumen ventricular; *b)* la taquicardia, y *c)* el aumento de la contractilidad.

Exploración

La exploración física aporta escasa información en el diagnóstico de los síndromes coronarios. Sin embargo, varias pruebas complementarias son esenciales en la evaluación de la insuficiencia coronaria.

Electrocardiograma

La insuficiencia coronaria puede ocasionar alteraciones de tres componentes del electrocardiograma (ECG): la onda Q, el segmento ST y la onda T (tabla 30-1). Aunque no es totalmente exacto, la aparición de ondas Q anormales indica la necrosis transmural del miocardio, las alteraciones del segmento ST indican la presencia de una lesión (subepicárdica en el caso de la elevación, subendocárdica en el caso del descenso) y las modificaciones de la onda T indican una isquemia simple.

Tabla 30-1

Signos electrocardiográficos en la insuficiencia coronaria

Alteración electrocardiográfica	Significado
Onda Q patológica	Necrosis
Elevación del espacio ST	Lesión subepicárdica
Depresión del espacio ST	Lesión subendocárdica
Inversión de la onda T	Isquemia subepicárdica
Onda T picuda	Isquemia subendocárdica

Las *ondas Q* de pequeña magnitud pueden aparecer en varias derivaciones (v. cap. 26), pero con excepción de aV_R no son de gran tamaño. Por este motivo, una onda Q con una duración superior a los 0,04 s y con una profundidad mayor de 3 mm debe ser considerada *a priori* patológica. En el contexto de la insuficiencia coronaria, la aparición de una onda Q indica el silencio eléctrico de la zona de necrosis. De esta forma, se registran las fuerzas eléctricas del tejido miocárdico intacto situado detrás del necrosado, que se alejan del electrodo explorador.

Las alteraciones de la altura del *segmento ST* en la insuficiencia coronaria pueden ser de dos tipos. La elevación del segmento ST indica lesión subepicárdica y su mecanismo de producción es similar al descrito en la pericarditis aguda (v. cap. 29), aunque en la insuficiencia coronaria el aumento del potencial de acción transmembrana (PAT) no se debe a la inflamación, sino a la alteración de la permeabilidad con salida de potasio (v. más adelante). El descenso del segmento ST, en el contexto de la insuficiencia coronaria, puede tener un doble significado: una imagen «en espejo» de la elevación ST en las derivaciones opuestas o una isquemia subendocárdica. El

descenso del segmento ST se puede explicar por la corriente de lesión diastólica. Teniendo en cuenta la salida de potasio de las fibras lesionadas en la zona subendocárdica, esta región no presenta una repolarización completa y, por lo tanto, tiene un potencial de membrana superior al normal. Como consecuencia, se genera una corriente desde el subendocardio, más positivo, hasta el subepicardio, más negativo por estar completamente repolarizado. Como esta corriente se acerca al electrodo explorador, se eleva el espacio diastólico (TQ) y, por ello, el segmento ST del espacio sistólico aparece descendido.

Las *alteraciones de la onda T* en el contexto de la insuficiencia coronaria indican isquemia del miocardio. Así, la inversión de la onda T es la expresión de la isquemia subendocárdica de la zona periférica a la de lesión. El mecanismo que explica esta alteración es que la deficiencia de riego sanguíneo acorta el potencial de acción en esta zona y, por ello, la repolarización es tan rápida o más que en el subepicardio (recordemos que la onda T normal es positiva, precisamente, porque el subepicardio se repolariza antes que el subendocardio). Por el contrario, en la isquemia subepicárdica aparecen las alteraciones contrarias, es decir, ondas T picudas y simétricas.

El ECG permite no solo documentar los cambios indicados (necrosis, lesión, isquemia), sino también localizar la zona afectada del ventrículo izquierdo. Así, la presencia de alteraciones en DII, DIII y aV_F indica una afectación de la cara inferior; en V_1, V_2, V_3 y V_4, una afectación de la región anteroseptal, mientras que las alteraciones en V_5, V_6, aV_L y DI indican afectación de la cara lateral.

Estudios bioquímicos

Los estudios bioquímicos pueden poner de manifiesto dos tipos de alteraciones: la necrosis miocárdica y el riesgo de accidente coronario agudo.

Marcadores de necrosis miocárdica

La destrucción de las células miocárdicas da lugar a la liberación de su contenido al plasma, aumentando la concentración plasmática de diversas proteínas del miocardio. Las alteraciones clásicas corresponden a la enzima creatina cinasa (CK, incorrectamente denominada CPK) y su isoenzima CK-MB, la enzima lactato deshidrogenasa (LDH, particularmente LDH1) y la mioglobina. En la actualidad, han sido sustituidas por la determinación de las troponinas cardíacas I y T.

Las *troponinas cardíacas* I y T (cTnI, cTnT) son, en la actualidad, los marcadores más específicos de destrucción de los miocitos; aumentan en el plasma a partir de las 4 h, alcanzando un valor máximo entre 12 y 48 h, y sus

concentraciones permanecen aumentadas durante 4-10 días. En la actualidad, se han desarrollado técnicas ultrasensibles para la determinación de estos marcadores que incrementan el valor diagnóstico.

Marcadores de riesgo de accidente coronario agudo

Además de los marcadores de muerte miocárdica, en los últimos años se ha comprobado que la elevación de varios marcadores inflamatorios (proteína C reactiva, fibrinógeno, moléculas de adhesión solubles, interleucina 6, lipoproteína asociada a fosfolipasa A_2) (v. cap. 11) se asocia al riesgo de aparición de un síndrome coronario agudo. De ellos, el más utilizado es la proteína C ultrasensible.

Ergometría

Las pruebas de esfuerzo, al aumentar los requerimientos metabólicos del miocardio, ayudan a desenmascarar situaciones de circulación coronaria insuficiente, no evidentes en reposo.

Estudios isotópicos

La gammagrafía con varios isótopos (talio 201 [^{201}Tl] y tecnecio 99m [^{99m}Tc]) permite la detección de isquemia y necrosis miocárdica, respectivamente (v. cap. 26).

Estudios de imagen

La coronariografía o representación radiográfica de los vasos coronarios tras inyectar en ellos un medio de contraste, aunque no mide el flujo, permite evaluar la morfología de las arterias, proporcionando una información indirecta muy valiosa.

Insuficiencia coronaria

Se denomina *insuficiencia coronaria* a la situación en la que el aporte coronario es inferior al que necesita el miocardio en un momento determinado. Teniendo en cuenta que el flujo coronario puede aumentar varias veces con respecto al basal (en reposo), lo que indica la existencia de una notable reserva coronaria, solo cuando se reduce esta puede afirmarse que la circulación coronaria es insuficiente.

Mecanismos y causas generales

Los mecanismos que dan lugar a la aparición de insuficiencia coronaria son de dos tipos no excluyentes: una disminución del aporte de oxígeno por el sistema coronario y un aumento del consumo por el miocardio (fig. 30-1). Ambos grupos de factores se combinan en los diferentes síndromes de isquemia coronaria.

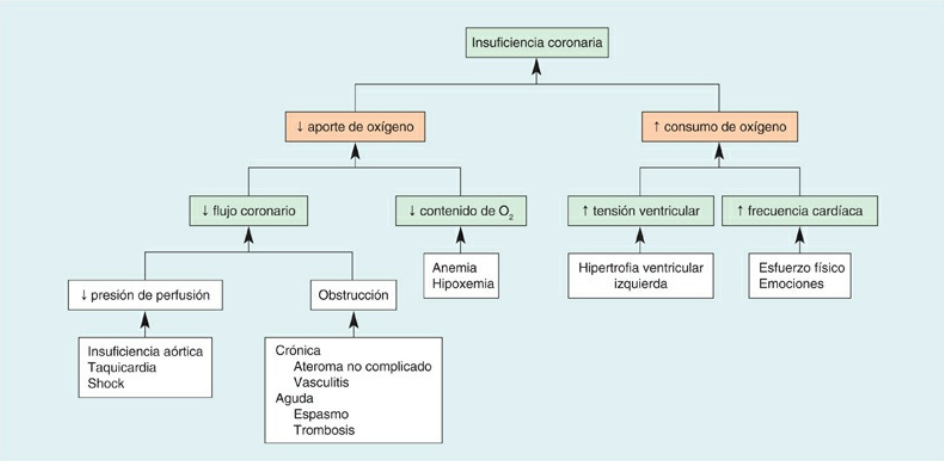


FIGURA 30-1 Patogenia general de la insuficiencia coronaria.

Disminución del aporte de oxígeno

Puede corresponder a una disminución del flujo coronario o a un descenso del contenido arterial de oxígeno. A su vez, la disminución del flujo coronario puede deberse a un descenso en la presión de perfusión coronaria o a una obstrucción del calibre arterial.

La *disminución de la perfusión coronaria* aparece característicamente en la insuficiencia aórtica, al disminuir la presión aórtica en la diástole; en la taquicardia, al disminuir el tiempo diastólico y, de forma general, en la insuficiencia circulatoria aguda (shock) (v. cap. 32).

La *obstrucción coronaria* es uno de los principales mecanismos de insuficiencia coronaria. La obstrucción puede ser *crónica*, cuya lesión más

frecuente es la aterosclerosis y, más rara vez, la inflamación arterial (vasculitis), o *aguda,* cuyos mecanismos más frecuentes son el espasmo coronario y la trombosis sobre una placa de ateroma. La presencia de *aterosclerosis* (v. cap. 29) ocasiona una obstrucción variable de la luz. En general, la obstrucción puede ser compensada por dos mecanismos: la autorregulación y el desarrollo de circulación colateral. No obstante, cuando la obstrucción supera el 80%, la reserva coronaria se agota y aparecen manifestaciones clínicas. Además de la aterosclerosis, dos mecanismos agudos de obstrucción importantes son el espasmo coronario y la trombosis. El *espasmo coronario* da lugar a una obstrucción reversible, puesto que consiste en la contracción pasajera de las fibras musculares de la pared arterial. El espasmo coronario puede aparecer en coronarias aparentemente normales y también en las que exhiben lesiones ateroscleróticas si son excéntricas (y, por lo tanto, respetan zonas de la pared que pueden contraerse). En algunos casos el mecanismo del espasmo es evidente (p. ej., el consumo de cocaína), aunque en la mayor parte de los casos es mal conocido. Es probable que en la mayoría de los casos de espasmo coronario intervengan agentes vasoconstrictores (p. ej., serotonina y tromboxano liberados por las plaquetas o neurotransmisores como acetilcolina) y/o la disfunción del endotelio, que lo incapacita para sintetizar óxido nítrico. Un mecanismo fundamental en el desencadenamiento de síndromes coronarios agudos es la complicación (en forma de *trombosis*) de una placa de ateroma.

Finalmente, el aporte de oxígeno puede ser insuficiente por una *disminución del contenido arterial de oxígeno* (p. ej., en la anemia o la hipoxemia) (v. cap. 20).

Aumento de las necesidades de oxígeno

Aparecen cuando aumenta la tensión del ventrículo izquierdo (p. ej., en las valvulopatías aórticas o en la insuficiencia mitral) o cuando aumenta la frecuencia cardíaca (p. ej., esfuerzos, emociones).

Consecuencias generales

Entre las consecuencias de la hipoxia isquémica del miocardio, se incluyen múltiples cambios bioquímicos que dan lugar a repercusiones eléctricas, mecánicas y tróficas.

Cambios bioquímicos

Las alteraciones bioquímicas desencadenadas por la hipoxia miocárdica dependen de forma importante de la duración de la hipoxia y, lógicamente, serán más graves cuanto mayor tiempo permanezca hipóxico el miocardio. En general, los principales cambios son los siguientes (fig. 30-2):

- El miocardio hipóxico consume sus reservas energéticas (ATP y fosfocreatina), por lo que disminuye la concentración de ATP y

aumenta, lógicamente, la concentración de fosfato. El aumento de la concentración de fosfato intracelular estimula la glucólisis anaerobia, como método para obtener energía, generando ácido láctico, eliminando el glucógeno de reserva y obteniendo un escaso rendimiento energético. También se altera el metabolismo de otros principios inmediatos, disminuyendo la β-oxidación de las grasas (se acumulan triglicéridos) y la síntesis proteica (se acumula alanina no utilizada). Por otro lado, el descenso de ATP altera la función de varias bombas celulares (p. ej., la bomba Na^+-K^+-ATPasa).

- Se produce una alteración en la distribución de iones. De este modo, aumenta el potasio extracelular, ya que, por un lado, disminuye la actividad Na^+-K^+-ATPasa y, por otro, se activa un canal del potasio específico (I_{ATP}) que se abre en respuesta a los niveles bajos de ATP, con lo que sale potasio de las células. Además, se produce un aumento de calcio intracelular, ya que, por un lado, no entra en el retículo sarcoplásmico (bloqueo Ca^{2+}-ATPasa) y, por otro, al reducirse la bomba Na^+-K^+-ATPasa aumenta la concentración de sodio, que se intercambia con calcio gracias al intercambiador Na^+-Ca^{2+}. El aumento de calcio libre activa varias enzimas (fosfolipasas, proteasas) que ocasionan necrosis celular.

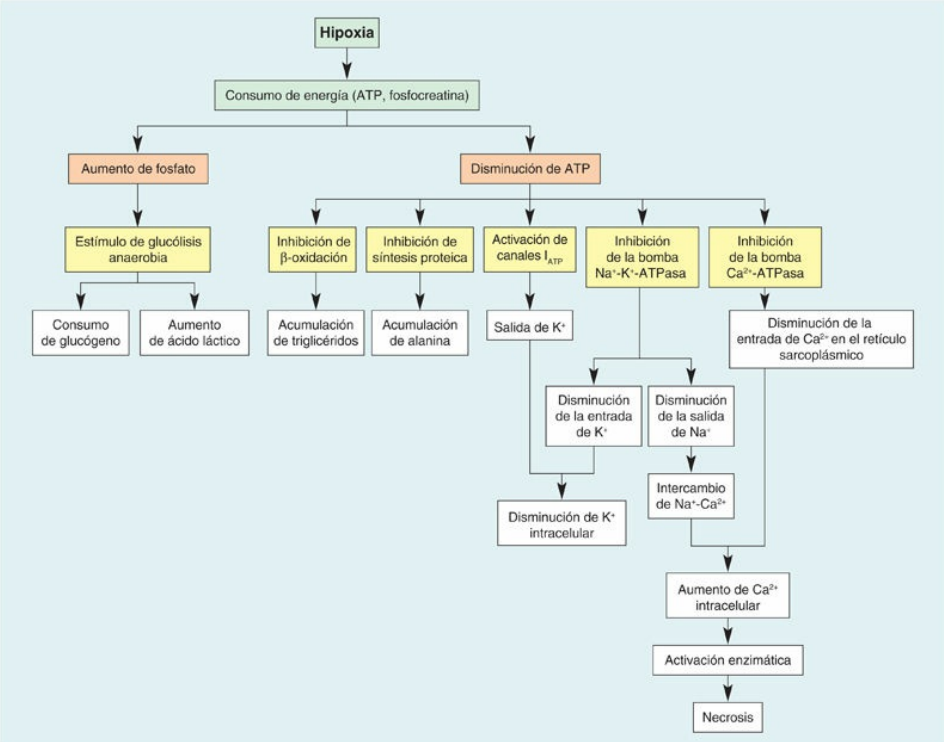


FIGURA 30-2 Consecuencias bioquímicas de la isquemia miocárdica.

Los trastornos bioquímicos son los responsables del dolor, desencadenado por metabolitos estimulantes de las terminaciones nerviosas, y también de las

alteraciones electrofisiológicas, mecánicas y tróficas que serán indicadas a continuación.

Repercusión eléctrica

Durante la isquemia miocárdica se modifica la actividad eléctrica cardíaca por dos mecanismos diferentes: *a)* las alteraciones en las características electrolíticas descritas en el párrafo anterior, y *b)* el aumento del tono simpático como respuesta al estrés.

Las consecuencias de estos fenómenos son de dos tipos. Por un lado, son la base de las alteraciones electrocardiográficas características de la isquemia miocárdica descritas con anterioridad y, por otro, promueven el desarrollo de arritmias, tanto durante la fase aguda de isquemia como posteriormente. Los tres mecanismos fundamentales productores de arritmias en el contexto de la isquemia coronaria son: *a)* la despolarización espontánea (por la pérdida de K^+ y aumento de Ca^{2+}) y, por lo tanto, el desarrollo de *focos ectópicos* por automatismo anormal; *b)* la presencia de *fenómenos de posdespolarización*, y *c) fenómenos de reingreso* porque la diversidad de las características de los potenciales de acción de las fibras dentro del área isquémica y de esta respecto al tejido miocárdico circundante bien perfundido justifica una heterogeneidad de la velocidad de conducción y de la duración de los períodos refractarios (v. cap. 28).

Repercusión mecánica

La repercusión de la isquemia sobre las propiedades mecánicas del miocardio depende de su rapidez de instauración y de su duración (fig. 30-3). Así, la isquemia aguda con una duración breve (< 2 min) no ocasiona problemas mecánicos importantes, y la función se recupera rápidamente. No obstante, si la isquemia aguda se prolonga más tiempo (2-20 min) y se recupera con posterioridad, la función mecánica del miocardio se altera durante días e incluso semanas. Este fenómeno se ha denominado aturdimiento *(stunning).*

El fenómeno del aturdimiento miocárdico se ha atribuido a diferentes factores, como la disminución de la neosíntesis de proteínas dañadas durante la isquemia, la lesión de estructuras celulares por los radicales libres de oxígeno generados en la reoxigenación o las alteraciones en el manejo del calcio intracelular. Una forma peculiar de *stunning* tiene lugar en la miocardiopatía apical de estrés (denominada de *takotsubo* por la morfología cardíaca, que recuerda al instrumento japonés de ese nombre empleado para capturar pulpos) inducida por la descarga adrenérgica.

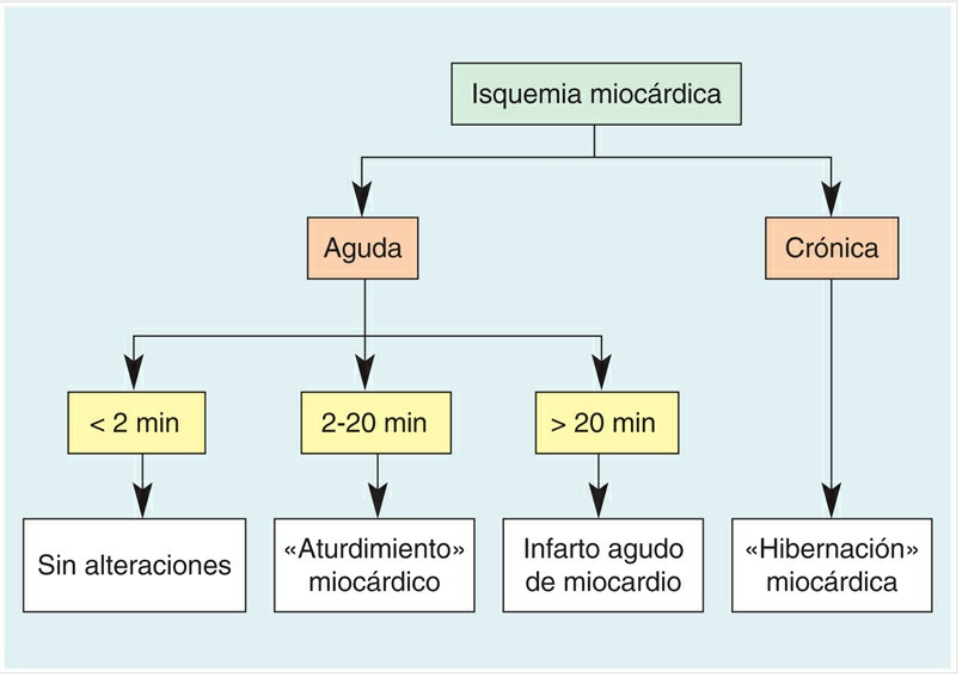


FIGURA 30-3 Consecuencias mecánicas de la isquemia miocárdica.

Finalmente, una isquemia aguda prolongada (> 20 min), en ausencia de colaterales, da lugar a necrosis de las fibras miocárdicas (infarto agudo de miocardio). Casi inmediatamente comienza la reparación de la lesión, se desencadena una respuesta inflamatoria convencional (v. cap. 10) y la zona necrosada es infiltrada por leucocitos polimorfonucleares neutrófilos en la primera semana y macrófagos en la segunda semana; finalmente, aparecen fenómenos de remodelado, que serán descritos con mayor detalle en el capítulo 33. No obstante, debemos indicar en este apartado una complicación del infarto agudo de miocardio: los aneurismas ventriculares (dilataciones de la pared) que aparecen cuando la cicatriz que reemplaza el miocardio necrosado se distiende por la presión intracavitaria.

En estas condiciones de isquemia aguda se produce una disfunción mecánica que afecta tanto a la contractilidad (afectación sistólica) como a la distensibilidad (afectación diastólica). El fallo de la contractilidad significa que la zona afectada es acinética, o discinética, lo que es aún más desfavorable, pues significa que se expande durante la sístole y consume parte de la energía generada por el resto del miocardio normal. La disminución de la distensibilidad contribuye a la disminución del gasto cardíaco por reducir la repleción ventricular. En el contexto de un infarto agudo de miocardio, estas alteraciones mecánicas pueden llevar a la aparición de insuficiencia circulatoria (shock o insuficiencia cardíaca congestiva).

La disminución crónica del flujo coronario también ocasiona alteraciones mecánicas ventriculares reversibles que reciben la denominación de hibernación miocárdica. En esta circunstancia, las células miocárdicas deprimen su consumo energético, evitando la muerte celular. Si se restaura el flujo, el miocardio hibernado recupera lentamente la función sistólica.

Repercusión sobre el trofismo miocárdico

La necrosis que tiene lugar en el infarto de miocardio da lugar a varias consecuencias: *a)* una zona eléctricamente muda, que tiene su expresión electrocardiográfica; *b)* la liberación de componentes intracelulares; *c)* la alteración de la función ventricular, y *d)* las complicaciones mecánicas; de estas, las más características son la disfunción y la rotura de los músculos papilares (que ocasiona insuficiencia mitral) y la perforación tanto del tabique interventricular como de la pared ventricular.

Síndromes de insuficiencia coronaria

Tipos

Dependiendo de la presencia de manifestaciones clínicas o no y del carácter evolutivo, la insuficiencia coronaria puede clasificarse en varios tipos: *a)* isquemia silente; *b)* síndromes coronarios crónicos (angina estable); *c)* síndromes coronarios agudos (infarto de miocardio transmural, infarto de miocardio sin onda Q y angina inestable), y *d)* muerte súbita. En las figuras 30-4 y 30-5 y en la tabla 30-2 se indican las diferencias patogénicas y clínicas en los principales síndromes.

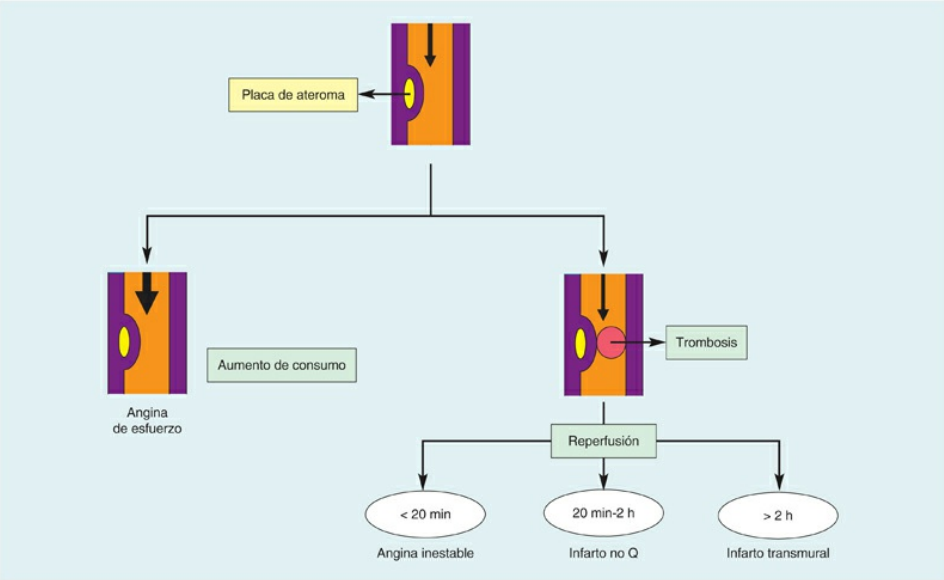


FIGURA 30-4 Mecanismos patogénicos de los principales síndromes de insuficiencia coronaria.

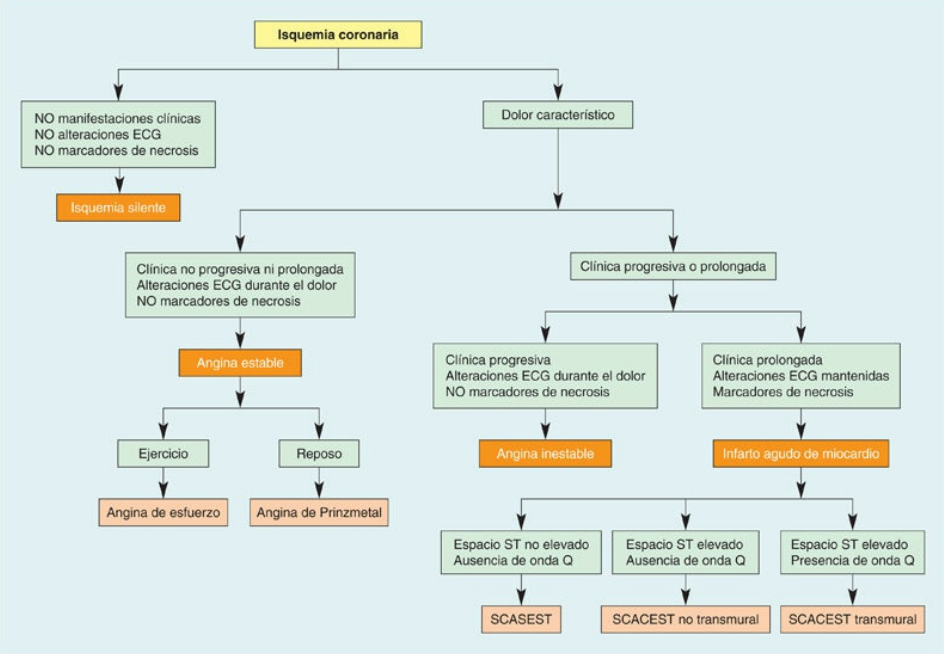


FIGURA 30-5 Diferencias entre los síndromes de isquemia coronaria.

Tabla 30-2

Diferencias entre los principales síndromes de insuficiencia coronaria

	Angina de esfuerzo	Angina inestable	Infarto no Q	Infarto transmural
ECG				
• Onda Q patológica	No	No	No	Sí
• Alteración del espacio ST	Descenso (en caso de dolor)	Descenso (en caso de dolor)	Descenso o elevación (persistente)	Elevación (persistente)
• Alteración de la onda T*	Sí (en caso de dolor)	Sí (en caso de dolor)	Sí (persistente)	Sí (persistente)
Marcadores de necrosis	No	No	Sí	Sí

* Incluye inversión de la onda T y ondas T picudas.

Isquemia silente

Se denomina isquemia silente a aquella situación en la que puede demostrarse por exámenes complementarios la presencia de isquemia miocárdica, pero no existen manifestaciones clínicas.

Mecanismos y causas

Habitualmente se debe a aterosclerosis coronaria. En esta situación se ha descrito un fenómeno denominado *preacondicionamiento,* según el cual el

miocardio que ha sido sometido a breves episodios de isquemia seguidos de reperfusión tolera durante más tiempo la isquemia coronaria.

Las bases bioquímicas del preacondicionamiento se han relacionado, por estudios clínicos y experimentales, con la activación de los receptores de adenosina, que a través de una proteína cinasa C fosforilan y ocasionan la apertura de canales I_{ATP}.

Consecuencias y manifestaciones

Por definición, en la isquemia silente no existe dolor torácico ni otras manifestaciones clínicas de la isquemia.

Algunas pruebas útiles para la detección de isquemia silente son la ergometría (ECG de esfuerzo) y la gammagrafía con ^{201}Tl.

Angina de pecho estable

Es la expresión de la insuficiencia coronaria transitoria que se repite siempre con las mismas características durante 6-8 semanas.

Mecanismos y causas

La forma más frecuente es la angina de esfuerzo, en la que existe una obstrucción fija (habitualmente por aterosclerosis) que se desencadena por un aumento de los requerimientos miocárdicos o por una disminución del contenido arterial de oxígeno.

Otras formas menos frecuentes son la angina «variante» o de Prinzmetal, que se debe a la aparición de un espasmo coronario sobre arterias normales o con una pequeña placa de ateroma (que puede ser reproducido mediante la administración de ergonovina o acetilcolina), y el síndrome cardíaco X (no debe confundirse con el síndrome metabólico X), en el que no se desencadena espasmo utilizando estos fármacos.

Consecuencias y manifestaciones

Los dos datos que caracterizan a la angina estable son el dolor y un trazado electrocardiográfico anormal.

Dolor. Las características generales y su mecanismo de producción han sido descritos en el capítulo 25. La característica peculiar de la angina de esfuerzo es que aparece en forma de paroxismos de corta duración (unos segundos o minutos) desencadenados por diversas circunstancias que, como el ejercicio físico, las emociones o las digestiones laboriosas, sobrecargan el miocardio. Este dolor se alivia con el reposo al que se somete el paciente espontáneamente (que obviamente descarga el corazón) y con fármacos vasodilatadores, que al reducir la poscarga también disminuyen el consumo de oxígeno por el miocardio.

En la angina «variante» o de Prinzmetal, el dolor aparece en reposo, sin relación con el aumento de requerimientos metabólicos.

ECG. Solo es patológico durante las crisis (o en las pruebas de esfuerzo) y

se caracteriza por un descenso del segmento ST en la angina de esfuerzo y por un ascenso del mismo segmento en la forma de Prinzmetal.

El ascenso del segmento ST en la angina «variante» se cree que es atribuible a que, al ser la isquemia transmural, está afectada la región subepicárdica, como en el infarto.

Angina inestable/infarto agudo de miocardio

La ***angina inestable*** es un síndrome heterogéneo caracterizado por isquemia coronaria transitoria *sin necrosis*, de curso progresivo e imprevisible. El ***infarto agudo de miocardio*** es la expresión de la insuficiencia coronaria total que persiste más de 20 min ocasionando *necrosis* miocárdica. Si la reperfusión tiene lugar después de 2 h, el infarto afecta a todo el grosor de la pared ventricular (infarto transmural), mientras que, si la reperfusión se establece antes, se produce infarto de la zona subendocárdica (infarto no transmural o sin onda Q).

La reperfusión miocárdica es un «arma de doble filo» en la patogenia del infarto agudo de miocardio. Por un lado, disminuye la intensidad de la necrosis con respecto a situaciones en las que no tiene lugar este mecanismo. Sin embargo, la generación de radicales libres y otros mediadores ocasiona una mayor lesión que si este fenómeno no tuviera lugar, lo que se pone en evidencia en estudios de cardioprotección (v. fig. e30-1).

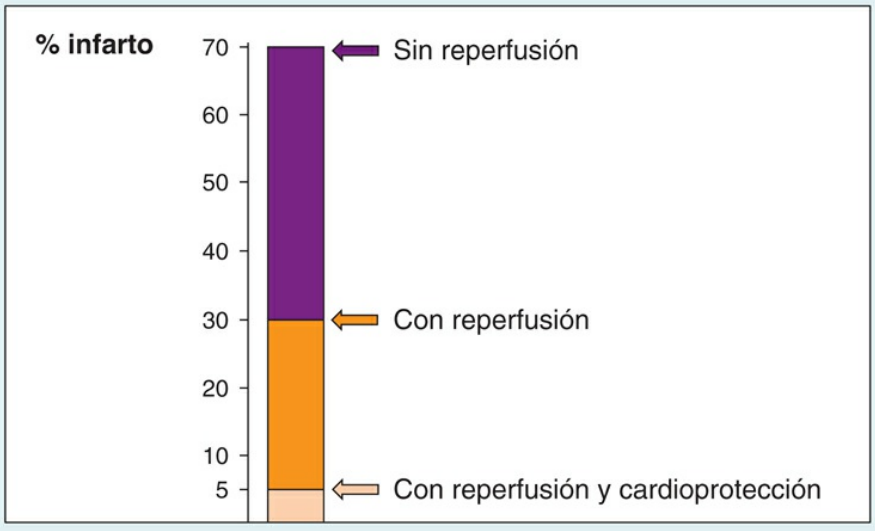


FIGURA E30-1 Papel de la reperfusión en el tamaño del infarto.

Mecanismos y causas

Los mecanismos que desencadenan una angina inestable o un infarto agudo de miocardio son similares y consisten principalmente en la aparición de un trombo sobre una placa de ateroma, aunque difieren en su duración. Los tres mecanismos principales son la fisura de la placa en el contexto de inflamación sistémica, la fisura sin inflamación sistémica y la erosión sin fisuras (v. fig. e30-2).

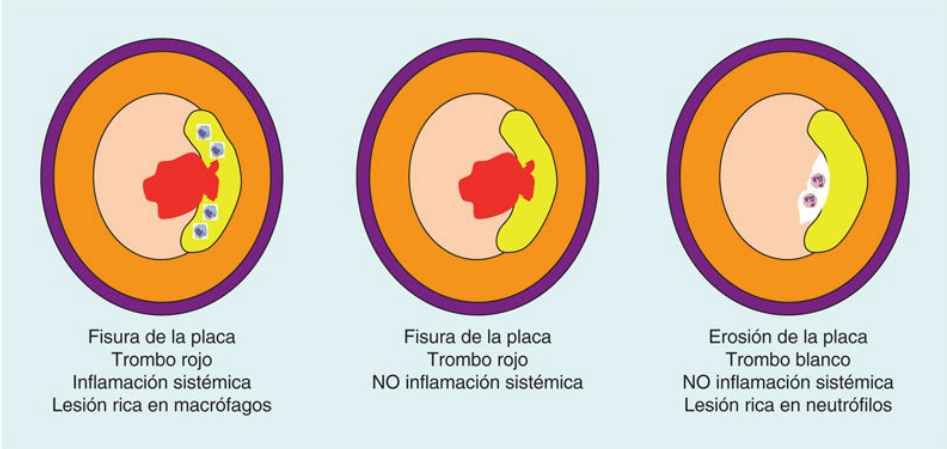


FIGURA E30-2 Mecanismos de trombosis sobre placas ateromatosas.

La ***fisura*** de la placa de ateroma ***en el contexto de inflamación sistémica*** lleva a la formación de un trombo rojo. Es muy característica la infiltración por macrófagos y linfocitos T que modifican sus características funcionales con respecto a las placas estables (cambio de macrófagos con fenotipo M2, residentes y reparativos a M1, proinflamatorios, y de linfocitos colaboradores Th2 y Treg a Th1).

La patogenia de ***fisura*** de la placa de ateroma ***sin inflamación sistémica*** es menos conocida, habiéndose implicado modificaciones entre el colesterol libre y el esterificado. También dan lugar a un trombo rojo, pero la infiltración linfomonocitaria es escasa.

La ***erosión de la placa sin fisuras*** conduce al desarrollo de un trombo blanco, formado por plaquetas y neutrófilos. El principal mecanismo responsable es la lesión endotelial con apoptosis posterior y reclutamiento neutrofílico.

Consecuencias y manifestaciones

La isquemia miocárdica es responsable de las manifestaciones clínicas en ambos síndromes.

El principal dato en la anamnesis es la presencia de *dolor* (v. cap. 25). En la ***angina inestable,*** es transitorio, aunque aparece en reposo, es de inicio reciente y empeora de forma progresiva. En el ***infarto agudo de miocardio,*** es más persistente (dura más de 20 min) y no se calma ni con el reposo ni con

vasodilatadores, lo que es explicable por haberse establecido la necrosis.

Marcadores de necrosis miocárdica. Por definición no aparecen en la angina inestable, siendo característica en el infarto agudo de miocardio la elevación en el suero de varias proteínas características de los miocitos miocárdicos: enzimas (CK-MB, LDH), mioglobina, troponina T o troponina I. Además, en esta última situación, como consecuencia de la necrosis se desencadena una respuesta inflamatoria, siendo característica la presencia de leucocitosis con neutrofilia, desviación izquierda, aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y de las α-globulinas.

Las *alteraciones electrocardiográficas* en la angina inestable se limitan al segmento ST y la onda T durante el episodio, sin que exista onda Q patológica. Atendiendo a las características electrocardiográficas, los infartos de miocardio se clasifican en dos grupos: *a)* síndrome coronario agudo sin elevación del espacio ST (SCASEST), y *b)* síndrome coronario agudo con elevación del espacio ST (SCACEST). La presencia de afectación transmural se manifiesta por la presencia de una onda Q. En las formas más graves, el trazado electrocardiográfico se caracteriza por estos tres detalles: onda Q ancha y profunda, elevación del segmento ST e inversión de la onda T (fig. 30-6), y, puesto que estos datos aparecen en las derivaciones que recogen los potenciales de la zona infartada, el ECG sirve para la localización de la lesión. La secuencia temporal de alteraciones se indica en la figura e30-3.

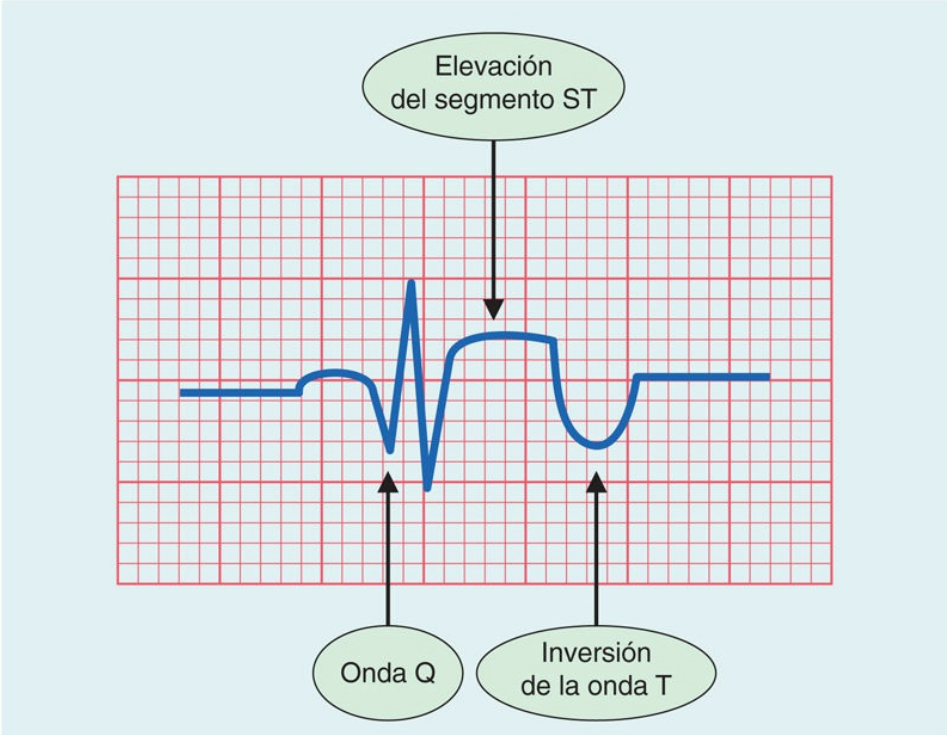


FIGURA 30-6 Datos electrocardiográficos característicos del infarto de miocardio transmural.

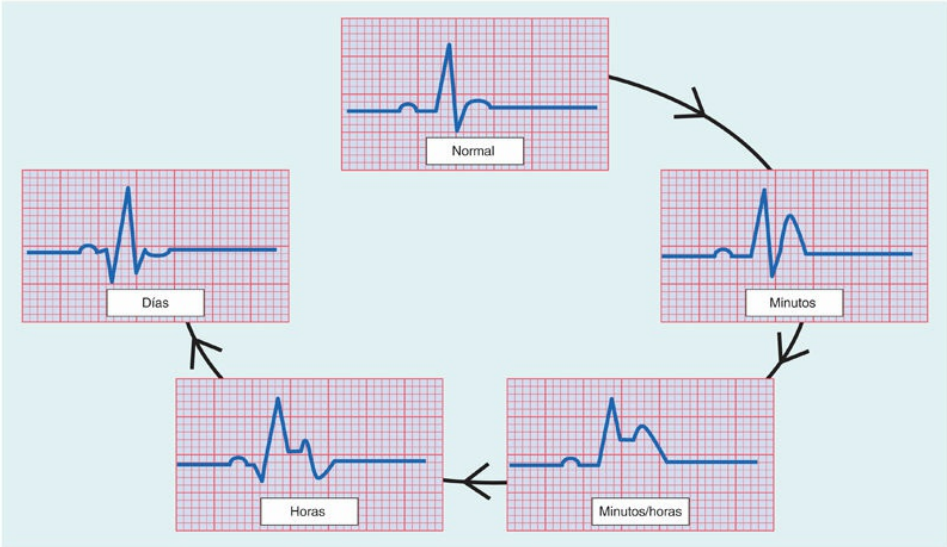


FIGURA E30-3 Evolución del ECG en el infarto de miocardio transmural.

Muerte súbita de origen coronario

Parece seguro que una parte importante de las muertes súbitas son a causa de fibrilación ventricular desencadenada por la insuficiencia coronaria.

Autoevaluación

Preguntas

1. La aparición de una onda Q patológica en el contexto de la insuficiencia coronaria sugiere:
    a) Necrosis transmural
    b) Isquemia subepicárdica
    c) Isquemia subendocárdica
    d) Lesión subepicárdica
    e) Lesión subendocárdica
2. La afectación electrocardiográfica en las derivaciones V_5, V_6, aV_L y DI sugiere una afectación de:
    a) Cara inferior del miocardio
    b) Cara anterior del miocardio
    c) Región septal del miocardio
    d) Región lateral del miocardio
    e) Ventrículo derecho
3. ¿Cuál de las siguientes moléculas es la más útil en el diagnóstico de necrosis miocárdica?
    a) LDH
    b) CK
    c) CK-MB
    d) Mioglobina

e) Troponina I o T

4. El mecanismo principal de la insuficiencia coronaria en la insuficiencia valvular aórtica es:
   a) Obstrucción coronaria
   b) Espasmo coronario
   c) Disminución del contenido arterial de oxígeno
   d) Aumento de tensión del ventrículo izquierdo
   e) Disminución de la presión diastólica aórtica
5. El descenso de ATP secundario a la insuficiencia coronaria:
   a) Aumenta la actividad de los canales del potasio I_{ATP}
   b) Disminuye la actividad Na^+-K^+-ATPasa
   c) Disminuye la actividad Ca^{2+}-ATPasa
   d) Todas las anteriores son correctas
   e) Ninguna de las anteriores es correcta
6. El fenómeno de aturdimiento miocárdico es característico de:
   a) Isquemia breve (< 2 min) sin reperfusión
   b) Isquemia moderada (2-20 min) sin reperfusión
   c) Isquemia moderada (2-20 min) con reperfusión
   d) Isquemia prolongada (> 20 min)
   e) Disminución crónica del flujo coronario
7. El fenómeno de preacondicionamiento es característico de:
   a) Isquemia silente
   b) Angina estable
   c) Infarto agudo de miocardio
   d) Angina inestable
   e) Muerte súbita de origen cardíaco
8. El espasmo coronario es característico de:
   a) Angina estable de esfuerzo
   b) Angina de Prinzmetal
   c) Síndrome cardíaco X
   d) Angina inestable
   e) Infarto agudo de miocardio
9. Las alteraciones de los marcadores inflamatorios aparecen de forma característica en:
   a) Angina de esfuerzo
   b) Angina de Prinzmetal
   c) Angina inestable
   d) Infarto agudo de miocardio
   e) Ninguno de los anteriores
10. ¿Cuál de los siguientes mediadores se relaciona de forma más clara con la miocardiopatía apical de *takotsubo*?
   a) Acetilcolina
   b) Serotonina
   c) Adrenalina
   d) Histamina

e) Ninguno de los anteriores

Respuestas

1. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: en el contexto de la insuficiencia coronaria, la aparición de una onda Q indica el silencio eléctrico de la zona de necrosis. De esta forma, se registran las fuerzas eléctricas del tejido miocárdico intacto situado detrás del necrosado, que se alejan del electrodo explorador.

2. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: el ECG permite no solo documentar los cambios indicados (necrosis, lesión, isquemia), sino también localizar la zona afectada del ventrículo izquierdo. Así, la presencia de alteraciones en DII, DIII y aV_F indica una afectación de la cara inferior; en V_1, V_2, V_3 y V_4, una afectación de la región anteroseptal, mientras que las alteraciones en V_5, V_6, aV_L y DI indican afectación de la cara lateral.

3. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: las *troponinas cardíacas* I y T (cTnI, cTnT) son, en la actualidad, los marcadores más específicos de destrucción de los miocitos; aumentan en el plasma a partir de las 4 h, alcanzando un valor máximo entre 12 y 48 h, y sus concentraciones permanecen aumentadas durante 4-10 días. En la actualidad, se han desarrollado técnicas ultrasensibles para la determinación de estos marcadores que incrementan el valor diagnóstico.

4. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: la disminución de la perfusión coronaria aparece característicamente en la insuficiencia aórtica, al disminuir la presión aórtica en la diástole; en la taquicardia, al disminuir el tiempo diastólico y, de forma general, en la insuficiencia circulatoria aguda (shock).

5. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: en la isquemia coronaria aumenta el potasio extracelular, ya que, por un lado, disminuye la actividad Na^+-K^+-ATPasa y, por otro, se activa un canal de potasio específico (I_{ATP}) que se abre en respuesta a los niveles bajos de ATP, saliendo potasio de las células. Además,

se produce un aumento de calcio intracelular, ya que, por un lado, no entra en el retículo sarcoplásmico (bloqueo Ca^{2+}-ATPasa) y, por otro, al reducirse la bomba Na^{+}-K^{+}-ATPasa aumenta la concentración de sodio.

6. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: la repercusión de la isquemia sobre las propiedades mecánicas del miocardio depende de su rapidez de instauración y de su duración. Así, la isquemia aguda con una duración breve (< 2 min) no ocasiona problemas mecánicos importantes, y la función se recupera rápidamente. No obstante, si la isquemia aguda se prolonga más tiempo (2-20 min) y se recupera con posterioridad, la función mecánica del miocardio se altera durante días e incluso semanas. Este fenómeno se ha denominado aturdimiento *(stunning).*

7. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: se denomina isquemia silente a aquella situación en la que puede demostrarse por exámenes complementarios la presencia de isquemia miocárdica, pero no existen manifestaciones clínicas. En esta situación se ha descrito un fenómeno denominado preacondicionamiento, según el cual el miocardio que ha sido sometido a breves episodios de isquemia seguidos de reperfusión tolera durante más tiempo la isquemia coronaria.

8. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: la forma más frecuente es la angina de esfuerzo, en la que existe una obstrucción fija (habitualmente por aterosclerosis) que se desencadena por un aumento de los requerimientos miocárdicos o por una disminución del contenido arterial de oxígeno.

Otras formas menos frecuentes son la angina «variante» o de Prinzmetal, que se debe a la aparición de un espasmo coronario sobre arterias normales o con una pequeña placa de ateroma (que puede ser reproducido mediante la administración de ergonovina o acetilcolina), y el síndrome cardíaco X (no debe confundirse con el síndrome metabólico X), en el que no se desencadena espasmo utilizando estos fármacos.

9. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: en el infarto agudo de miocardio y como consecuencia de la necrosis, se desencadena una respuesta inflamatoria, siendo característica la presencia de leucocitosis con neutrofilia, desviación

izquierda, aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y de las α-globulinas.

10. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: una forma peculiar de *stunning* tiene lugar en la miocardiopatía apical de estrés (denominada de *takotsubo* por la morfología cardíaca, que recuerda al instrumento japonés de ese nombre empleado para capturar pulpos) inducida por la descarga adrenérgica.

CAPÍTULO 31

Fisiopatología de la presión arterial

Recuerdo fisiológico

Se denomina *presión arterial* a la fuerza que ejerce la sangre contra la pared de las arterias durante su circulación. La presión arterial oscila en la aorta y grandes arterias durante el ciclo cardíaco, y alcanza un valor máximo durante la sístole ventricular (denominado *presión arterial sistólica*) y un mínimo durante la diástole ventricular (conocido como *presión arterial diastólica*). La diferencia entre una y otra se denomina *presión diferencial*. La *presión arterial media* puede calcularse de forma aproximada conociendo los valores de la presión arterial sistólica y diastólica según la siguiente expresión:

$$\text{Presión arterial media} = \text{presión diastólica} + 1/3\,(\text{presión sistólica} - \text{presión diastólica})$$

Determinantes

La presión arterial depende de dos factores: el flujo sanguíneo y las resistencias que se oponen a él, según la siguiente expresión:

$$\text{Presión arterial} = \text{flujo sanguíneo} \times \text{resistencias}$$

Flujo sanguíneo

Equivale al volumen/minuto del ventrículo izquierdo, o gasto cardíaco, sobre el que, como es sabido, influyen estos cuatro factores: *a)* precarga; *b)* contractilidad; *c)* frecuencia cardíaca, y *d)* poscarga. Los tres primeros factores aumentan el flujo, mientras que el último lo disminuye.

Resistencias

El sistema arterial está formado por dos componentes diferentes, las arterias y las arteriolas, cuya participación en la presión arterial es diferente.

Las *grandes arterias,* además del músculo liso, poseen abundantes fibras elásticas y tejido colágeno. Estas arterias no participan de forma importante en la resistencia, pero ejercen un papel esencial en la presión arterial. Así, cuando reciben el impacto de la sangre expulsada por el ventrículo izquierdo,

estas arterias se dilatan para acogerla, almacenando una energía potencial que se hace efectiva durante la diástole para impulsar la sangre hacia delante. Las arterias elásticas, de esta forma, amortiguan la oleada sistólica y permiten que el flujo sea continuo (de lo contrario, el flujo sería intermitente, ya que esa es la forma en la que el corazón inyecta sangre en las arterias).

Las *arteriolas* son las que realmente oponen la dificultad para la circulación de la sangre. Los cambios de su calibre son importantes, ya que, según la ley de Poiseuille, las resistencias son inversamente proporcionales al radio elevado a la cuarta potencia. El diámetro de la luz de las arteriolas va a depender de los posibles cambios estructurales de su pared, así como de agentes sistémicos (nerviosos y humorales) y locales. El principal *factor nervioso* que modula el tono vascular es el sistema simpático, que a través de los receptores α ejerce una acción constrictora y a través de los receptores β ejerce una acción vasodilatadora. El sistema parasimpático (con acción vasodilatadora) únicamente inerva los vasos coronarios, cerebrales y de los genitales externos. Los *agentes humorales* más significativos son las catecolaminas, que actúan como el sistema nervioso simpático, y la angiotensina II y la hormona antidiurética (vasopresina [ADH]), que son vasoconstrictoras. Los *agentes locales* son de tres tipos: *a)* metabolitos celulares como la adenosina, las cininas y las prostaglandinas que, en conjunto, son vasodilatadores; *b)* productos de las células endoteliales como el óxido nítrico, que es vasodilatador, y la endotelina 1, que es vasoconstrictora (v. cap. 30), y *c)* la angiotensina local.

No todos los lechos vasculares tienen una regulación del flujo similar, en algunos son más importantes los factores neurohumorales y en otros los factores locales (fig. 31-1). Así, en el miocardio, el cerebro y el músculo esquelético, el tono arteriolar es elevado y el flujo normal es bajo con respecto al máximo posible. En estos lechos vasculares, la actividad simpática modifica poco el flujo, mientras que el aumento de la actividad metabólica consigue grandes aumentos. Por el contrario, en el riñón, la piel y los órganos abdominales (hígado, páncreas, bazo, tubo digestivo), el flujo basal es elevado y las modificaciones metabólicas no influyen de forma sustancial. Sin embargo, en estos lechos la modificación del tono simpático modifica el flujo de forma notable.

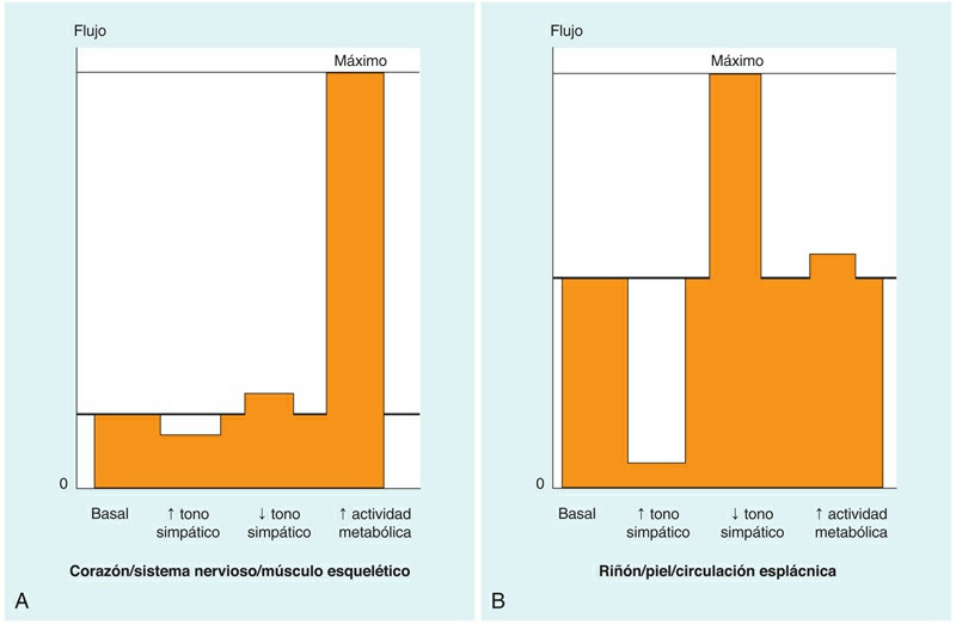


FIGURA 31-1 Regulación del flujo en diferentes lechos vasculares.

Control

El control de la presión arterial tiene dos componentes principales: *a)* un control rápido, que depende del sistema nervioso autónomo, y *b)* un control lento, que depende básicamente del riñón. Existen, además, otros componentes locales, como la variación del calibre arteriolar en respuesta al flujo (efecto Schretzenmayr) y a la distensión (efecto Bayliss), o el intercambio de líquidos entre el espacio intravascular y el intersticial.

Control rápido

Se basa en la presencia de un centro regulador, al que llegan aferencias desde diferentes receptores y del que parten sistemas eferentes hacia los vasos y el corazón (fig. 31-2).

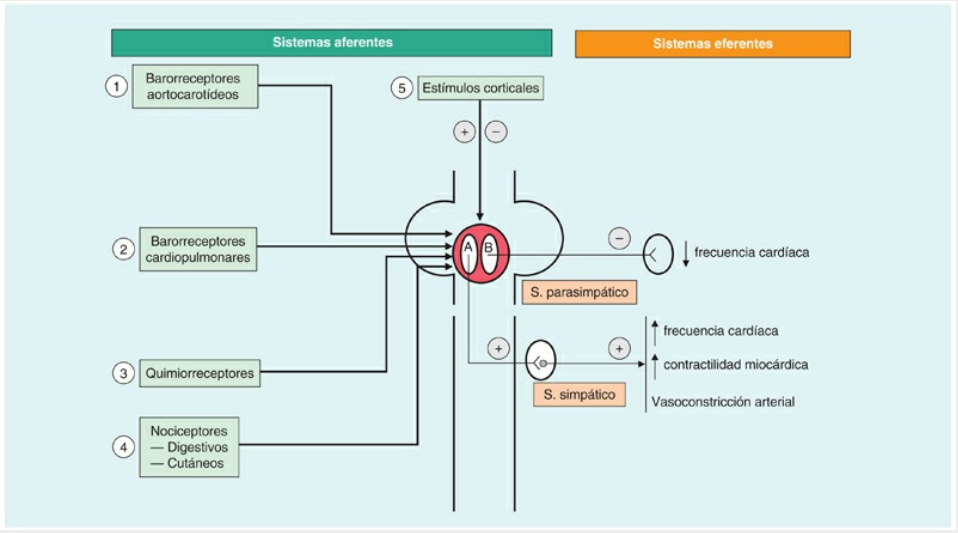


FIGURA 31-2 Control rápido de la presión arterial. *A* y *B* corresponden a zonas presoras y depresoras, respectivamente, del centro cardiocirculatorio.

El *centro cardiocirculatorio* es una región de la formación reticular centroencefálica, situada en la zona baja de la protuberancia y en el bulbo. Está compuesto por dos grupos neuronales: el centro presor, localizado en la región lateral, y el centro depresor, localizado en la zona medial. Los diferentes impulsos acceden a este centro.

Los *sistemas aferentes* son diversos. Sin lugar a dudas, el más importante es el procedente de *barorreceptores situados en la raíz de la aorta y en la bifurcación carotídea.* Estos barorreceptores responden tanto a variaciones de la presión arterial media como a modificaciones de la presión diferencial, descargando en el rango de presiones de 40 a 180 mmHg. El reflejo barorreceptor es útil en el control rápido de la presión arterial, pero se produce una adaptación en situaciones crónicas. Los estímulos procedentes de los barorreceptores carotídeos viajan a través del nervio de Hering hasta el nervio glosofaríngeo, mientras que los procedentes de barorreceptores aórticos viajan a través del vago y acceden al tronco del encéfalo.

El segundo tipo de sistemas aferentes procede de *barorreceptores localizados en aurículas, ventrículos, coronarias y pulmones,* denominados de forma genérica receptores cardiopulmonares. Estos receptores son responsables del descenso de la actividad simpática cuando aumenta la presión venosa y del reflejo de Bezold-Jarisch (bradicardia e hipotensión) que tiene lugar cuando se produce un estímulo intenso (isquemia) en la pared posterior del ventrículo izquierdo.

En tercer lugar, existen varios tipos de *quimiorreceptores* localizados en los grandes vasos y en el sistema nervioso central, responsables de la respuesta hipertensiva a la isquemia del sistema nervioso central y del reflejo de Cushing (bradicardia e hipertensión arterial en respuesta a la hipertensión intracraneal).

En cuarto lugar, la estimulación dolorosa a través de *nociceptores* desencadena diferentes respuestas. Si el estímulo es cutáneo, la respuesta habitualmente es presora, mientras que el dolor visceral desencadena hipotensión.

Finalmente, los *estímulos corticales* (emociones, estrés), de acuerdo con su intensidad, pueden dar lugar a aumento o disminución de la presión arterial.

Los *sistemas eferentes* son el simpático y el parasimpático. Los efectos del sistema simpático son múltiples: aumentan la frecuencia cardíaca, la contractilidad cardíaca y las resistencias periféricas y, por lo tanto, la presión arterial. Por el contrario, la estimulación parasimpática disminuye la presión arterial.

De esta forma, el centro cardiocirculatorio recibe una información múltiple, e integrando estos estímulos genera las respuestas efectoras apropiadas para mantener la presión arterial adecuada a cada momento. Si conviene que aumente la presión arterial, se eleva el tono del sistema simpático (y con él la secreción de catecolaminas) y se reduce el del parasimpático, de tal forma que se incrementan la frecuencia cardíaca y la contractilidad del miocardio, y se constriñen las arteriolas; por el contrario, si interesa que baje, se invierte la situación.

Control lento

El riñón interviene en el control de la presión arterial de dos formas: *a)* modificando la volemia, y *b)* variando la producción de sustancias presoras (v. cap. 45), que es uno de los factores de los que depende la precarga y, por lo tanto, el gasto cardíaco. Así, por ejemplo, en situaciones en las que disminuye la presión arterial se ponen en marcha una serie de mecanismos que recordamos en la figura 31-3.

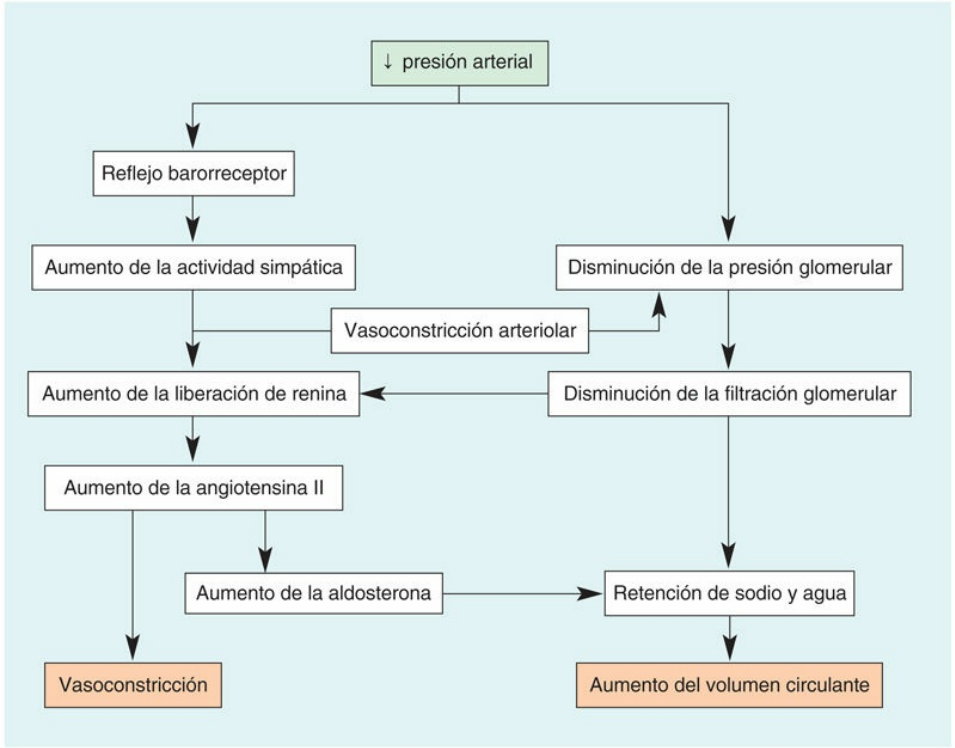


FIGURA 31-3 Control lento de la presión arterial.

Exploración

La presión arterial puede obtenerse por métodos indirectos o directos. Los *métodos indirectos*, que son los más habituales, se basan en la detección del flujo arterial al ser comprimido mecánicamente.

Para ello, en un primer momento se hincha un manguito de presión hasta superar la teórica presión arterial sistólica (v. fig. e31-1). En estas condiciones (es decir, cuando la presión externa supera la presión arterial sistólica), no se detecta flujo. Al disminuir la compresión, aparece un flujo turbulento cuando se igualan la presión externa y la presión arterial sistólica, que desaparece cuando aquella es menor que esta. La detección del flujo debe realizarse por palpación arterial y por auscultación. La palpación permite la detección de la presión arterial sistólica, pero es un método inadecuado en la medida de la presión arterial diastólica (v. fig. e31-1). La auscultación permite la detección de los ruidos de Korotkov (de I a V); el inicio de la fase I corresponde a la presión arterial sistólica y el final de la fase V a la presión arterial diastólica. Existe una fase de silencio auscultatorio (*gap* auscultatorio), durante la cual los ruidos de Korotkov desaparecen, que puede ocasionar falsas determinaciones (sobre todo en hipertensos), por lo que en la toma de la presión es preciso emplear complementariamente la palpación y la auscultación.

Los *métodos directos* consisten en la introducción de un catéter en una arteria periférica conectado a un transductor de presión.

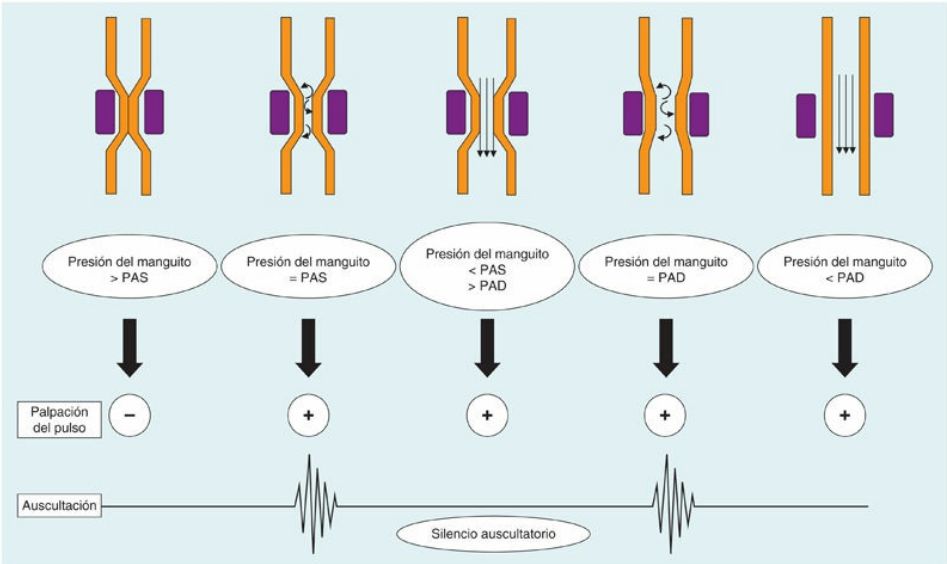


FIGURA E31-1 Medida de la presión arterial y «silencio auscultatorio». *PAD*, presión arterial diastólica; *PAS*, presión arterial sistólica.

Síndromes

La presión arterial se puede desviar de la normalidad por exceso (hipertensión arterial) o por defecto (hipotensión arterial).

Esta nomenclatura (hipertensión/hipotensión) es la adoptada de forma universal, aunque conceptualmente es errónea, ya que la *tensión arterial* que es la presión que los vasos sanguíneos ejercen sobre la sangre circulante.

Hipertensión arterial

Por convención, se define hipertensión arterial cuando se encuentran de forma mantenida valores sistólicos iguales o mayores a los normales (tabla 31-1).

Es preciso señalar que en la definición de hipertensión arterial se incluye de forma explícita el carácter mantenido de la elevación. Por ello, para considerar a un determinado paciente como hipertenso, es preciso realizar al menos tres determinaciones diferentes, en al menos 2 días diferentes, a la misma hora (la presión arterial sigue un ritmo nictameral), en ambos brazos con una técnica adecuada. Por otro lado, además de la toma de presión arterial durante el acto médico, existen evidencias que sugieren que son medidas más adecuadas la determinación de esta magnitud en el domicilio y, sobre todo, la monitorización ambulatoria (MAPA) continua durante 24 h. Estas técnicas permiten excluir la denominada hipertensión de bata blanca e identificar formas enmascaradas (p. ej., nocturnas), no detectadas en la determinación habitual.

Tabla 31-1

Definición y clasificación de los niveles de presión arterial

Categoría	Presión arterial sistólica (mmHg)		Presión arterial diastólica (mmHg)
Óptima	< 120	y	< 80
Prehipertensión	120-139	y	80-89
Hipertensión:			
• Determinación clínica	≥ 140	o	≥ 90
• Determinación domiciliaria	> 135	o	≥ 85
• Monitorización ambulatoria	> 130	o	≥ 80

Mecanismos

La hipertensión arterial, considerada como un trastorno de la regulación de la presión arterial, refleja un aumento del gasto cardíaco, de las resistencias periféricas o de ambos. Teniendo en cuenta que la presión arterial oscila a lo largo del ciclo cardíaco, es necesario conocer cuáles son los factores que influyen sobre la presión arterial sistólica y sobre la diastólica. La *presión arterial sistólica,* índice de la repleción arterial al final de la sístole ventricular, depende del volumen/latido del ventrículo izquierdo y de la capacidad de dilatación (distensibilidad) de las grandes arterias elásticas. La *presión arterial diastólica* es expresión de la cantidad de sangre que permanece en las arterias al final de cada ciclo y, por lo tanto, variará en función de la repleción sistólica y de la facilidad o la dificultad para el vaciamiento a través de las arteriolas o, lo que es lo mismo, de las resistencias periféricas.

Por consiguiente, los mecanismos responsables de la hipertensión arterial pueden ser los que se exponen a continuación.

Aumento aislado del volumen/latido

En esta situación, al recibir las arterias en cada sístole un volumen de sangre superior al normal que hace aumentar la repleción de las arterias, se eleva la presión arterial sistólica. Sin embargo, la presión arterial diastólica no se modifica, ya que, lógicamente, un aumento aislado del volumen/latido sin aumento del gasto cardíaco se debe a que la frecuencia cardíaca es baja y, por lo tanto, al estar alargada la diástole da tiempo a que se vacíe el árbol arterial.

Disminución de la elasticidad de las grandes arterias

Esta circunstancia condiciona una disminución de la capacidad de estos vasos para amortiguar los efectos de la entrada de sangre durante la sístole y, por ello, la consecuencia también es la elevación aislada de la presión arterial sistólica.

Aumento del gasto cardíaco

La hipertensión por aumento del gasto cardíaco, o hipertensión de volumen, es sistólica y diastólica. Así, el aumento del gasto significa elevación del volumen/latido con frecuencia cardíaca normal o alta. Por el aumento del volumen/minuto se elevará la presión arterial sistólica y, ya que durante la diástole normal o corta las arteriolas tienen un flujo supranormal, las resistencias son relativamente altas, lo que da lugar a que se eleve la presión arterial diastólica.

Aumento de las resistencias periféricas

En este caso, la hipertensión también es sistólica y diastólica, ya que la dificultad para el vaciamiento aumenta la repleción de las arterias durante las dos fases del ciclo cardíaco.

Clasificación

Los diferentes tipos de hipertensión arterial se clasifican en dos grupos.

Hipertensión sistólica aislada

La hipertensión sistólica con diastólica normal o baja (con aumento, lógicamente, de la presión diferencial) se observa en varias situaciones: *a)* en las *bradicardias intensas,* porque aumenta el volumen/latido sin que lo haga el gasto cardíaco; *b)* en la *arteriosclerosis,* porque las arterias no son distensibles (esta es la causa de la hipertensión sistólica de los ancianos); *c)* en el *síndrome anémico* (v. cap. 52) y en el *hipertiroidismo* (v. cap. 58), en los que se eleva la presión arterial sistólica por aumento del gasto cardíaco, aunque disminuye la diastólica debido a la acumulación de metabolitos; *d)* en la *insuficiencia aórtica,* en la que el volumen/latido está elevado por la dilatación ventricular, por lo que aumenta la presión arterial sistólica, pero disminuye la diastólica (por el reflujo de sangre al ventrículo izquierdo), y *e)* en las *fístulas arteriovenosas,* pues al aumentar el flujo (al pasar directamente la sangre del sistema arterial al venoso) aumenta la presión arterial sistólica; pero, como parte de la sangre «escapa» del sistema arterial, disminuye la presión arterial diastólica.

Hipertensión sistólica y diastólica

En general, cuando se considera que un paciente presenta hipertensión arterial, sin otros adjetivos, se refiere a esta situación. En teoría, las diferentes formas de esta enfermedad pueden deberse inicialmente a un aumento del gasto cardíaco o a un aumento de las resistencias. Sin embargo, a largo plazo, todas las formas de hipertensión arterial comportan un aumento de resistencias. Este fenómeno se debe inicialmente al efecto Bayliss, es decir, a la vasoconstricción arteriolar al ser sometido a un flujo elevado. Si persiste la hipertensión, se produce un cambio en la estructura de su pared (remodelado), que aumenta de grosor y disminuye su luz debido a la hipertrofia de fibras musculares lisas, así como al depósito de colágeno y elementos de la matriz intersticial.

Causas

A partir de la identificación de las causas, la hipertensión arterial mixta (sistólica y diastólica) puede clasificarse en dos tipos.

Hipertensión secundaria

Es responsable de aproximadamente un 5% de los casos totales de hipertensión arterial sistólica y diastólica. Sus principales causas (fig. 31-4) son las alteraciones aórticas (coartación aórtica), neurológicas, las del parénquima renal, las de los vasos renales, y algunos síndromes endocrinos (p. ej., síndrome de Cushing o feocromocitoma).

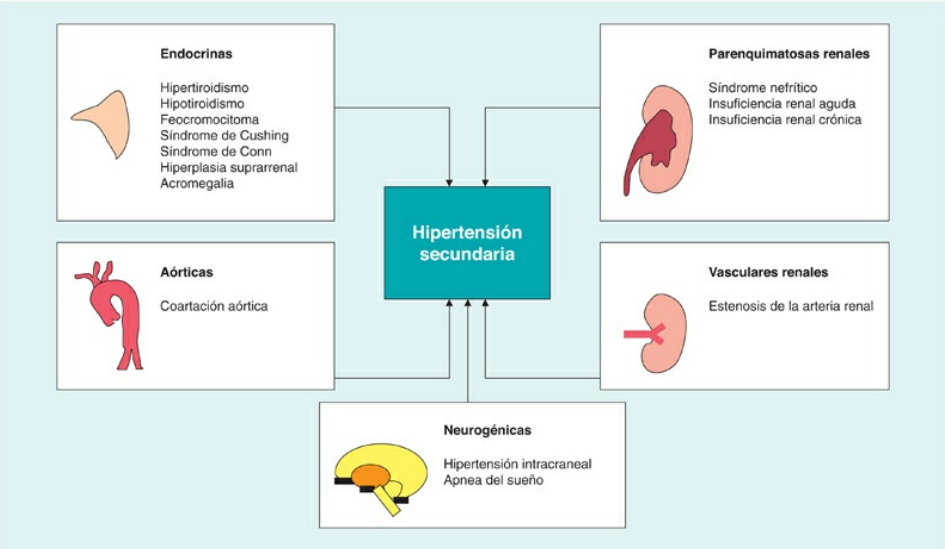


FIGURA 31-4 Causas de hipertensión arterial secundaria.

Los mecanismos patogénicos de la hipertensión en estos síndromes, excepto la coartación de aorta, se estudian en los capítulos correspondientes.

La *coartación aórtica* es una malformación congénita que consiste en la estenosis del istmo de la aorta, generalmente situado detrás del origen de la arteria subclavia. En esta situación, por delante de la obstrucción, el flujo es insuficiente, lo que condiciona un escaso desarrollo muscular, una baja presión arterial y una estimulación del riñón que responde a la disminución de flujo, reteniendo sodio y agua. Sin embargo, en el territorio situado por detrás de la obstrucción (territorio cefálico y extremidades superiores) aumenta el flujo, que no puede vaciarse a través de la zona estenosada. Dos signos clásicos de la coartación aórtica son la *diferencia de presión arterial entre las extremidades superiores y las inferiores* y el aumento de la circulación a través de las arterias costales (en un intento de sobrepasar la obstrucción) que ocasiona *erosiones en las costillas* (dato que puede ser observado en la radiografía simple de tórax).

Hipertensión primaria o esencial

En el 95% de los casos de hipertensión arterial (sistólica o diastólica), no se demuestra una causa evidente que la explique, y se denomina hipertensión primaria o esencial.

Antes de señalar los factores etiopatogénicos implicados, deben realizarse algunas consideraciones generales: *a)* desde el punto de vista hemodinámico, es una hipertensión mediada por un aumento de resistencias periféricas, aunque es posible que en algunos casos haya pasado por una fase inicial en la que fue dependiente de volumen; *b)* la profunda relación entre los diferentes mecanismos responsables del control de la presión arterial dificulta interpretar si los datos obtenidos en pacientes con hipertensión

arterial son primarios (es decir, causantes del problema) o secundarios (que indican un mecanismo efector o compensador), y *c)* los datos clínicos y experimentales sugieren que la hipertensión arterial esencial es un síndrome que, en cada paciente, depende de factores diferentes.

Los datos obtenidos en pacientes con hipertensión arterial esencial pueden esquematizarse en varios mecanismos, no excluyentes (fig. 31-5), que se exponen a continuación.

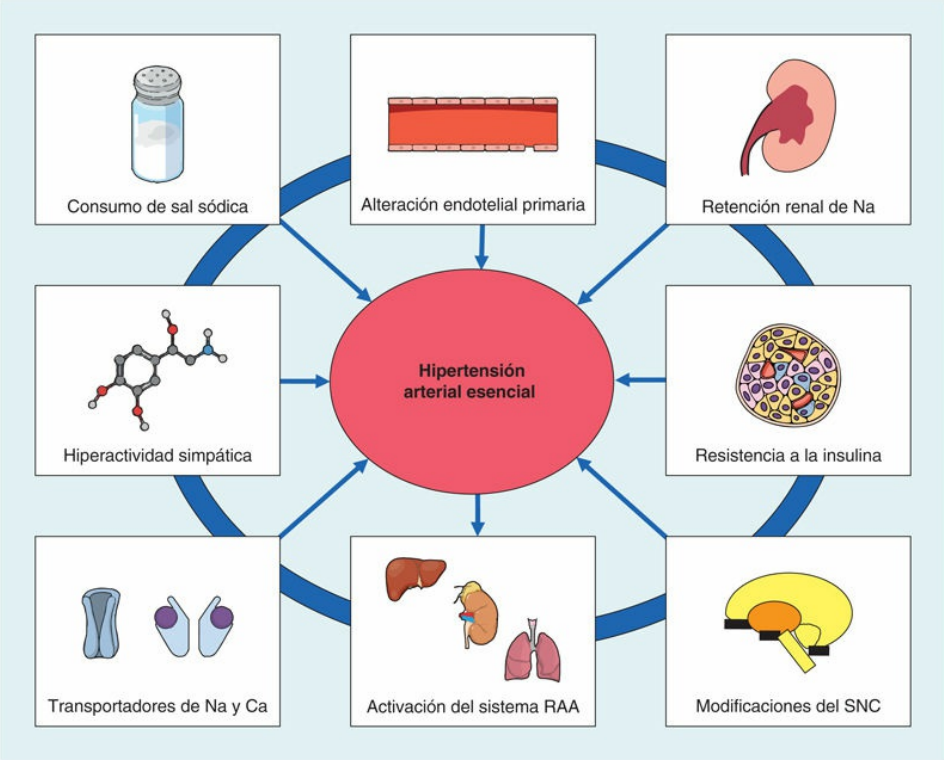


FIGURA 31-5 Factores patogénicos de la hipertensión arterial esencial.

Aumento del consumo de sodio

El aumento del consumo de sal desencadena inicialmente una sobrecarga de volumen que, en el paciente normotenso, es rápidamente compensada.

Sin embargo, si no tiene lugar la producción de óxido nítrico, se desarrolla una «hipersensibilidad a la sal» y aparece hipertensión, donde uno de los factores implicados es la producción de TGF-β. Además, recientemente se han detectado una asociación inversa entre el consumo de sal y la presencia de *Lactobacillus* spp. y una relación inversa entre la cantidad de esta microbiota con la activación de linfocitos Th17 y el desarrollo ulterior de hipertensión.

Intervención del riñón

El riñón desempeña un papel importante en la hipertensión arterial esencial. De hecho, tanto en seres humanos como en ratas con hipertensión primaria, la anormalidad se corrige cuando son sometidos a trasplante renal de donantes sanos o ratas no hipertensas, respectivamente.

Los mecanismos por los que el riñón contribuye a la patogenia de la hipertensión arterial son múltiples (v. fig. e31-2). Así, se han postulado tres mecanismos que llevarían a un aumento de la retención renal de sodio: *a)* la disminución del filtrado glomerular (p. ej., en niños con bajo peso al nacer y menor número de nefronas); *b)* un aumento primario de retención tubular de sodio (p. ej., por polimorfismos de aducina), y *c)* isquemia relacionada con la vasoconstricción e inflamación. Inicialmente, tiene lugar un aumento de la volemia y una pérdida de potasio por la orina. Como consecuencia de la retención de sodio, se ponen en marcha mecanismos de compensación, con la liberación de péptido natriurético B que inhibe la bomba Na^+-K^+-ATPasa. El efecto positivo es la natriuresis que contrarresta la retención renal de sodio. Sin embargo, el efecto negativo es la inhibición de la bomba Na^+-K^+-ATPasa de las células musculares lisas vasculares, que provoca la acumulación de sodio, lo que ocasiona posteriormente vasoconstricción (v. más adelante).

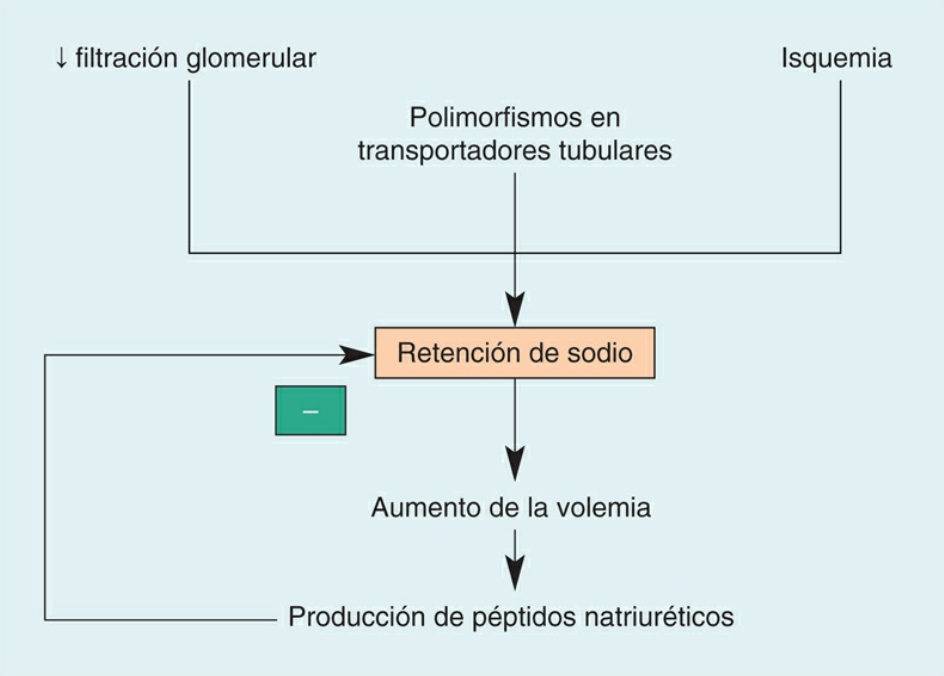


FIGURA E31-2 Papel del riñón en la hipertensión arterial primaria.

Hiperactividad del sistema simpático y aumento de catecolaminas

En algunos pacientes con hipertensión arterial esencial, se detecta el aumento de catecolaminas en sangre y orina, o se observa un incremento de la actividad dopamina β-hidroxilasa plasmática (índice de la actividad

simpático-adrenal).

Los mecanismos desencadenantes de la elevación de la presión arterial son el aumento de la contractilidad y la frecuencia cardíaca, la arterioloconstricción y la venoconstricción, así como la estimulación de la secreción de renina por el aparato yuxtaglomerular. Esta interpretación explica la participación de factores psicoemocionales en la patogenia de la hipertensión arterial esencial.

Activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA)

En un subgrupo de pacientes (aproximadamente un 15%) con hipertensión arterial esencial, se encuentran altos valores de renina.

El aumento de renina da lugar a un aumento de angiotensina II, responsable de una vasoconstricción arterial directa y de la estimulación de la secreción de aldosterona, que incrementa la volemia al retener el riñón sodio y agua. Debe señalarse que, además de la angiotensina II plasmática, también puede generarse *in situ* en los tejidos, que sintetizan renina o transforman la prorrenina circulante en renina.

Los principales defectos monogénicos en pacientes con hipertensión arterial esencial en los que se han documentado alteraciones corresponden especialmente a este sistema.

Alteraciones del transporte iónico a través de la membrana de las fibras musculares lisas

En varios subgrupos de pacientes con hipertensión arterial esencial y en familiares de primer grado, se han detectado alteraciones en los mecanismos de transporte transmembrana del sodio y del manejo del calcio intracelular.

Las alteraciones principales corresponden a tres sistemas (v. fig. e31-3): *a)* la inhibición de la bomba Na^+-K^+-ATPasa, que condiciona un aumento de sodio intracelular; *b)* el incremento del cotransporte Na^+-H^+, que también aumenta el contenido intracelular de sodio, y *c)* la inhibición de la bomba Na^+-Ca^{2+}-ATPasa. El aumento de sodio intracelular activa el cotransportador Na^+-Ca^{2+}, de tal forma que la consecuencia final sería un aumento de la concentración intracelular de calcio, una arterioloconstricción y, por lo tanto, un aumento de las resistencias vasculares. Las alteraciones de estos sistemas pueden ser primarias (de origen genético) o debidas a la acción de sustancias endógenas (p. ej., péptidos natriuréticos; v. cap. 25).

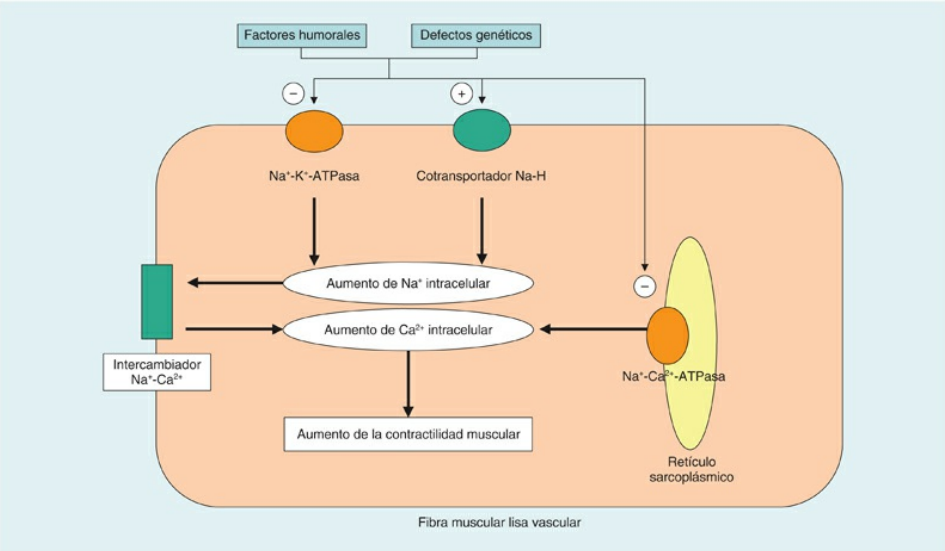


FIGURA E31-3 Transporte iónico transmembrana e hipertensión arterial esencial.

Resistencia a la acción de la insulina

Se ha comprobado que existe una asociación de resistencia a la insulina e hipertensión.

El aumento de insulina llevaría a la aparición de hipertensión mediante dos mecanismos: *a)* el aumento de la actividad simpática, y *b)* el estímulo de la reabsorción de sodio y agua en los túbulos renales.

Alteración endotelial primaria

En algunos casos de hipertensión arterial primaria, se han comprobado un defecto en la producción de sustancias endoteliales vasodilatadoras (óxido nítrico, prostaciclina) o un incremento de sustancias vasoconstrictoras (endotelina 1, tromboxano A_2).

Modificaciones del sistema nervioso central

En algunos casos se ha asociado la presencia de hipertensión arterial esencial con la compresión de la región lateral del bulbo, situación que mejoraba con la descompresión. Por otro lado, el aumento de la concentración cerebral de sodio desencadena un aumento de la actividad simpática.

Consecuencias

La expresión clínica de la hipertensión arterial es muy variable, aunque en la mayor parte de los casos es asintomática.

Aunque la cefalea es un síntoma que con frecuencia se atribuye a la hipertensión, solo aparece en situaciones en las que las cifras de la presión arterial son muy elevadas.

Las consecuencias de la hipertensión arterial son de tres tipos.

Hipertensión arterial aguda

Puede adoptar dos formas diferentes: la *urgencia hipertensiva,* en la que aparecen cifras de presión arterial superiores a 210/120 mmHg, y la *emergencia hipertensiva,* en la que el aumento brusco y persistente de la presión arterial origina alteraciones anatómicas y funcionales de los órganos vitales con manifestaciones clínicas (p. ej., encefalopatía).

Hipertensión arterial rápidamente progresiva (hipertensión maligna)

Es una variedad que, en general, pueden adoptar todas las formas de hipertensión mencionadas previamente. El mecanismo responsable de la «malignización» se debe a una lesión endotelial importante que ocasiona alteración de la permeabilidad, activándose de forma secundaria el sistema renina-angiotensina-aldosterona por la isquemia renal.

Los datos que caracterizan la hipertensión maligna son de varios tipos: *a)* presencia de necrosis fibrinoide de la pared arterial, por la invasión de plasma; *b)* elevación estable de la presión arterial diastólica; *c)* manifestaciones de deterioro grave de los órganos diana, y *d)* evolución rápida.

Hipertensión arterial crónica

Las consecuencias de la hipertensión sobre los órganos pueden ser de dos tipos: directas e indirectas; estas últimas a través de la aterosclerosis, ya que la elevación tensional es uno de los factores de riesgo para su desarrollo (v. cap. 29).

Los principales órganos y tejidos afectados son el corazón, los grandes vasos, el riñón, el encéfalo y la retina.

Corazón

La repercusión directa de la hipertensión arterial sobre el corazón se ejerce sobre el ventrículo izquierdo, que se ve sometido a una sobrecarga al tener que desarrollar más fuerza que en condiciones normales para impulsar la sangre. El mecanismo de compensación adecuado es la hipertrofia, pero a expensas de una disminución de la distensibilidad ventricular y con el riesgo de que surja la descompensación, apareciendo insuficiencia cardíaca izquierda. La repercusión indirecta es la isquemia miocárdica por aterosclerosis coronaria.

Grandes vasos

El aumento de la presión arterial sobre los grandes vasos puede dar lugar a una dilatación denominada aneurisma.

Riñón

La repercusión es indirecta y consiste en que el riego insuficiente por la lesión vascular conduce a la sustitución del parénquima por tejido conjuntivo inerte, con la consiguiente insuficiencia renal.

Encéfalo

Una expresión de la acción directa de la hipertensión sobre el encéfalo es la encefalopatía hipertensiva, que aparece en forma de crisis y se atribuye a un fallo de la autorregulación de la circulación cerebral con aumento del flujo y de la presión hidrostática en los capilares, lo que conduce a un edema del encéfalo e hipertensión intracraneal. Otra consecuencia directa son las hemorragias encefálicas, que surgen por la rotura de pequeños aneurismas (de Charcot y Bouchard), desarrollados por la elevación persistente de la presión arterial.

La repercusión encefálica indirecta son los infartos, atribuibles a la obstrucción arterial por embolismos de material desprendido de las placas de ateroma o por trombos desarrollados sobre estas placas.

Retina

Las lesiones de los vasos y las de la retina provocadas por ellas (edema, exudados y hemorragias) pueden ser observadas en el fondo del ojo con el oftalmoscopio.

Hipotensión arterial

Se denomina hipotensión a aquella situación en la que, de forma estable, los valores de presión arterial sistólica son inferiores a 90 mmHg. En situaciones de hipotensión arterial el paciente puede estar asintomático o manifestar síntomas con el cambio de decúbito a la posición erecta (hipotensión ortostática), ambas explicadas en este capítulo. Cuando la hipotensión arterial se acompaña de hipoperfusión tisular sostenida, es parte del espectro de la insuficiencia circulatoria aguda (v. cap. 32).

Mecanismos y causas

Desde un *punto de vista patogénico,* la hipotensión arterial puede deberse a una disminución del gasto cardíaco, de las resistencias periféricas o de ambos.

Atendiendo a un *criterio etiológico,* la hipotensión puede ser esencial o secundaria. La forma primaria es de causa y mecanismo desconocidos, aunque aparece con más frecuencia en individuos asténicos. Las formas secundarias aparecen en: *a)* la *insuficiencia corticosuprarrenal,* por la reducción de la volemia y, con ella, de la precarga; *b)* la *estenosis aórtica,* por la dificultad para el vaciamiento del ventrículo izquierdo, y *c)* la *insuficiencia cardíaca,* por el fallo del corazón como impulsor de la sangre.

Consecuencias

La hipotensión no repercute negativamente sobre el organismo e, incluso, es favorable, ya que protege a la pared vascular del desarrollo de aterosclerosis. Las molestias que refieren los individuos con hipotensión esencial (apatía, astenia, etc.) son independientes de esta y se deben más a la constitución asténica que a la propia hipotensión.

Hipotensión arterial ortostática

En condiciones normales, al incorporarse de la posición de decúbito a la posición erecta, el volumen de sangre se acumula en las extremidades inferiores. La respuesta de los barorreceptores carotídeos y aórticos ocasiona una vasoconstricción periférica y un aumento de la frecuencia cardíaca. La respuesta normal puede recordarse mnemotécnicamente como la «regla del 15», ya que la frecuencia cardíaca aumenta hasta un 15% de los valores en reposo, la presión arterial sistólica desciende hasta 15 mmHg y la presión arterial diastólica puede descender hasta 5 mmHg o aumentar hasta 10 mmHg (variación de 15 mmHg).

Por este motivo, se denomina hipotensión arterial ortostática (o postural) a una respuesta vascular inadecuada al ortostatismo, es decir, un aumento de la frecuencia cardíaca superior al 15% de los valores previos o un descenso de la presión arterial sistólica superior a 15 mmHg.

Mecanismos y causas

Los dos mecanismos principales de producción de hipotensión arterial ortostática son la hipovolemia (p. ej., hemorragia importante, diarrea, sudación excesiva) y la afectación del reflejo barorreceptor (p. ej., neuropatía, alteración del sistema nervioso central) que se describirán con mayor detalle en el capítulo 78.

Consecuencias y manifestaciones

La hipotensión ortostática ocasiona una disminución del riego sanguíneo encefálico de forma temporal, que puede manifestarse mediante sensación vertiginosa, visión nublada e incluso pérdida momentánea de la conciencia (síncope) al pasar del decúbito a la posición erecta.

Autoevaluación

Preguntas

1. En un paciente la medida de la presión arterial sistólica/diastólica es de 160/100 mmHg. ¿Cuál es el valor de la presión arterial media?
    a) 110
    b) 120

c) 130
d) 140
e) 150

2. ¿En cuál de los siguientes lechos vasculares es más importante el control neurohumoral que el de los factores locales?
    a) Miocardio
    b) Cerebro
    c) Músculo esquelético
    d) Riñón
    e) Ninguno de los anteriores
3. ¿Cuál de los sistemas aferentes es el más importante en el control rápido de la presión arterial?
    a) Barorreceptores auriculares
    b) Barorreceptores del tronco aórtico
    c) Quimiorreceptores del sistema nervioso central
    d) Nociceptores
    e) Estímulos corticales
4. En una persona se detectan mediante monitorización ambulatoria de presión arterial (MAPA) las siguientes cifras: 120/80 mmHg. ¿Cuál sería su interpretación?
    a) Presión arterial normal
    b) Prehipertensión
    c) Hipertensión arterial
    d) Hipotensión arterial
    e) Ninguna de las anteriores
5. No es causa de hipertensión sistólica aislada:
    a) Insuficiencia renal crónica
    b) Bradicardia extrema
    c) Arteriosclerosis
    d) Hipertiroidismo
    e) Insuficiencia aórtica
6. La diferencia de presión arterial entre las extremidades superiores y las inferiores sugiere una de las siguientes causas de hipertensión arterial secundaria:
    a) Parenquimatosa renal
    b) Renovascular
    c) Endocrina
    d) Aórtica
    e) Neurológica
7. La alteración de la microbiota intestinal y la activación de los linfocitos Th17 se relacionan con la hipertensión arterial esencial asociada a:
    a) Consumo de sal
    b) Polimorfismos de transportadores tubulares renales
    c) Alteraciones del manejo iónico en la membrana del músculo liso vascular

d) Hiperproducción de óxido nítrico
e) Aumento de insulina

8. En un paciente asintomático se efectúa una determinación de presión arterial en la que se obtienen cifras de 220/130 mmHg. ¿Cómo denominaría esta situación?
   a) Urgencia hipertensiva
   b) Emergencia hipertensiva
   c) Hipertensión maligna
   d) De cualquiera de las formas anteriores
   e) De ninguna de las formas anteriores
9. Los aneurismas de Charcot y Bouchard reflejan la lesión de la hipertensión arterial sobre:
   a) Coronarias
   b) Grandes vasos
   c) Vasos renales
   d) Vasos del sistema nervioso
   e) Retina
10. No es característica la hipotensión arterial en:
   a) Insuficiencia mitral
   b) Insuficiencia cardíaca
   c) Insuficiencia corticosuprarrenal
   d) Estenosis valvular aórtica
   e) Ninguna de las anteriores

Respuestas

1. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: el valor de la presión arterial media es igual a la suma de la presión diastólica (100 en este caso) más un tercio de la diferencia entre la sistólica y la diastólica (160 – 100 = 60). Por ello, en este caso la presión media sería 120 mmHg.

2. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: no todos los lechos vasculares tienen una regulación del flujo similar, en algunos son más importantes los factores neurohumorales y en otros los factores locales. Así, en el miocardio, el cerebro y el músculo esquelético, el tono arteriolar es elevado y el flujo normal es bajo con respecto al máximo posible. En estos lechos vasculares, la actividad simpática modifica poco el flujo, mientras que el aumento de la actividad metabólica consigue grandes aumentos. Por el contrario, en el riñón, la piel y los órganos abdominales (hígado, páncreas, bazo, tubo digestivo), el flujo basal es elevado y las modificaciones metabólicas no

influyen de forma sustancial.

3. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: el control rápido de la presión arterial se basa en la presencia de un centro regulador, al que llegan aferencias desde diferentes receptores y del que parten sistemas eferentes hacia los vasos y el corazón. Los sistemas aferentes son diversos. Sin lugar a dudas, el más importante es el procedente de barorreceptores situados en la raíz de la aorta y en la bifurcación carotídea. Estos barorreceptores responden tanto a variaciones de la presión arterial media como a modificaciones de la presión diferencial.

4. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: se trata de cifras normales independientemente de la forma de determinación.

5. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: en la insuficiencia renal crónica aparece hipertensión sistólica y diastólica, mientras que en el resto de los casos únicamente se eleva el componente sistólico.

6. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: dos signos clásicos de la coartación aórtica son la diferencia de presión arterial entre las extremidades superiores y las inferiores y el aumento de la circulación a través de las arterias costales (en un intento de sobrepasar la obstrucción) que ocasiona erosiones en las costillas (dato que puede ser observado en la radiografía simple de tórax).

7. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: el aumento del consumo de sal desencadena inicialmente una sobrecarga de volumen que, en el paciente normotenso, es rápidamente compensada. Sin embargo, si no tiene lugar la producción de óxido nítrico, se desarrolla una «hipersensibilidad a la sal» y aparece hipertensión, donde uno de los factores implicados es la producción de TGF-β. Además, recientemente se han detectado una asociación inversa entre el consumo de sal y la presencia de *Lactobacillus* spp. y una relación inversa entre la cantidad de esta microbiota con la activación de linfocitos Th17 y el desarrollo ulterior de hipertensión.

8. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: la hipertensión arterial aguda puede adoptar dos formas diferentes: la urgencia hipertensiva, en la que aparecen cifras de presión arterial superiores a 210/120 mmHg, y la emergencia hipertensiva, en la que el aumento brusco y persistente de la presión arterial origina alteraciones anatómicas y funcionales de los órganos vitales con manifestaciones clínicas (p. ej., encefalopatía).

9. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: los aneurismas (de Charcot y Bouchard) se desarrollan en los vasos del sistema nervioso por la elevación persistente de la presión arterial y su rotura puede desencadenar una hemorragia cerebral.

10. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: atendiendo a un criterio etiológico, la hipotensión puede ser esencial o secundaria. La forma primaria es de causa y mecanismo desconocidos, aunque aparece con más frecuencia en individuos asténicos. Las formas secundarias aparecen en: 1) la insuficiencia corticosuprarrenal, por la reducción de la volemia y, con ella, de la precarga; 2) la estenosis aórtica, por la dificultad para el vaciamiento del ventrículo izquierdo, y 3) la insuficiencia cardíaca, por el fallo del corazón como impulsor de la sangre.

CAPÍTULO 32

Insuficiencia circulatoria (I)

Formas agudas: shock y síncope

La insuficiencia circulatoria consiste en la incapacidad del aparato circulatorio para aportar a los tejidos la cantidad de sangre que precisan en cada momento. Esta situación patológica puede establecerse de forma progresiva, lo que permite que se pongan en marcha los mecanismos de compensación que dan lugar al *síndrome de insuficiencia cardíaca congestiva* (v. cap. 33). Sin embargo, otras formas de insuficiencia circulatoria aparecen de forma rápida *(shock)* o súbita *(síncope),* sin dar tiempo a que se establezcan mecanismos de compensación y, por lo tanto, sin que aparezca congestión vascular. En este capítulo se estudian estos dos síndromes de insuficiencia circulatoria aguda.

Síncope

Es un cuadro que se caracteriza por la pérdida brusca de la conciencia y del tono muscular, con un inicio y una recuperación rápidos, debido a una alteración metabólica del tejido cerebral ocasionada por insuficiencia circulatoria aguda.

El síncope debe ser distinguido de otros cuadros en los que solo existe pérdida del tono postural *sin* pérdida de conciencia (p. ej., *drop attacks* por isquemia aislada de tronco cerebral o cataplejía [v. cap. 78] y otras causas de pérdida transitoria de conciencia no ocasionadas por insuficiencia circulatoria aguda, como crisis epilépticas, alteraciones metabólicas o conmoción cerebral [v. fig. e32-1]). La presencia de desencadenantes típicos (v. más adelante), la asociación con datos vegetativos (palidez, sudación), una duración breve y una rápida recuperación apoyan el diagnóstico sindrómico de síncope. Sin embargo, la presencia de movimientos anormales (movimientos tónicos o clónicos) no permite distinguir entre ambas situaciones (v. tabla e32-1).

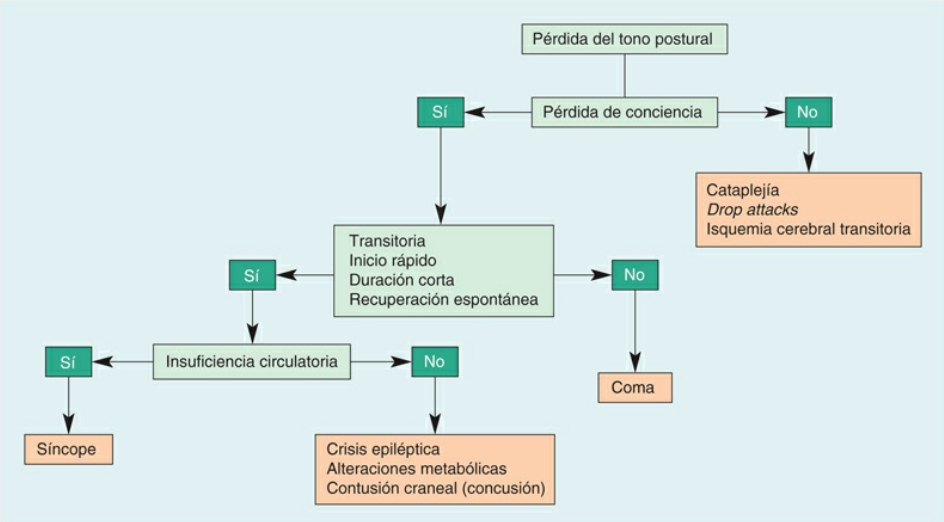


FIGURA E32-1 Causas de pérdida del tono postural.

Tabla e32-1

Diferencias entre síncope y crisis

	Síncope	Crisis
Antes del evento	Náuseas/vómitos Sudor frío Visión borrosa	Aura
Movimientos	Inicio *coincidente* con la alteración de	Inicio *posterior* a la alteración de

anormales	conciencia	conciencia
Después del evento	Duración < 15 s Confusión breve Palidez	Duración > 15 s Confusión prolongada Dolor muscular

Mecanismos y causas

El flujo cerebral depende de dos factores principales: el gasto cardíaco y las resistencias periféricas. Por ello, los principales mecanismos responsables del síncope son el fallo de la precarga (síncope hipodiastólico) y el de la bomba cardíaca (síncope hiposistólico) (fig. 32-1).

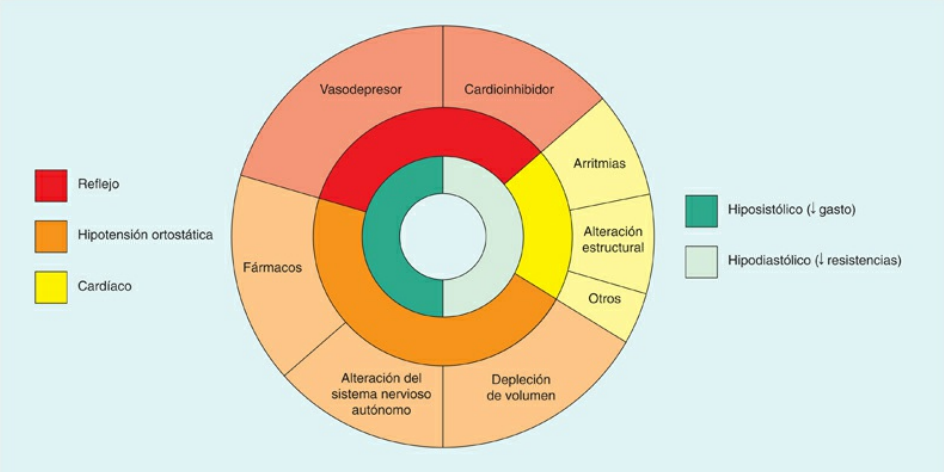


FIGURA 32-1 Tipos fisiopatológicos y clasificación de los síncopes.

Desde un punto de vista patogénico, existen tres tipos principales de síncope.

1. **Síncope reflejo.** Se incluyen en esta categoría los relacionados con reflejos normales que, de forma temporal, son inapropiados y llevan a una vasodilatación excesiva (vasodepresores) y/o a bradicardia (cardioinhibidores). La forma más frecuente es el síncope vasovagal (conocido popularmente como «desmayo» o lipotimia). Esta situación suele ser desencadenada por el dolor o por emociones peculiares como la producida por ver sangre, y también es frecuente en personas que se encuentran de pie en locales cerrados y calurosos. Otras formas de síncope por reflejos anormales son los situacionales como el tusígeno, el miccional o el defecatorio. Finalmente se incluye en esta categoría el síndrome del seno carotídeo, relacionado con la manipulación de esta estructura anatómica. En todos estos reflejos, el descenso de la precarga se atribuye a vasodilatación intensa por un intenso estímulo vagal.
2. **Síncope relacionado con hipotensión ortostática.** La hipotensión ortostática (v. cap. 31) es un mecanismo importante en la aparición de

síncopes. Puede estar relacionada con determinados fármacos, con alteraciones del sistema nervioso autónomo o con depleción de volumen.

3. **Síncope de origen cardíaco.** Los dos mecanismos principales de síncope hiposistólico son: *a)* la *obstrucción del tracto de salida* del ventrículo izquierdo (por trastornos luminales, como el mixoma auricular, o parietales, como valvulopatías o la miocardiopatía hipertrófica), y *b)* varios tipos de *arritmias* (bloqueos auriculoventriculares, taquicardias rápidas, bradicardias como el reflejo cardioinhibidor del síndrome del seno carotídeo). El síncope derivado de la presencia de arritmias cardíacas recibe el nombre de síndrome de Adams-Stokes.

Consecuencias y manifestaciones

La única *manifestación clínica* constante es la pérdida brusca y pasajera de la conciencia que se asocia a la pérdida del tono postural cuando el individuo está en posición erecta. Otros signos que expresan activación del sistema nervioso vegetativo (bradicardia, palidez, sudación) y movimientos anormales son menos constantes.

Los *exámenes complementarios* pueden ayudar en el diagnóstico de la causa del síncope. La medida de la *presión arterial en decúbito y a los 3 min de ortostatismo* permite el diagnóstico de hipotensión ortostática. Por otro lado, la *estimulación controlada del seno carotídeo* permite reproducir las características de este síndrome. En el *electrocardiograma (ECG)* pueden detectarse arritmias y datos de crecimiento de cavidades que orientan hacia el síncope de origen cardíaco, comprobando los trastornos mediante estudio de Holter (arritmias) o ecocardiografía (obstrucción). La *prueba de la mesa basculante (tilt test)* consiste en reproducir, en condiciones controladas, las situaciones desencadenantes de los síncopes mediados por reflejos vagales.

Shock

Existen muchas definiciones de este síndrome, también denominado choque o colapso circulatorio; los dos datos básicos son el inicio agudo y la inadecuada perfusión de los tejidos con hiperlactacidemia secundaria a hipoxia celular. Desde un punto de vista operativo, se define por la presencia de una presión arterial sistólica menor de 90 mmHg, una presión arterial media menor de 70 mmHg o el descenso de la presión arterial sistólica superior a 40 mmHg.

Mecanismos y causas

El aporte de sangre a los órganos depende de la presión de perfusión, que es la arterial, y del calibre de las arteriolas propias. Para mantener la presión, como se ha señalado en el capítulo 31, es necesario que la bomba cardíaca funcione correctamente y que la precarga sea suficiente. Este último aspecto exige tanto un volumen circulante normal como un tono vascular general que permita que la relación entre continente y contenido sea adecuada. Se puede comprender, por ello, que es decisivo un adecuado calibre de las arteriolas, controlado por factores generales y locales, que ha de adaptarse a las necesidades generales para sostener la presión arterial (a través de su aumento) y a las locales para el metabolismo de cada órgano (mediante su disminución).

Teniendo en cuenta estos datos fisiológicos elementales, es fácil comprender que los mecanismos que pueden conducir al shock son los que se indican a continuación (fig. 32-2).

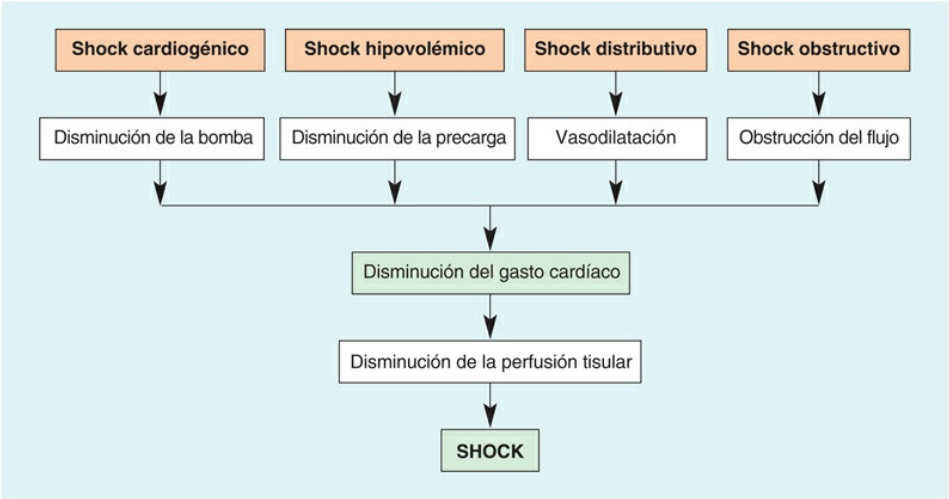


FIGURA 32-2 Tipos fisiopatológicos de shock.

Fallo cardíaco (shock cardiogénico)

El fracaso de la actividad de la bomba cardíaca aparece fundamentalmente en el infarto de miocardio con importante afectación de la pared muscular, en las miocardiopatías evolucionadas y en insuficiencias valvulares agudas.

Disminución de la volemia (shock hipovolémico)

Al disminuir la volemia lo hace también la precarga y, por lo tanto, disminuye el gasto cardíaco.

El volumen circulante se reduce en varias circunstancias: *a)* hemorragias graves (v. tabla e32-2); *b)* pérdida de plasma en quemaduras extensas; *c)* pérdidas gastrointestinales excesivas (vómitos, diarrea), y *d)* «secuestro» de líquido en la luz intestinal, que es lo que ocurre en el íleo (v. cap. 36) o en focos inflamatorios extensos (p. ej., peritonitis o pancreatitis).

Tabla e32-2

Grados de hemorragia

	Leve	Moderada	Grave	Muy grave
Pérdida de sangre				
• Volemia (%)	< 15	15-30	30-40	> 40
• Volumen (mL)	< 750	750-1.500	1.500-2.000	> 2.000
Presión arterial	Normal	Normal	Baja	Muy baja
Frecuencia cardíaca (lpm)	< 100	100-120	121-140	> 140
Frecuencia respiratoria (rpm)	14-20	20-30	30-40	> 40
Volumen urinario (mL/h)	> 30	20-30	5-15	Inapreciable
Síntomas neurológicos	Normal	Ansioso		

Falta de adecuación entre continente y contenido por fallo del tono vascular (shock distributivo)

En este tipo de shock, una parte del volumen circulante queda inmovilizada en los vasos dilatados, por lo que disminuyen la precarga y, por lo tanto, el gasto cardíaco. Este mecanismo actúa en varias situaciones características que se señalan a continuación.

Shock séptico

Aparece en algunas infecciones bacterianas, cuyos desencadenantes son los productos de la pared microbiana (endotoxina o lipopolisacárido, en el caso de las bacterias gramnegativas; ácido teicoico y lipoteicoico, en el caso de las bacterias grampositivas) o exotoxinas.

En este tipo de shock desempeñan un papel esencial las células del sistema mononuclear fagocítico que, en respuesta a los componentes bacterianos, liberan mediadores inflamatorios responsables de la vasodilatación y de la lesión endotelial (v. fig. e32-2). Los mecanismos por los que la endotoxina ejerce su acción tóxica son más conocidos que los correspondientes a los microorganismos grampositivos (v. fig. e32-3). Así, la endotoxina (lipopolisacárido [LPS]) es vehiculada inicialmente por las lipoproteínas de alta densidad (HDL, *high density lipoproteins*) y transferida a una proteína circulante (sintetizada por el hígado) denominada proteína de unión a los polisacáridos (LBP, *lypopolisaccharide binding protein*). Los macrófagos poseen un receptor (CD14) para la unión del complejo LPS-LBP, y la unión de estas moléculas es capaz de activar un receptor macrofágico (*toll-like receptor* de tipo 4 [TLR4]) que desencadena una cascada de reacciones intracelulares, lo que lleva a la activación del factor NF-κB y la síntesis de numerosos factores proinflamatorios, específicamente varias citocinas.

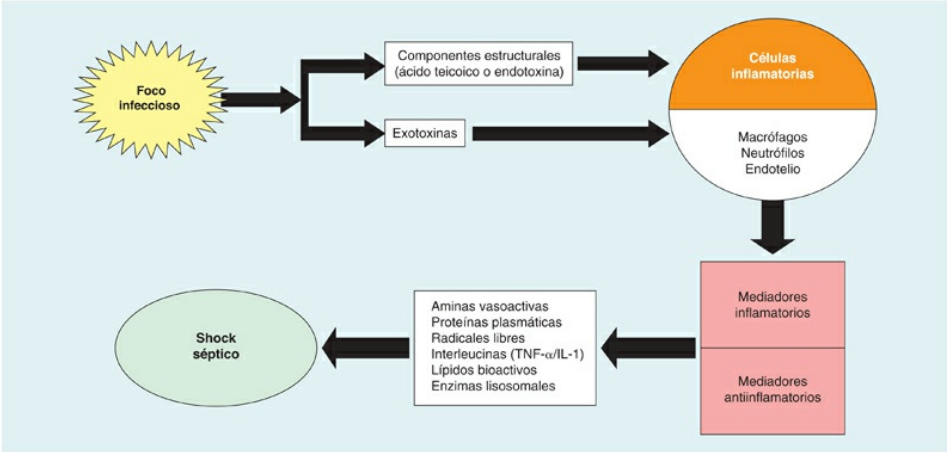


FIGURA E32-2 Mecanismos patogénicos del shock séptico.

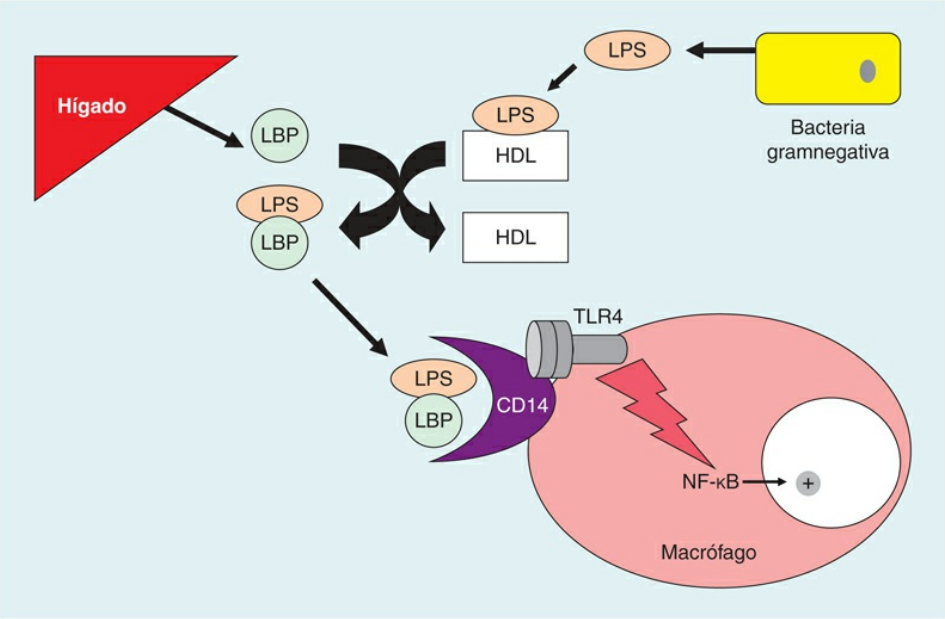


FIGURA E32-3 Mecanismo de acción de la endotoxina.

Los efectos de la endotoxina y de componentes de bacterias grampositivas (p. ej., ácido lipoteicoico) se deben a: *a)* la acción de diversos mediadores, de los cuales los más relevantes son el factor de necrosis tumoral α (TNF-α) y los factores liberados por el endotelio (óxido nítrico y endotelina 1); *b)* la modificación de la expresión en las membranas del endotelio y leucocitos de moléculas de adhesión, y *c)* la activación de sistemas plasmáticos (p. ej., coagulación, complemento).

La relevancia de la participación del *TNF-α* en el shock séptico ha sido puesta de manifiesto, ya que su administración a animales experimentales desencadena un shock, y el empleo de anticuerpos anti-TNF-α en estos modelos los protege de su desarrollo. Se ha comprobado, asimismo, que personas con polimorfismos del gen *TNF-α*, con mayor capacidad de producción de esta citocina, desarrollan con más frecuencia shock séptico.

Aunque los *mediadores endoteliales* (óxido nítrico y endotelina 1) ejercen, respectivamente, acciones contrapuestas (vasodilatación y vasoconstricción), los datos clínicos sugieren que en conjunto predomina la vasodilatación, si bien en algunos lechos vasculares la vasoconstricción selectiva, mediada por endotelina, contribuya a la lesión orgánica.

Además, durante el shock séptico se liberan sustancias antiinflamatorias (interleucina 4, interleucina 10, prostaglandina E_2, etc.) que intentan controlar el proceso y que dan lugar a un estado de inmunodeficiencia temporal en el que disminuye, por ejemplo, la capacidad de presentación antigénica.

Shock anafiláctico

En estas circunstancias (v. cap. 13), los agentes químicos liberados por los mastocitos son los responsables de la vasodilatación.

Shock neurogénico

Aparece cuando se lesiona el centro cardiocirculatorio (p. ej., en algunas intoxicaciones) y cuando los impulsos emanados de él no pueden acceder a los vasos (p. ej., en la sección de la médula espinal por encima de la sexta vértebra dorsal) y, por lo tanto, pierden su tono las arterias y las venas.

Síndrome de extravasación capilar

En esta situación tiene lugar una fuga de plasma a través de los capilares. Puede aparecer de forma idiopática (síndrome de Clarkson) o de forma secundaria a otros procesos (p. ej., fármacos empleados en hemopatías malignas, síndrome de hiperestimulación ovárica, fiebres hemorrágicas virales).

Impedimento mecánico de la circulación sanguínea (shock obstructivo)

Este tipo patogénico de shock se caracteriza por que, aunque el corazón es normal, no posee sangre para bombear por una obstrucción en el llenado. Las causas principales son algunos síndromes pericárdicos (taponamiento y pericarditis constrictiva) (v. cap. 29), el embolismo pulmonar masivo (v. cap. 22) y el neumotórax a tensión (v. cap. 24).

Fisiopatología general

De forma general, en el shock tienen lugar tres tipos de alteraciones: *a)* en la macrocirculación (alteraciones hemodinámicas); *b)* en la microcirculación, y *c)* modificaciones metabólicas que pueden llevar a la muerte celular. Además de considerar cada una de ellas de forma aislada, más adelante nos referiremos a las interrelaciones entre ellas.

Alteraciones hemodinámicas

La disminución del gasto cardíaco y, por lo tanto, de la presión arterial pone en marcha varios mecanismos compensadores (fig. 32-3).

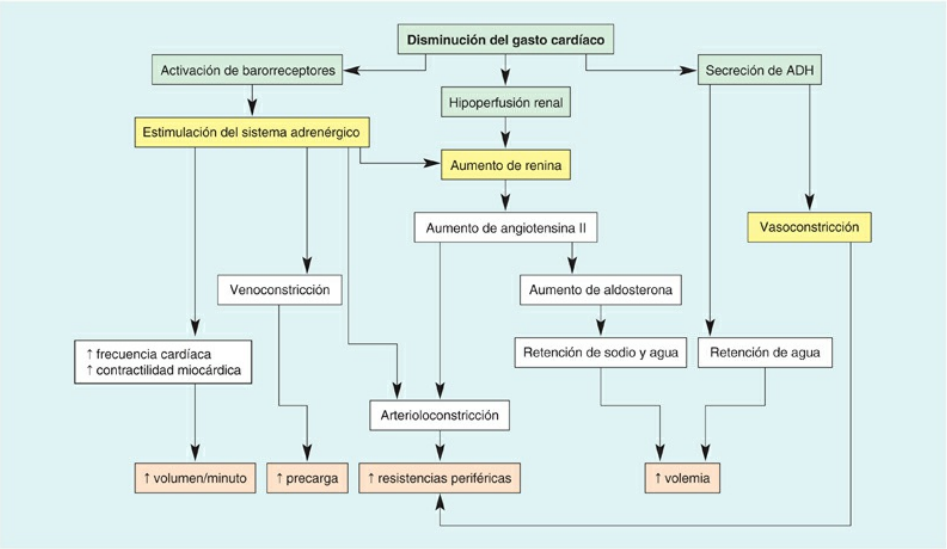


FIGURA 32-3 Alteraciones hemodinámicas en el shock.

Reacción simpático-adrenal

Es el más evidente de los mecanismos de compensación y se desarrolla con rapidez debido a la influencia del bajo gasto cardíaco sobre los barorreceptores.

El aumento de catecolaminas genera un aumento de la frecuencia y de la contractilidad del corazón, que incrementa el gasto (excepto en el shock cardiogénico y en el obstructivo) y, por otro lado, ocasiona una constricción de las arteriolas y de las venas para movilizar la sangre que albergan. Debe recordarse que aproximadamente el 80% del volumen circulante se encuentra localizado en el sistema venoso (frente a un 15% en el sistema arterial y un 5% en los lechos capilares), motivo por el cual la constricción de las venas es un mecanismo eficaz en el aumento de la volemia y, por consiguiente, de la precarga. Por otro lado, la vasoconstricción eleva la presión arterial, en especial la diastólica.

La constricción arteriolar respeta los territorios de las arterias coronarias y cerebrales por ser su autorregulación muy eficaz (v. cap. 31) y por estar mal provistas de receptores α, de tal forma que la mejoría de la situación hemodinámica beneficia especialmente al corazón y al cerebro.

Activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona

El descenso de la perfusión renal, por un lado, y el aumento del tono simpático, por otro, desencadenan la liberación de renina. La consecuencia es el aumento de la producción de angiotensina II, por lo que se produce vasoconstricción directa y un aumento de la liberación de aldosterona, que promueve la reabsorción de sodio en el túbulo renal para tratar de mantener la volemia normal.

Aumento de la secreción de vasopresina

La hipovolemia actúa sobre los receptores de volumen ocasionando la liberación de vasopresina (u hormona antidiurética [ADH]). El aumento de ADH produce dos efectos: una retención de agua libre de sodio, que trata de elevar el volumen circulante, y un efecto vasoconstrictor directo.

En el shock séptico existe una primera fase (fase hiperdinámica o «caliente») en la que el gasto cardíaco es normal o supranormal y está aumentada la presión diferencial (tabla 32-1) debido a la disminución de las resistencias periféricas. Sin embargo, es posible que la perfusión efectiva de los tejidos sea insuficiente por la apertura de comunicaciones arteriovenosas y/o que la función de las mitocondrias esté inhibida y, por lo tanto, no pueda ser utilizado el oxígeno.

Tabla 32-1

Fases del shock séptico

Manifestaciones	Fase hiperdinámica	Fase hipodinámica
Clínicas	Piel caliente Presión arterial normal Presión diferencial aumentada	Piel fría Presión arterial disminuida Presión diferencial disminuida
Metabólicas	Alcalosis respiratoria Disminución Δ A-a O_2	Acidosis metabólica Aumento Δ A-a O_2
Hemodinámicas	Gasto cardíaco elevado Resistencias periféricas bajas	Gasto cardíaco disminuido Resistencias periféricas elevadas

Independientemente de su origen, en fases avanzadas de todos los tipos de shock existe una vasodilatación resistente a los efectos de las catecolaminas y la angiotensina II. Los mecanismos responsables de esta vasodilatación son de tres tipos: *a)* activación de los canales de potasio sensibles a ATP (K_{ATP}), en el músculo vascular; *b)* aumento de la síntesis de óxido nítrico, y *c)* deficiencia de ADH (fig. 32-4).

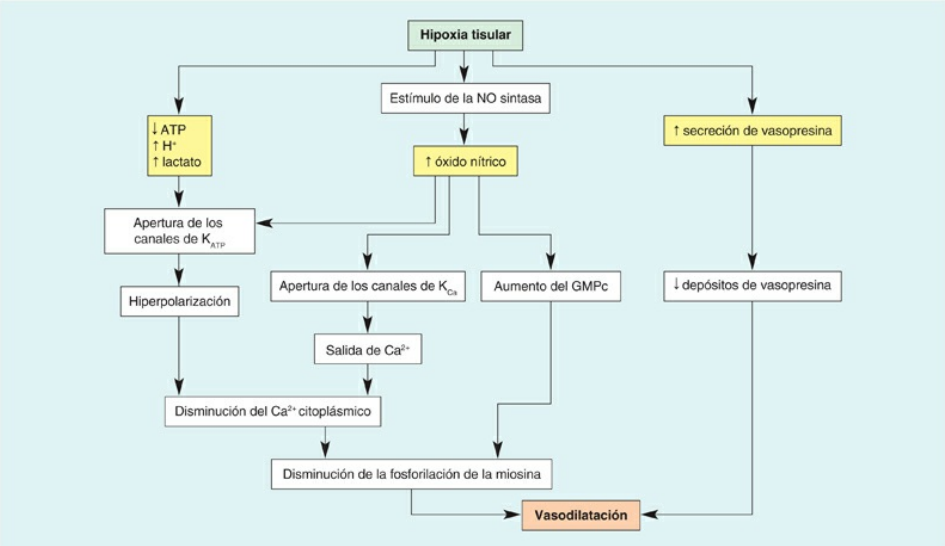


FIGURA 32-4 Mecanismos de vasodilatación en el shock.

El tono vascular, como ya se ha comentado en el capítulo 31, está influido por agentes vasoconstrictores (noradrenalina, angiotensina II, endotelina 1), que aumentan el calcio intracelular y ocasionan, a través de una cinasa, la fosforilación de la miosina y, por lo tanto, un aumento de la contracción muscular. Por otro lado, los agentes vasodilatadores (óxido nítrico, péptido natriurético auricular) dan lugar, a través de una fosfatasa, a la desfosforilación de la miosina. En el shock evolucionado, el descenso de ATP, la acidosis y el aumento del lactato (v. más adelante) generan una apertura de los canales de K_{ATP}, a través de los cuales sale K^+ de la célula, lo que ocasiona una hiperpolarización de la membrana y un bloqueo en la entrada de calcio. Además, el óxido nítrico puede activar los canales de K_{ATP} a través de un mecanismo dependiente de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc).

En segundo lugar, el óxido nítrico, además de la activación de los canales de K_{ATP}, es capaz de ocasionar hiperpolarización de la membrana de las células del músculo liso, abriendo los canales de K_{Ca}, directamente y a través de GMPc. La apertura de los canales de K_{Ca} da lugar a una salida de potasio y a una hiperpolarización de membrana.

Finalmente, en la fase vasodilatadora del shock se produce un agotamiento de los depósitos de ADH, con disminución del efecto presor.

Alteración de la microcirculación

En este contexto, la circulación por los pequeños vasos, de escasa longitud y capacidad, tiene gran interés fisiológico y fisiopatológico porque es donde tiene lugar el intercambio de productos entre la sangre y los tejidos. En el shock, la microcirculación presenta varias alteraciones.

Aumento de la permeabilidad vascular

Es consecuencia de la lesión isquémica y de la liberación de mediadores inflamatorios de la pared de los vasos. Esta alteración de la permeabilidad permite el paso de líquido desde el espacio intravascular hasta el intersticial, con lo que disminuye la volemia y se concentra la sangre. Lógicamente, en el shock séptico y en el anafiláctico este trastorno es más grave porque los mismos agentes que dilatan los vasos aumentan su permeabilidad.

Alteración del «equilibrio» de los esfínteres pre- y poscapilares

Inicialmente, los agentes vasoconstrictores ocasionan una vasoconstricción de los esfínteres pre- y poscapilares. Como consecuencia, aumentan la hipoxia y la acidosis que, como señalaremos más adelante, es producto del metabolismo anaerobio. Por este motivo, se relaja el esfínter precapilar y se mantiene la constricción en el esfínter poscapilar, que es más resistente a la acción de los agentes locales. La consecuencia es un aumento de la presión hidrostática capilar, que facilita el paso de líquido desde la sangre hasta el espacio intersticial.

Enlentecimiento de la circulación

Es atribuible, además de a la disminución de la presión de perfusión, a diversos factores como la hemoconcentración, la constitución de agregados de eritrocitos y la adherencia de los leucocitos al endotelio. Este último fenómeno es especialmente notable en el shock séptico, ya que, como se ha mencionado previamente, la producción de citocinas incrementa la expresión de moléculas de adhesión (v. cap. 10).

Coagulación intravascular diseminada

Significa la constitución de trombos que ocupan la luz de los pequeños vasos (v. cap. 56). La coagulación intravascular diseminada (CID) es muy frecuente en el shock séptico, pues la endotoxina activa la coagulación por su acción directa e indirecta (a través del TNF-α y otras citocinas) sobre el endotelio vascular (v. cap. 11).

Alteraciones metabólicas y celulares

El dato clave en las alteraciones metabólicas del shock es la hipoxia tisular, cuyas consecuencias ya han sido detalladas en el capítulo 20. Como consecuencia de la hipoxia, la glucólisis se produce en condiciones anaerobias, aumentando la producción de lactato y apareciendo acidosis metabólica. En fases del shock más evolucionadas, la insuficiencia hepática contribuye aún más a la hiperlactacidemia al no eliminar el ácido láctico de la circulación.

Si la duración de la hipoxia es prolongada, tiene lugar la muerte celular por necrosis, con las consiguientes consecuencias funcionales en los diferentes tejidos.

Interrelaciones en la fisiopatología del shock

Un aspecto de la fisiopatología del shock sobre el que merece la pena llamar la atención es que, a medida que avanza el estado patológico, se desarrollan «círculos viciosos» que perpetúan y acentúan las lesiones.

Así, por ejemplo, el paso de líquido hemático al intersticio, por aumento de la permeabilidad vascular y de la presión hidrostática en los capilares, reduce la volemia y, por lo tanto, el gasto cardíaco. Por otro lado, en casos avanzados, la hipoxia, la acidosis y el denominado factor depresor del miocardio (MDF, *myocardial depressant factor*, que en la actualidad se identifica con las citocinas inflamatorias, principalmente TNF-α) ocasionan una disminución de la contractilidad miocárdica, que disminuye todavía más el gasto cardíaco. Finalmente, en fases avanzadas, la isquemia del sistema nervioso central da lugar a un fallo del centro cardiocirculatorio. Por ello, el daño de los órganos es cada vez más intenso, hasta el extremo de que se alcanza una situación de «fallo de múltiples órganos» difícilmente reversible.

Consecuencias sobre los diferentes órganos y sistemas

La isquemia y la posterior necrosis de las células de los diferentes tejidos dan lugar a diferentes consecuencias, las más importantes de las cuales se indican a continuación.

En la actualidad, el diagnóstico de shock séptico incluye varias de las manifestaciones que se indicarán a continuación (v. tabla e32-3).

Tabla e32-3

Diagnóstico de shock séptico

	Puntuación				
Sistema SOFA	**0**	**1**	**2**	**3**	**4**
Respiratorio					
PaO_2/FiO_2 (mmHg)	≥ 400	300-399	200-299	100-199 con soporte respiratorio	< 99 con soporte respiratorio
Hemostasia					
Plaquetas ($\times 10^3$ µL)	≥ 150	100-149	50-99	20-49	< 20
Hígado					
Bilirrubina (mg/dL)	< 1,2	1,2-1,9	2-5,9	6-11,9	≥ 12
Sistema nervioso central					
Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Cardiovascular (en presencia de inótropos [µg/kg/min])					
Presión arterial media (mmHg)	≥ 70	< 70	DP < 5 DB a cualquier dosis	DP 5-15 NA < 0,1 A < 0,1	NA > 0,1 A > 0,1
Renal					
Creatinina (mg/dL)	< 1,2	1,2-1,9	2-3,4	3,5-4,9	≥ 5
Diuresis (mL/día)	–	–	–	200-500	< 200

Shock séptico: SOFA ≥ 2; a pesar de la perfusión de líquidos, es necesario emplear inótropos además de lactato sérico > 2 mm/L.

A, adrenalina; DB, dobutamina; DP, dopamina; NA, noradrenalina.

Aparato respiratorio

Aparece hiperventilación, inicialmente como respuesta inespecífica al estrés y más adelante por el estímulo ejercido por la acidosis sobre el centro respiratorio. Si la situación se prolonga, aparece un edema pulmonar por aumento de la permeabilidad (síndrome de distrés respiratorio del adulto; v. cap. 22).

Tracto gastrointestinal

En fases avanzadas puede producirse una necrosis de la mucosa, que complica todavía más el cuadro clínico al permitir el paso a la sangre de bacterias intestinales («translocación intestinal»).

Hígado

Aparecen una citólisis y una insuficiencia hepatocelular; las zonas más afectadas son las centrolobulillares porque son las que están peor perfundidas.

Riñón

Debido a la disminución de la presión hidrostática en los capilares glomerulares, inicialmente se produce una disminución de la cantidad de filtrado y aumenta la reabsorción tubular de sodio y de agua para incrementar la volemia. Si la isquemia es intensa y persistente, se necrosan las células tubulares, por lo que aparece un fallo renal agudo (v. cap. 49).

Sistema mononuclear fagocítico

Particularmente en el shock séptico se alteran sus funciones por el aumento de mediadores antiinflamatorios. La consecuencia de esta alteración es una disminución de la defensa frente a las infecciones y del «aclaramiento» de factores circulantes nocivos, como los promotores de la CID.

Cerebro y corazón

En general, son los órganos que inicialmente sufren una menor afectación, aunque a medida que avanza el proceso puede aparecer una insuficiencia de ambos.

Manifestaciones clínicas

Las principales manifestaciones clínicas del shock derivan tanto de las lesiones metabólicas como de la afectación de los diferentes órganos y sistemas. Revisaremos brevemente las más importantes.

Piel y mucosas

La piel es pálida por la constricción de las arteriolas que la perfunden, sudorosa por la simpaticotonía y cianótica por el enlentecimiento de la circulación (v. cap. 20).

Aparato respiratorio

Aparece taquipnea, que es expresión del aumento de la ventilación, y en fases avanzadas aparece disnea por el edema pulmonar.

Aparato circulatorio

Los datos característicos son la taquicardia, debida al aumento del tono simpático, y la hipotensión, a causa de la disminución del gasto cardíaco. La hipotensión es predominantemente sistólica, ya que la diastólica se mantiene mejor por la arterioloconstricción que aumenta las resistencias. El pulso, además de rápido, es de poca intensidad (pulso filiforme) por la reducción de la presión del mismo, es decir, de la diferencia entre la presión arterial sistólica y la diastólica.

Riñón

La manifestación característica es la oliguria (< 20 mL de orina/h), que aparece como consecuencia de la disminución del filtrado glomerular y del aumento de la reabsorción tubular de sodio y agua.

Sistema nervioso

Por ser uno de los órganos privilegiados, la función del cerebro se mantiene inicialmente, aunque el paciente está intranquilo por el aumento de las catecolaminas. En períodos avanzados decae también la perfusión cerebral y se asiste a la obnubilación progresiva de la conciencia hasta llegar al estado de coma.

En la fase hiperdinámica del shock séptico, la expresión clínica difiere de la del shock tipo que acabamos de ver, ya que la piel, bien perfundida, está caliente (shock «caliente»), la presión arterial es normal o alta y están aumentadas la presión diferencial y la amplitud del pulso (v. tabla 32-1).

Exámenes complementarios

Estudios bioquímicos

La *glucemia* se eleva en un primer momento por la acción glucogenolítica de las catecolaminas y disminuye con posterioridad debido al consumo de glucógeno y al aumento de la glucólisis. Las alteraciones renales condicionan un aumento de la urea y, en menor medida, de la creatinina. Por ello, el *cociente urea/creatinina* está aumentado; esta alteración es altamente sugerente de la existencia de un shock. En el ionograma es frecuente la *hiponatremia* (cabe recordar que el aumento de ADH promueve la reabsorción de agua libre de sodio). El estudio del *equilibrio ácido-base* demuestra inicialmente una alcalosis respiratoria por la hiperventilación y, más adelante, una acidosis metabólica debida a la hiperlactacidemia. Con frecuencia existe un *aumento de enzimas hepáticas* que reflejan citólisis y, en menor medida, datos de colestasis. Las *alteraciones de la hemostasia* corresponden a las de un consumo de plaquetas y factores de la coagulación.

Estudios hemodinámicos

La monitorización de los datos hemodinámicos permite una distinción entre

los diferentes tipos fisiopatológicos principales de shock. Los datos más empleados son: *a)* la *presión venosa central,* valorada mediante un catéter introducido por una vena periférica hasta la vena cava intratorácica (que mide la presión de llenado del ventrículo derecho); *b)* la *presión arterial pulmonar* y la *presión capilar pulmonar,* valoradas mediante el catéter de Swan-Ganz (que se introduce en las cavidades derechas y dispone en su extremo de un globo hinchable para obstruir la luz del vaso en el que asienta); la presión capilar pulmonar, o «presión pulmonar enclavada», es un índice de la presión de repleción del ventrículo izquierdo, y *c)* el *gasto cardíaco* (v. cap. 25). Las alteraciones en los diferentes tipos fisiopatológicos de shock se indican en la tabla 32-2.

Tabla 32-2

Diferencias hemodinámicas y ecocardiográficas de los tipos principales de shock

	Hipovolémico	Cardiogénico	Distributivo
Presión venosa central	Baja	Elevada	Variable
Presión arterial pulmonar	Baja	Elevada	Variable
Presión capilar pulmonar	Baja	Elevada	Variable
Gasto cardíaco	Bajo	Bajo	Aumentado* Disminuido†
Resistencias periféricas	Elevadas	Elevadas	Disminuidas* Elevadas†
Tamaño de cavidades	Pequeño	Grande	Grande
Contractilidad	Aumentada	Disminuida	Normal* Disminuida†

* Fase hiperdinámica del shock séptico.

† Fase hipodinámica del shock séptico.

Ecocardiografía

También la ecocardiografía permite distinguir entre los tipos principales de shock como se indica en la tabla 32-2.

Fases evolutivas del shock

En los apartados anteriores hemos podido comprobar, de forma reiterada, que el shock es un fenómeno dinámico y que depende no solo del mecanismo patogénico básico, sino también de tres fases evolutivas, que se indican en la tabla 32-3.

Tabla 32-3

Fases evolutivas del shock

	Compensado	Descompensado	Irreversible

Presión arterial	Normal* o baja	Baja	Muy baja
Presión diferencial	Disminuida o aumentada	Baja	Muy baja
Frecuencia respiratoria	Normal	Elevada	Muy elevada
Nivel de conciencia	Ansiedad	Estupor	Coma
Diuresis	Normal o baja	Muy baja	Anuria
Piel	Fría o normal*	Livideces	Cianosis

* Fase hiperdinámica del shock séptico.

Autoevaluación

Preguntas

1. El mecanismo de producción del síncope vasovagal es:
    a) Por hipotensión ortostática
    b) Reflejo
    c) Cardíaco
    d) Puede ser de todos los tipos anteriores
    e) No corresponde a ninguno de los anteriores
2. El síndrome de Adams-Stokes es una forma de síncope:
    a) Por hipotensión ortostática
    b) Reflejo
    c) Cardíaco
    d) Puede ser de todos los tipos anteriores
    e) No corresponde a ninguno de los anteriores
3. La causa más frecuente de shock cardiogénico es:
    a) Estenosis mitral
    b) Miocardiopatía hipertrófica
    c) Infarto agudo de miocardio
    d) Pericarditis constrictiva
    e) Taponamiento pericárdico
4. Es una causa de shock distributivo:
    a) Síndrome de extravasación capilar
    b) Sepsis
    c) Anafilaxia
    d) Shock neurogénico
    e) Todas las anteriores
5. El taponamiento pericárdico es causa de:
    a) Shock hipovolémico
    b) Shock cardiogénico
    c) Shock distributivo
    d) Shock obstructivo
    e) Ninguno de los anteriores
6. En el shock, la fase inicial se caracteriza por:
    a) Vasodilatación de los esfínteres pre- y poscapilares

b) Vasoconstricción de los esfínteres pre- y poscapilares
c) Vasoconstricción de los esfínteres precapilares con vasodilatación de los poscapilares
d) Vasodilatación de los esfínteres precapilares con vasoconstricción de los poscapilares
e) Ausencia de alteración de los esfínteres pre- y poscapilares

7. El factor depresor del miocardio en la sepsis se identifica en la actualidad con:
   a) Endotelina 1
   b) Angiotensina II
   c) Aldosterona
   d) Citocinas proinflamatorias
   e) Citocinas antiinflamatorias
8. No es una manifestación clínica habitual del shock:
   a) Palidez cutáneo-mucosa
   b) Bradipnea
   c) Pulso filiforme
   d) Oliguria
   e) Cianosis
9. No es un dato habitual en las alteraciones analíticas en las fases iniciales del shock:
   a) Hiperglucemia
   b) Descenso del cociente urea/creatinina
   c) Hiponatremia
   d) Alcalosis respiratoria
   e) Citólisis hepática
10. La presencia en el ecocardiograma de un paciente en shock de cavidades de pequeño tamaño con aumento de la contractilidad miocárdica debe sugerir:
    a) Shock hipovolémico
    b) Shock cardiogénico
    c) Shock distributivo
    d) Shock obstructivo
    e) Ninguna de las anteriores

Respuestas

1. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: se incluyen en la categoría de síndrome reflejo los relacionados con reflejos normales que, de forma temporal, son inapropiados y llevan a una vasodilatación excesiva (vasodepresores) y/o a bradicardia (cardioinhibidores). La forma más frecuente es el síncope vasovagal. Otras formas de síncope por reflejos anormales son los situacionales como el

tusígeno, el miccional o el defecatorio. Finalmente se incluye en esta categoría el síndrome del seno carotídeo, relacionado con la manipulación de esta estructura anatómica.

2. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: los dos mecanismos principales de síncope de origen cardíaco son: 1) la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo (por trastornos luminales, como el mixoma auricular, o parietales, como valvulopatías o la miocardiopatía hipertrófica), y 2) varios tipos de arritmias (bloqueos auriculoventriculares, taquicardias rápidas, bradicardias como el reflejo cardioinhibidor del síndrome del seno carotídeo). El síncope derivado de la producción de arritmias cardíacas recibe el nombre de síndrome de Adams-Stokes.

3. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: el fracaso agudo de la actividad de la bomba cardíaca (shock cardiogénico) aparece fundamentalmente en el infarto de miocardio (con importante afectación de la pared muscular), en las miocardiopatías evolucionadas y en insuficiencias valvulares agudas.

4. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: en el shock distributivo, una parte del volumen circulante queda inmovilizada en los vasos dilatados, por lo que disminuyen la precarga y, por lo tanto, el gasto cardíaco. Este mecanismo actúa en tres situaciones características: 1) shock séptico; 2) shock anafiláctico, y 3) shock neurogénico y síndrome de extravasación capilar.

5. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: el shock obstructivo se caracteriza por que, aunque el corazón es normal, no posee sangre para bombear por una obstrucción en el llenado. Las causas principales son algunos síndromes pericárdicos (taponamiento y pericarditis constrictiva), el embolismo pulmonar masivo y el neumotórax a tensión.

6. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: inicialmente, los agentes vasoconstrictores ocasionan una vasoconstricción de los esfínteres pre- y poscapilares. Como consecuencia, aumentan la hipoxia y la acidosis que es producto del

metabolismo anaerobio. Por este motivo, se relaja el esfínter precapilar y se mantiene la constricción en el esfínter poscapilar, que es más resistente a la acción de los agentes locales. La consecuencia es un aumento de la presión hidrostática capilar, que facilita el paso de líquido desde la sangre hasta el espacio intersticial.

7. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: el denominado factor depresor del miocardio (MDF, *myocardial depressant factor*) en la actualidad se identifica con las citocinas inflamatorias, principalmente, TNF-α. Ocasiona una disminución de la contractilidad miocárdica.

8. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: la taquipnea es la respuesta del aparato respiratorio a la hipoxia; el resto de las manifestaciones son las derivadas de la hipoperfusión tisular.

9. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: la glucemia se eleva en un primer momento por la acción glucogenolítica de las catecolaminas y disminuye con posterioridad debido al consumo de glucógeno y al aumento de la glucólisis. Las alteraciones renales condicionan un aumento de la urea y, en menor medida, de la creatinina. Por ello, el cociente urea/creatinina está aumentado; esta alteración es altamente indicativa de la existencia de un shock. En el ionograma es frecuente la hiponatremia (cabe recordar que el aumento de ADH promueve la reabsorción de agua libre de sodio). El estudio del equilibrio ácido-base demuestra inicialmente una alcalosis respiratoria por la hiperventilación y, más adelante, una acidosis metabólica debida a la hiperlactacidemia. Con frecuencia existe un aumento de enzimas hepáticas que reflejan citólisis.

10. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: en el shock hipovolémico, la disminución del volumen circulante se intenta compensar con un aumento de la contractilidad cardíaca.

CAPÍTULO 33

Insuficiencia circulatoria (II)

Insuficiencia cardíaca congestiva

La insuficiencia cardíaca es un caso particular de insuficiencia circulatoria, o incapacidad del aparato circulatorio para aportar a los tejidos la cantidad de sangre que precisan en cada momento.

Debemos precisar que la insuficiencia cardíaca a la que nos vamos a referir principalmente es la congestiva, es decir, la que se desarrolla lentamente. Por lo tanto, da tiempo a que se establezcan los mecanismos compensadores que vamos a estudiar. De esta forma, puede definirse *insuficiencia cardíaca congestiva* (ICC) como aquella situación en la que se asocian dos datos: la incapacidad del corazón para aportar una cantidad de sangre adecuada a los tejidos y un exceso de líquido corporal.

Debemos recordar en este momento que en el shock cardiogénico (v. cap. 32) también aparece una insuficiencia cardíaca, pero la rapidez de instauración impide el total funcionamiento de los mecanismos de compensación y, por lo tanto, no existe congestión vascular sistémica. Sin embargo, la congestión pulmonar puede aparecer en formas agudas como la emergencia hipertensiva o la disfunción valvular aguda.

Mecanismos y causas

En todas las situaciones que llevan a la ICC existe un hecho constante: *la disminución del llenado arterial.* En las formas más comunes de insuficiencia cardíaca existe una alteración de la función ventricular, lo que condiciona una disminución del gasto cardíaco (ICC de «bajo gasto»). Por el contrario, en algunas situaciones el gasto cardíaco, aunque elevado, es insuficiente para aportar la sangre necesaria (ICC de «alto gasto»). En este último caso, la causa del fallo de llenado arterial es una vasodilatación arterial excesiva. En los siguientes apartados se revisan los principales mecanismos y las causas responsables de ambos tipos de ICC (fig. 33-1).

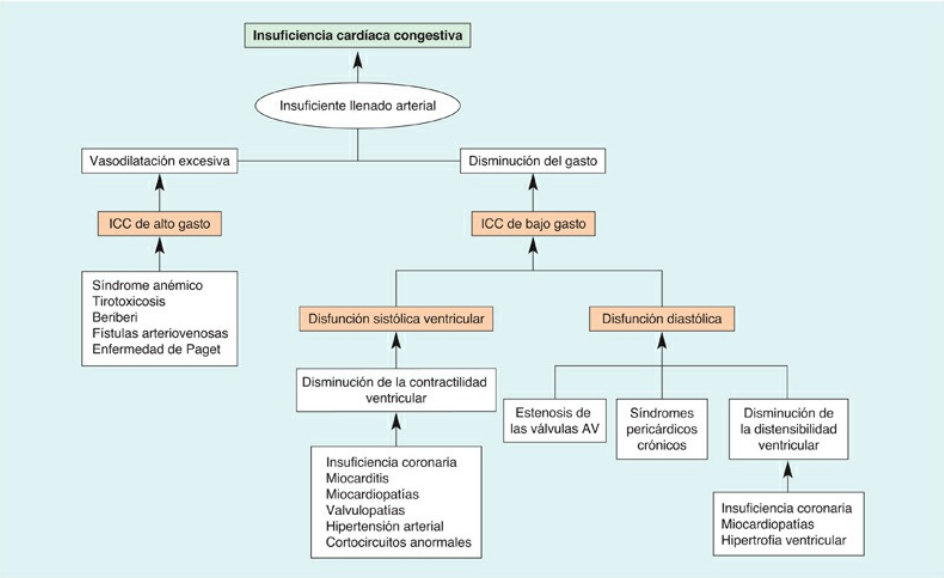


FIGURA 33-1 Mecanismos y causas de la insuficiencia cardíaca congestiva.

Insuficiencia cardíaca congestiva de «alto gasto»

Aparece de forma característica en la anemia (v. cap. 52), el beriberi (v. cap. 70), la tirotoxicosis (v. cap. 58), las fístulas arteriovenosas y la enfermedad de Paget (v. cap. 81). Se trata de situaciones hiperdinámicas en las que, siendo el gasto adecuado, el corazón es incapaz de aportar a los tejidos la sangre que necesitan.

Insuficiencia cardíaca congestiva de «bajo gasto»

Constituye la situación más frecuente, de tal forma que muchos textos hacen sinónimos el término *insuficiencia cardíaca congestiva* y el de *insuficiencia ventricular.* Esta última puede adoptar dos formas diferentes, aunque no

excluyentes, en un mismo paciente: la *insuficiencia sistólica* (en la que la fracción de eyección del ventrículo izquierdo [FEVI] está reducida) y la *insuficiencia diastólica* (en la que la FEVI está preservada) (tabla 33-1; v. fig. e33-1).

Tabla 33-1

Diferencias entre disfunción sistólica y disfunción diastólica

	Disfunción sistólica	Disfunción diastólica
Auscultación	Tercer ruido	Cuarto ruido
Radiografía de tórax	Cardiomegalia	Silueta normal
Fracción de eyección	Reducida	Preservada
Flujo transmitral	Normal	Disminuido

Los límites de la FEVI se establecen en ≥ 50% (preservada), < 40% (reducida) y del 40 al 49% (intermedia).

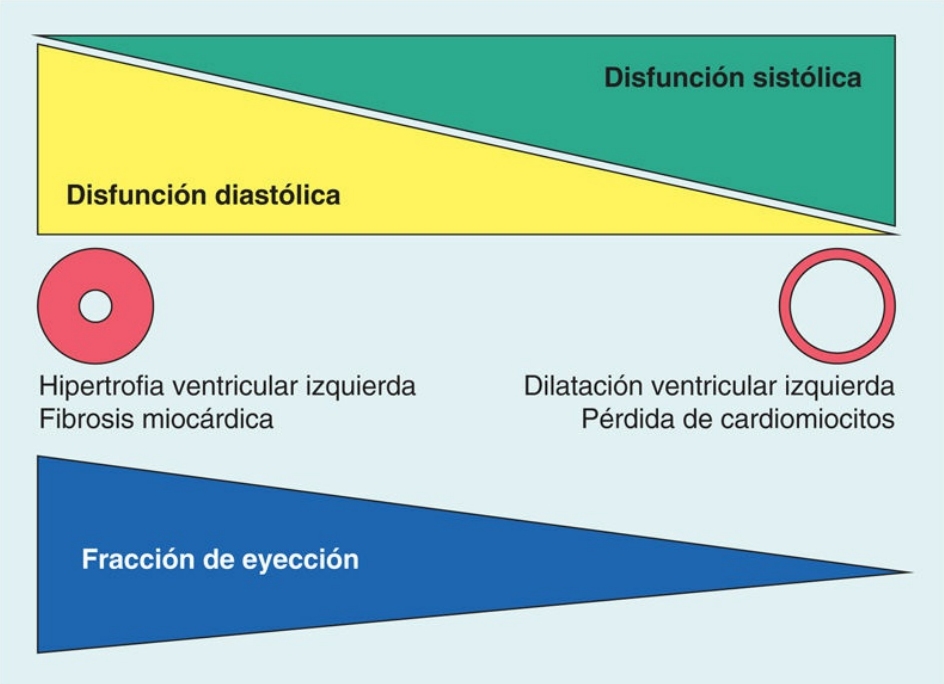


FIGURA E33-1 Tipos de insuficiencia cardíaca de bajo gasto.

De forma más inconstante, algunas arritmias pueden conducir a la ICC por los trastornos hemodinámicos ya estudiados (v. cap. 28).

Insuficiencia cardíaca congestiva por disfunción sistólica

En la insuficiencia cardíaca sistólica, el mecanismo inicial es una *disminución de la contractilidad miocárdica.* Como consecuencia, para una precarga y una poscarga determinadas, disminuye el volumen sistólico. La puesta en marcha

de los mecanismos de compensación (v. más adelante) da lugar a: *a)* un *incremento de la precarga,* con la consecuencia favorable de un aumento del gasto, pero a expensas de aumentar la presión al final de la diástole; *b)* un *aumento de la contractilidad,* y *c)* un *aumento de la frecuencia cardíaca.* Los mismos mecanismos de compensación, mantenidos durante mucho tiempo, generan cambios, conocidos con el nombre de remodelado miocárdico (v. más adelante), que se asocian a la disminución de la contractilidad ventricular.

Es indudable que estos cambios, expresivos de una miocardiopatía por sobrecarga, pueden ser causa de depresión de la función sistólica (y, como veremos a continuación, de la diastólica), aunque también son beneficiosos, ya que limitan un consumo alto de energía intolerable de forma persistente.

Las principales causas que llevan a una sobrecarga sistólica son: la isquemia miocárdica, particularmente, el infarto de miocardio (v. cap. 30); las miocarditis y algunas miocardiopatías primarias (v. cap. 29); las valvulopatías (v. cap. 27); la hipertensión arterial (v. cap. 31), y las comunicaciones anormales entre cavidades cardíacas. En algunos casos las lesiones son primitivas del miocardio (p. ej., miocardiopatías), pero en otros casos se deben a una sobrecarga de presión (p. ej., en las estenosis valvulares sigmoideas o en la hipertensión arterial, sistémica o pulmonar) o a una sobrecarga de volumen (p. ej., en las insuficiencias valvulares o en los cortocircuitos anormales).

Insuficiencia cardíaca congestiva por disfunción diastólica

Existen tres mecanismos que llevan a la disfunción diastólica ventricular. El primero aparece en las estenosis de las válvulas auriculoventriculares, de tal forma que la sangre no accede a los ventrículos durante la diástole. En segundo lugar, la afectación pericárdica crónica (pericarditis constrictiva, derrame pericárdico) limita la expansión ventricular durante la diástole. El tercero, y el más frecuente, es un fallo en la distensibilidad miocárdica. Debemos recordar en este punto que las dos primeras fases de la diástole (isovolumétrica y de llenado rápido) son activas, mientras que la fase de llenado lento se debe a la distensión pasiva del miocardio para acomodar la sangre que llega. Por este motivo, el fracaso de la distensibilidad puede deberse a las siguientes circunstancias: *a)* una disminución del aporte de energía (como sucede en la isquemia miocárdica); *b)* una alteración de la propia pared ventricular (debido a miocardiopatías), y *c)* con más frecuencia, la hipertrofia ventricular secundaria a una disfunción sistólica.

Con la excepción del primer mecanismo, en el resto de los casos de disfunción diastólica la falta de distensibilidad miocárdica produce un aumento de la presión ventricular al final de la diástole, que es responsable de la puesta en marcha de los mecanismos de compensación y, finalmente, de las manifestaciones clínicas.

Mecanismos compensadores

Cuando la función del corazón se ve amenazada, el organismo pone en marcha varios mecanismos para compensar el trastorno, principalmente tratando de aumentar el gasto cardíaco. En este apartado se detallarán los mecanismos que se ponen en marcha para la compensación de la falta de sangre, así como las consecuencias beneficiosas y desfavorables (fig. 33-2).

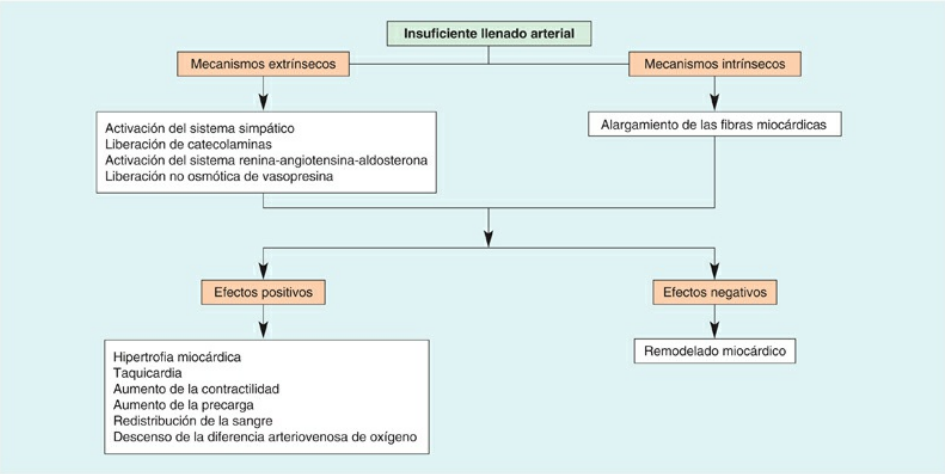


FIGURA 33-2 Mecanismos de compensación de la insuficiencia cardíaca congestiva.

Tipos de mecanismos compensadores

Existen dos tipos de mecanismos (extrínsecos e intrínsecos) que intentan compensar la falta de llenado arterial característica de la ICC.

Los *mecanismos extrínsecos* principales son: *a)* la activación del sistema simpático y la liberación de catecolaminas; *b)* la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, y *c)* la liberación no osmótica de vasopresina (ADH). Las consecuencias de la activación de estos sistemas ya han sido detalladas previamente (v. cap. 32, fig. 32-3). Una de las consecuencias de esta activación es la retención de sodio y agua que eleva la volemia y, por lo tanto, la precarga.

Además, la estimulación simpática promueve el desplazamiento brusco del reservorio venoso de la circulación esplácnica a la circulación arterial, lo que aumenta la volemia.

En la ICC, debido al aumento de la volemia, también se produce un aumento de la liberación de péptidos natriuréticos que intentan controlar la retención de sodio y la vasoconstricción, aunque no consiguen reducir el

volumen circulante.

Estos mecanismos son los mismos recursos utilizados para aumentar el rendimiento del corazón en el ejercicio físico y para compensar la hipoxia (v. cap. 20) y la hipovolemia (v. cap. 68). En definitiva, se trata de que, en respuesta a estímulos captados por receptores de presión y de volumen, quimiorreceptores y osmorreceptores situados en lugares estratégicos, se despierta una reacción coordinada y compleja en la que participan el sistema simpático-adrenal, el eje renina-angiotensina-aldosterona y la ADH. Esta respuesta, sin duda alguna, ha prestado una valiosa ayuda a las especies para la supervivencia (p. ej., por haber permitido a sus individuos soportar las hemorragias del parto y las provocadas por accidentes en la lucha con el medio ambiente para proveerse de alimentos).

Estos mecanismos compensadores están diseñados para actuar a corto plazo y, por ello, su persistencia se asocia a efectos nocivos. Solo citaremos, en este momento, que la noradrenalina ejerce un efecto tóxico directo sobre los cardiomiocitos, además de efectos mitogénicos; estos fenómenos están implicados en el remodelado (v. más adelante).

El principal *mecanismo intrínseco* es el alargamiento de las fibras miocárdicas en respuesta al aumento de la volemia y, por lo tanto, de la precarga. Como consecuencia, de acuerdo con el mecanismo de Frank-Starling y dentro de ciertos límites, mejora su eficacia contráctil (fig. 33-3).

Desde el punto de vista ultraestructural, es fácil comprender este fenómeno, ya que el aumento moderado de la longitud de los sarcómeros hace aumentar el número de puentes de unión entre actina y miosina, de tal forma que se incrementa la fuerza desarrollada por la contracción (v. fig. e33-2). Además, al alargarse las fibras, aumenta la afinidad del calcio por la troponina C, lo que también contribuye a mejorar la contractilidad.

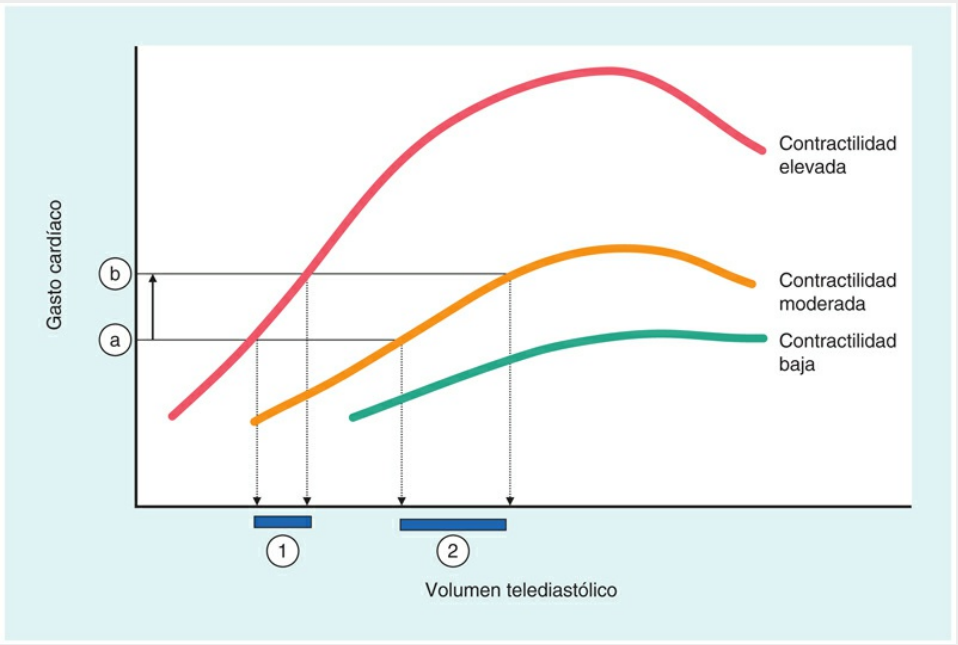


FIGURA 33-3 Importancia relativa de la contractilidad y la precarga sobre el gasto cardíaco. Obsérvese que, para provocar el mismo aumento del gasto cardíaco (de *a* a *b*), a medida que la contractilidad desciende es preciso un mayor aumento del volumen telediastólico (*1* en el caso de elevada contractilidad, *2* en el caso de contractilidad moderada). Sin embargo, en el corazón insuficiente (baja contractilidad) este mecanismo queda totalmente limitado.

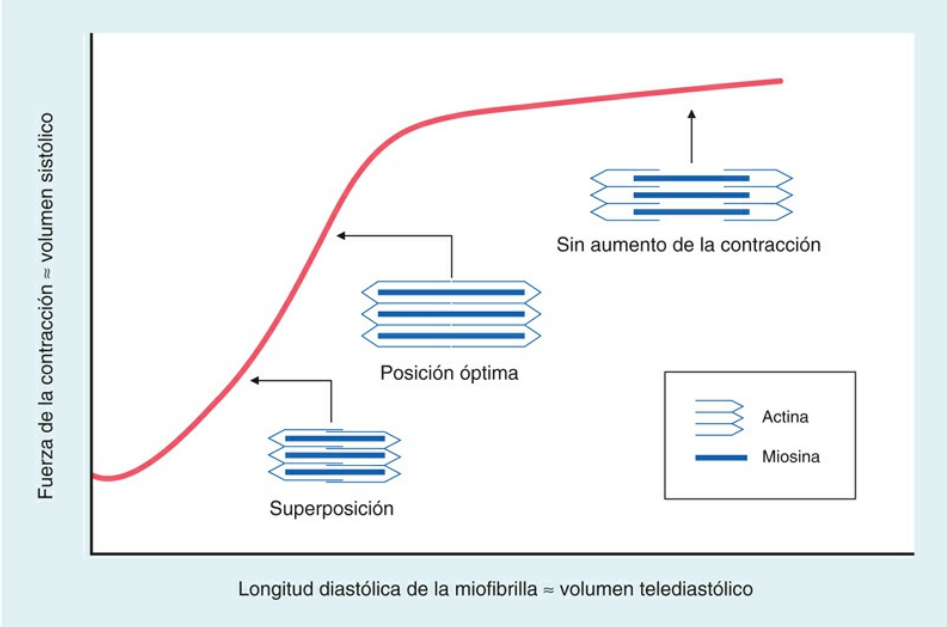


FIGURA E33-2 Explicación estructural del mecanismo de Frank-Starling.

De cualquier forma, la eficacia del mecanismo de Frank-Starling es escasa en el corazón, puesto que la curva de función es casi plana y se está actuando sobre su meseta; por ello, es poco probable que pueda aumentar el gasto cardíaco (v. fig. 33-3).

En este caso, el aumento prolongado e intenso de la precarga también hace fracasar este mecanismo, lo que conduce a la dilatación pasiva o patológica del corazón. En esta circunstancia se produce un desacoplamiento entre los filamentos de actina y miosina, con lo que la contracción es más débil. No obstante, esta dilatación se considera un mecanismo compensador (el último recurso intrínseco), ya que, aunque la contracción sea débil, la cantidad de sangre expulsada es mayor que si el tamaño del corazón fuera menor. Naturalmente, en estas condiciones la fracción de eyección es baja y la presión diastólica final está elevada.

Consecuencias positivas de los mecanismos compensadores

Las consecuencias positivas de estos mecanismos pueden llegar a controlar el problema básico (disminución del gasto cardíaco o vasodilatación excesiva crónica). A continuación, se exponen las principales consecuencias.

Hipertrofia miocárdica

El estímulo básico para la hipertrofia es el aumento de la presión intracavitaria y, por consiguiente, de la tensión de la pared. En la sobrecarga de presión este mecanismo es obvio, mientras que en la sobrecarga de volumen se explica porque, de acuerdo con la ley de Laplace, la tensión parietal es proporcional al radio de la cavidad.

En la hipertrofia por presión, la compensación se desarrolla al distribuir la carga entre más sarcómeros. Por otro lado, la dilatación ventricular compensa el gasto cardíaco, pues con el mismo grado de acortamiento de las fibras aumenta el volumen de eyección.

Taquicardia

Actúa como mecanismo compensador, ya que, al aumentar la frecuencia cardíaca, se mantiene el gasto cardíaco, aunque el volumen sistólico está disminuido. La causa inmediata de la taquicardia es el aumento del tono simpático y la liberación de las catecolaminas.

Aumento de la contractilidad

Este mecanismo actúa dentro de lo posible y es consecuencia de la hipersimpaticotonía y del aumento de las catecolaminas.

Aumento de la precarga

Se debe a dos razones: al aumento de la volemia, es decir, de sodio y agua retenidos en el riñón por la acción de los sistemas compensadores, y al aumento del tono venoso, como resultado del incremento de la actividad del sistema simpático.

Redistribución de la sangre

Como hemos mencionado en otros capítulos, se favorece el flujo a través de los vasos coronarios y del sistema nervioso central, que responden de forma menos marcada a la acción de las catecolaminas, disminuyendo el flujo en la piel, el riñón y el sistema esplácnico.

Aumento de la diferencia arteriovenosa de oxígeno

Al extraer más oxígeno de la sangre arterial que en condiciones normales, los tejidos pueden acercarse a obtener el que precisan, aunque la cantidad de sangre que reciben sea inferior a la anormal. La extracción del oxígeno está facilitada por el aumento en los eritrocitos del 2,3-difosfoglicerato, que desplaza hacia la derecha la curva de disociación de la oxihemoglobina (v. cap. 19).

Consecuencias negativas de los mecanismos compensadores

Existen muchos ejemplos de consecuencias negativas de los mecanismos de compensación. Así, la taquicardia y el aumento de la contractilidad incrementan el consumo de oxígeno por el miocardio; la hipersimpaticotonía y el aumento de agentes humorales (catecolaminas, angiotensina II y ADH), al ocasionar vasoconstricción, aumentan la poscarga, lo que disminuye el rendimiento del corazón insuficiente o impide el aumento de la volemia necesario para conseguir una precarga adecuada; ello ocasiona la congestión de otros órganos, llevando a su insuficiencia (p. ej., congestión pulmonar).

Además de estos aspectos, los mecanismos de compensación (intrínsecos y extrínsecos) dan lugar a modificaciones morfológicas ventriculares, denominadas genéricamente *remodelado miocárdico.* De forma más precisa, se ha denominado remodelado miocárdico al conjunto de cambios que afectan a su composición celular, a la masa total del miocardio y a las alteraciones de la geometría ventricular, que ocasionan un inadecuado funcionamiento del músculo cardíaco (fig. 33-4).

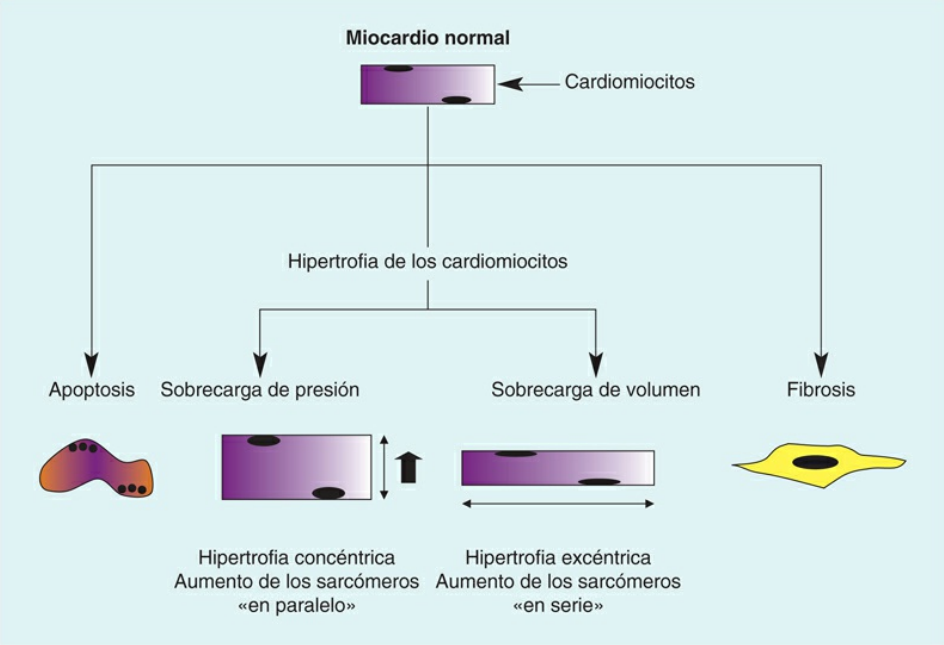


FIGURA 33-4 Fenómenos básicos del remodelado miocárdico.

Las principales alteraciones de la *composición celular* son la disminución del número de cardiomiocitos (por necrosis y/o apoptosis) con el desarrollo de fibrosis (con disposición perivascular e intersticial).

En el desarrollo de fibrosis intervienen mecanismos de estimulación de la síntesis de colágeno (citocinas, como IL-1 o TNF-α; factores de crecimiento, como PDGF, TGF-β o FGF, y hormonas, como aldosterona, angiotensina II y endotelina 1). Por otro lado, existen mecanismos que promueven la degradación del colágeno, como algunas metaloproteinasas de la matriz (MMP, *matrix metalloproteinases*), inhibidas a su vez por TIMP *(tissue inhibitor of metalloproteinases)* (v. fig. e33-3).

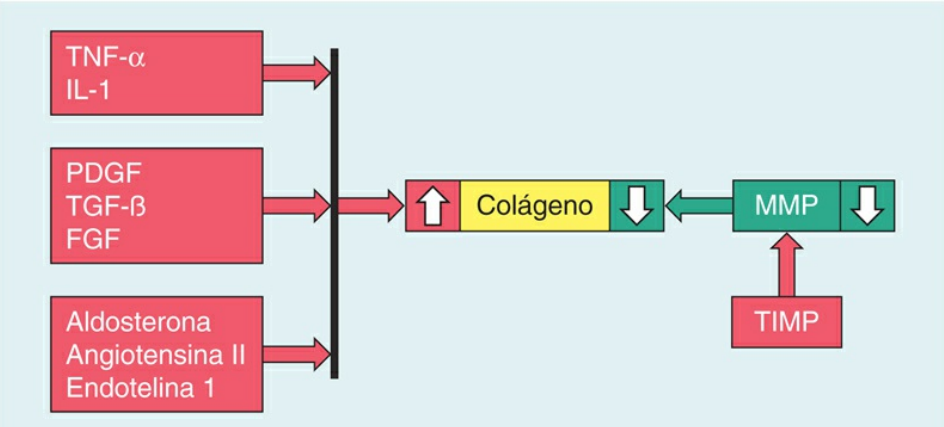


FIGURA E33-3 Mecanismos de fibrosis en la insuficiencia cardíaca. *FGF, fibroblast growth factor; IL-1,* interleucina 1; *MMP, matrix metalloproteinases; PDGF, platelet derived growth factor; TGF-β, transforming growth factor β; TIMP, tissue inhibitor of metalloproteinases; TNF-α,* factor de necrosis tumoral α.

La *masa del miocardio* aumenta, ya que, a pesar de que disminuye el número total de cardiomiocitos, aumenta el volumen de cada célula individual (hipertrofia) debido al incremento del contenido de proteínas y ribosomas.

Existen dos patrones de hipertrofia según el mecanismo que pone en marcha el proceso. Así, en las *sobrecargas de presión* se produce un aumento del grosor de las fibras miocárdicas sin alteración de la longitud, debido a que los nuevos sarcómeros se disponen «en paralelo» junto a los preexistentes, y macroscópicamente se caracteriza por el crecimiento concéntrico de la cavidad ventricular. Sin embargo, en las *sobrecargas de volumen* aumenta la longitud de las fibras sin aumentar el grosor, debido a que los sarcómeros que se van constituyendo se colocan «en serie» junto a los antiguos alargando las fibras, y su manifestación macroscópica consiste en un crecimiento excéntrico del ventrículo. Por los datos mencionados, es fácil comprender que se produce una *alteración de la geometría ventricular,* en la que se pierde su forma elíptica y se vuelve más esferoidal.

Los mecanismos por los que se produce el remodelado miocárdico comienzan a aclararse (v. fig. e33-4). De este modo, el estiramiento mecánico de la pared junto con los factores mencionados (angiotensina II, noradrenalina, endotelina 1) estimulan las vías de señalización intracelular (principalmente, las vías mediadas por las proteínas cinasas activadas por mitógenos [MAPK] y por proteínas G [específicamente de la familia Gαq]), que dan lugar a cambios en la expresión génica. Además, existen otros factores (secundarios o terciarios) que determinan que, frente a un estímulo similar, el cardiomiocito desarrolle hipertrofia o apoptosis (proteínas de la familia de la interleucina 6 [IL-6]) y los mecanismos implicados en la evolución hacia hipertrofia concéntrica o excéntrica.

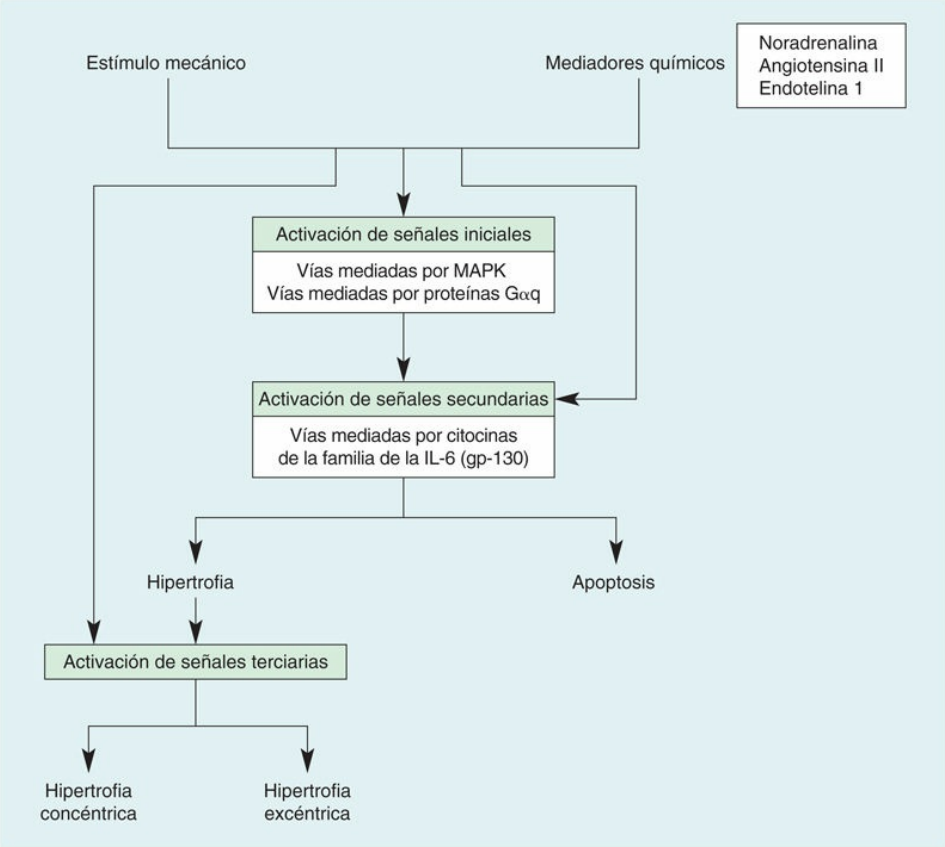


FIGURA E33-4 Mecanismos del remodelado cardíaco.

Aunque algunos fenómenos del remodelado (en concreto, la hipertrofia) inicialmente son positivos, a medio plazo dan lugar a una alteración de la contractilidad y a la larga a una alteración de la distensibilidad miocárdica.

En la base de estos trastornos de contractilidad y distensibilidad se encuentran múltiples alteraciones bioquímicas, dentro de las que destacan las alteraciones del manejo del calcio y la generación de radicales libres de oxígeno.

Las alteraciones en el *manejo del calcio,* secundarias a algunos mediadores (p. ej., estímulo adrenérgico), afectan a varios mecanismos implicados en las modificaciones de este catión en la célula miocárdica (v. fig. e33-5). Así, por un lado, se observan alteraciones en los canales lentos del calcio, que promueven la entrada de este catión y del receptor de tipo 2 de la rianodina, por lo que no se produce la liberación de calcio desde el retículo sarcoplásmico. Por otro lado, se observan alteraciones en la entrada del calcio en el retículo sarcoplásmico por alteraciones de la molécula SERCAS *(sarcoendoplasmic reticulum calcium-ATPase)* y/o el fosfolambano. En ambas situaciones se alteran respectivamente la contracción y la relajación de los cardiomiocitos.

La *generación de radicales libres de oxígeno* es un fenómeno constante en la insuficiencia cardíaca, responsable de lesiones por varios mecanismos: *a)* promueve la apoptosis y necrosis de los cardiomiocitos; *b)* altera los receptores de la rianodina, y *c)* modifica la actividad de las MMP.

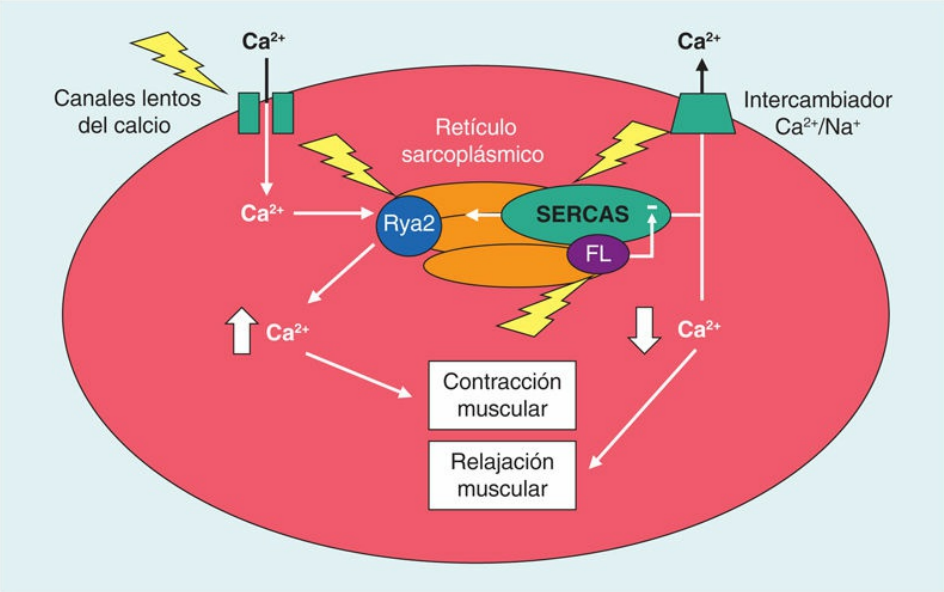


FIGURA E33-5 Alteraciones del manejo del calcio en el cardiomiocito en la insuficiencia cardíaca. *FL,* fosfolambano; *Rya2,* receptor de la rianodina de tipo 2; *SERCAS, sarcoendoplasmic reticulum calcium-ATPase.*

Consecuencias y manifestaciones

Cuando los mecanismos compensadores consiguen mantener un gasto cardíaco suficiente para que el paciente lleve una vida normal con una actividad física moderada, se puede afirmar que la insuficiencia cardíaca está *compensada*, y, si no es así, recibe la denominación de *descompensada.* Sin embargo, al ser tan difícil establecer qué es lo normal, en la práctica se entiende por insuficiencia descompensada aquella en la que son evidentes las manifestaciones que expresan la congestión vascular.

Las manifestaciones de la insuficiencia cardíaca pueden ser agrupadas en varios grupos: *a)* las que expresan la hipoperfusión tisular por la *disminución del gasto cardíaco; b)* las que son atribuibles a la *acumulación de sangre* por detrás del ventrículo insuficiente, que realmente son consecuencia del aumento compensador (para elevar la precarga) de la volemia; *c)* los datos obtenidos al explorar el ventrículo insuficiente, que son consecuencia del *fallo de la contractilidad y/o de la distensibilidad*, y *d)* las consecuencias del desarrollo de los *mecanismos compensadores.* Evidentemente, no indicaremos las manifestaciones propias de los procesos causales, que ya han sido detalladas en los capítulos 27 a 31.

Este es el esquema que vamos a seguir para analizar las manifestaciones de las insuficiencias ventriculares izquierda y derecha. La insuficiencia cardíaca global, que aparece cuando el agente causal afecta a ambos ventrículos o como consecuencia evolutiva de una insuficiencia cardíaca izquierda, combina las manifestaciones de la insuficiencia de ambos ventrículos. Finalmente, indicaremos algunas características peculiares de la insuficiencia de alto gasto.

Insuficiencia ventricular izquierda

Se observa aislada cuando las causas que conocemos afectan exclusivamente al ventrículo izquierdo (p. ej., las valvulopatías aórticas y la hipertensión arterial).

Manifestaciones por la disminución del gasto cardíaco izquierdo

Las principales alteraciones son las siguientes:

- **Debilidad muscular y fatiga precoz.** Su origen es el aporte insuficiente de sangre a los músculos.
- **Trastornos neurológicos y mentales.** Varias manifestaciones neurológicas como la somnolencia, la disminución de la capacidad de concentración o la agitación son el resultado de la reducción del flujo sanguíneo encefálico.
- **Alteraciones urinarias.** Las dos más frecuentes son la oliguria

(disminución del volumen urinario) y la nicturia (aumento de la diuresis nocturna). Los mecanismos de la *oliguria* son evidentes, ya que la disminución del filtrado glomerular y el aumento de la reabsorción tubular de sodio y agua ocasionan una disminución de la diuresis. La *nicturia* es atribuible a la movilización de líquido del edema, porque mejora la perfusión renal debido a que disminuye el tono del simpático durante el reposo nocturno.

- **Cianosis.** Es de tipo periférico, es decir, por aumento de la extracción de oxígeno a la sangre arterial (v. cap. 20).
- **Respiración de Cheyne-Stokes.** Sus características y mecanismos han sido descritos con detalle en el capítulo 18.
- **Hipotensión arterial.** Afecta fundamentalmente a la presión sistólica, ya que la presión diastólica se mantiene por la arterioloconstricción refleja.

Manifestaciones por la acumulación de sangre en la circulación pulmonar

Son las de la congestión pulmonar pasiva y del edema pulmonar cardiogénico, que ya han sido mencionadas en el capítulo 22.

Manifestaciones por la alteración de la contractilidad o la distensibilidad del miocardio

Existen varias manifestaciones que corresponden al *fallo de la contractilidad.* De este modo: *a)* el *latido de la punta* es débil, ya que este signo depende directamente de la contractilidad del ventrículo izquierdo; *b) disminuye la intensidad del primer tono* en el foco mitral, ya que el cierre de la válvula es suave por el descenso de la velocidad de ascenso de la presión sistólica intraventricular, y *c)* el *pulso* puede ser *alternante,* es decir, consistir en una sucesión de latidos fuertes y débiles, fenómeno que se explica admitiendo que las fibras miocárdicas más dañadas solo participan en una de cada dos contracciones.

Las principales manifestaciones derivadas de la *disminución de la distensibilidad* son los ritmos de galope (principalmente, la aparición de un cuarto ruido) (v. cap. 26).

Manifestaciones derivadas de los mecanismos compensadores

Los datos atribuibles al desarrollo de los mecanismos compensadores son los siguientes: *a)* la *taquicardia; b)* la aparición de un *soplo sistólico mitral,* porque al dilatarse el ventrículo izquierdo se ensancha el anillo de inserción de la válvula y esta se hace insuficiente (insuficiencia relativa), y *c)* la *cardiomegalia.* Es preciso señalar que en la disfunción diastólica pura ni se detecta un soplo de insuficiencia mitral ni aparece cardiomegalia.

Insuficiencia ventricular derecha

Se observa cuando las causas afectan solo al ventrículo derecho, siendo el paradigma la hipertensión pulmonar por neumopatías *(cor pulmonale).*

Manifestaciones por la disminución del gasto cardíaco derecho

Son similares, aunque de menor intensidad, a las señaladas en la insuficiencia izquierda, ya que la sangre que expulsa el ventrículo izquierdo es la que recibe del derecho.

Manifestaciones por la acumulación de sangre en la circulación sistémica

Las principales manifestaciones son las siguientes:

- **Ingurgitación yugular.** Se caracteriza por la observación, a simple vista, de las venas yugulares repletas de sangre, en ambos lados del cuello, fenómeno que no desaparece cuando el paciente se incorpora y, por lo tanto, facilita su drenaje por acción de la gravedad.
- **Test abdominoyugular positivo.** Otro dato característico de la insuficiencia cardíaca derecha es la observación de la ingurgitación yugular al aumentar la presión intraabdominal (presionando en una región diferente del hipocondrio derecho).

Esta maniobra exploratoria (conocida tradicionalmente como reflujo hepatoyugular) no debe seguir recibiendo este nombre, ya que la presión directa del hígado, al inducir dolor, puede falsear los resultados. La explicación es simple, ya que parte de la sangre acumulada en las vísceras abdominales es movilizada hacia las venas yugulares y, además, la elevación del diafragma comprime el corazón, reduciendo su capacidad para acoger sangre.

- **Alteraciones hepáticas.** La congestión pasiva del hígado es responsable de varios tipos de manifestaciones clínico-biológicas. Así, se produce *hepatomegalia,* debida a la hipertensión portal poscapilar (v. cap. 43); el tamaño del hígado es variable, atendiendo a los episodios de descompensación. Inicialmente, el hígado es blando y sensible a la presión y puede evolucionar con posterioridad a una cirrosis hepática. Si el desarrollo de la hepatomegalia es rápido, el paciente puede presentar *hepatalgia* (dolor en el hipocondrio derecho) por la distensión de la cápsula hepática. La exploración funcional del hígado aporta resultados patológicos, aunque muy variables; curiosamente, el más común es el de *colestasis disociada* (v. cap. 40).
- **Edema periférico y ascitis.** Sus características se detallan en los capítulos 43 y 68.

- **Oliguria.** En este contexto se debe a que la perfusión renal no depende únicamente del flujo y la presión en la arteria renal, sino de la llamada presión de perfusión transrenal resultante de la diferencia entre la presión venosa central y la presión arterial.
- **Manifestaciones digestivas.** Es relativamente habitual la aparición de anorexia, pesadez posprandial, náuseas e, incluso, malabsorción intestinal, que se atribuyen a la congestión de la pared del tubo digestivo.

Manifestaciones por la alteración del miocardio o los mecanismos compensadores

Las manifestaciones son similares a las descritas en la insuficiencia izquierda, pero referidas al ventrículo derecho, lo que significa que se aprecia un latido en las zonas paraesternal izquierda y epigástrica. Además, las alteraciones de la auscultación se obtienen en la zona tricuspídea.

Insuficiencia cardíaca con alto gasto

Los dos rasgos característicos de esta forma de insuficiencia cardíaca son que la piel está caliente, y la presión diferencial, aumentada. La explicación es el elevado gasto cardíaco (se entiende que en términos absolutos) y la dilatación arteriolar de todas las situaciones en las que se observa.

Exploraciones complementarias

Los exámenes complementarios permiten, en muchos casos, determinar la causa responsable de la insuficiencia cardíaca y han sido mencionados en los capítulos correspondientes.

En este apartado señalaremos solo los métodos complementarios útiles en el diagnóstico de los tipos patogénicos de insuficiencia cardíaca y los principales biomarcadores de esta situación.

Métodos de exploración del mecanismo responsable

Además de algunos datos clínicos (v. tabla 33-1), el empleo de métodos complementarios incruentos (ecocardiografía, angiografía isotópica) y cruentos (cateterismo) permite la identificación del mecanismo responsable. Así, la medida del *volumen/minuto cardíaco* permitirá clasificar la *insuficiencia cardíaca en alto o bajo gasto.* Por otro lado, determinadas magnitudes permiten diferenciar la disfunción sistólica de la diastólica. Puede identificarse la *disfunción sistólica* midiendo datos de la fase isovolumétrica (disminución del cociente dP/dt, o pendiente de la elevación de la presión intraventricular) o de la fase de eyección del ventrículo izquierdo (fracción de eyección [v. cap. 25], velocidad de acortamiento circunferencial y velocidad de eyección sistólica). La principal medida de *disfunción diastólica* es la velocidad de flujo a través de la válvula mitral, que descenderá en presencia de alteración del llenado.

Biomarcadores

Los principales biomarcadores relacionados de forma individual o combinada con la evolución de la insuficiencia cardíaca se indican en la tabla e33-1.

Tabla e33-1

Biomarcadores en la insuficiencia cardíaca

Proceso	Marcador
Distensión de los miocitos	BNP/pro-BNP
Lesión de los miocitos	cTnT y cTnI
Remodelado/fibrosis	MMP2/TIMP 4/MMP8
Inflamación	Proteína C reactiva ultrasensible
Estrés oxidativo	Mieloperoxidasa Ácido úrico
Activación neurohumoral	Aldosterona Angiotensina II Endotelina 1
Afectación renal	Gelatinasa neutra asociada a lipocalina

Autoevaluación

Preguntas

1. ¿Cuál de las siguientes frases define de forma más amplia la insuficiencia cardíaca congestiva?
    a) Disminución del gasto cardíaco
    b) Disminución de la función sistólica
    c) Disminución de la función diastólica
    d) Disminución del llenado arterial
    e) Cualquiera de las anteriores
2. Es una causa de insuficiencia cardíaca de alto gasto:
    a) Insuficiencia valvular aórtica
    b) Hipertiroidismo
    c) Miocardiopatía hipertrófica
    d) Estenosis valvular aórtica
    e) Pericarditis constrictiva
3. ¿Cuál de los siguientes es el mecanismo más frecuente de la disfunción ventricular diastólica?
    a) Estenosis de las válvulas auriculoventriculares
    b) Afectación pericárdica crónica
    c) Fallo de la distensibilidad miocárdica
    d) Todos los anteriores son frecuentes
    e) Ninguno de los anteriores es frecuente
4. El principal mecanismo de compensación intrínseco en la ICC es:
    a) Alargamiento de las fibras miocárdicas
    b) Activación del sistema simpático
    c) Activación del eje renina-angiotensina-aldosterona
    d) Liberación no osmótica de ADH
    e) Ninguno de los anteriores
5. Es una consecuencia negativa de los mecanismos compensadores en la ICC:
    a) Taquicardia
    b) Aumento de la diferencia arteriovenosa de oxígeno
    c) Redistribución de sangre hacia el territorio coronario y cerebral
    d) Aumento de la precarga
    e) Remodelado miocárdico
6. ¿Cuál de las alteraciones del manejo del calcio disminuye la concentración de este catión y limita su acceso para la contracción de las miofibrillas?
    a) Canales lentos del calcio
    b) Receptor de la rianodina 2
    c) Fosfolambano

d) Todas las anteriores
e) Ninguna de las anteriores

7. Una de las siguientes manifestaciones clínicas de la ICC no deriva de la disminución del gasto cardíaco:
   a) Somnolencia
   b) Disnea
   c) Respiración de Cheyne-Stokes
   d) Nicturia
   e) Cianosis
8. ¿Cuál de los siguientes datos es infrecuente en la insuficiencia cardíaca diastólica «pura»?
   a) Cardiomegalia
   b) Cuarto ruido
   c) Fracción de eyección superior al 50%
   d) Flujo transmitral disminuido
   e) Todos los anteriores
9. En la insuficiencia cardíaca congestiva derecha es infrecuente:
   a) Hepatomegalia
   b) Hepatalgia
   c) Colestasis disociada
   d) Elevación notable de las transaminasas
   e) Todas las anteriores
10. Las modificaciones de las MMP *(matrix metalloproteinases)* y de los TIMP *(tissue inhibitors of metalloproteinases)* son marcadores de:
    a) Distensión de los cardiomiocitos
    b) Lesión de los miocitos
    c) Estrés oxidativo
    d) Fibrosis endomiocárdica
    e) Activación neurohumoral

Respuestas

1. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: en todas las situaciones que llevan a la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) existe un hecho constante: la disminución del llenado arterial. En las formas más comunes de insuficiencia cardíaca existe una alteración de la función ventricular, lo que condiciona una disminución del gasto cardíaco (ICC de «bajo gasto»). Por el contrario, en algunas situaciones el gasto cardíaco, aunque elevado, es insuficiente para aportar la sangre necesaria (ICC de «alto gasto»). En este último caso, la causa del fallo de llenado arterial es una vasodilatación arterial excesiva.

2. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: la insuficiencia cardíaca de alto gasto aparece de forma característica en la anemia, el beriberi, la tirotoxicosis, las fístulas arteriovenosas o la enfermedad de Paget. Se trata de situaciones hiperdinámicas en las que, siendo el gasto adecuado, el corazón es incapaz de aportar a los tejidos la sangre que necesitan.

3. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: existen tres mecanismos que llevan a la disfunción diastólica ventricular. El primero aparece en las estenosis de las válvulas auriculoventriculares, de tal forma que la sangre no accede a los ventrículos durante la diástole. En segundo lugar, la afectación pericárdica crónica (pericarditis constrictiva, derrame pericárdico) limita la expansión ventricular durante la diástole. El tercero, y el más frecuente, es un fallo en la distensibilidad miocárdica.

4. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: existen dos tipos de mecanismos (extrínsecos e intrínsecos) que intentan compensar la falta de llenado arterial característica de la ICC. El principal mecanismo intrínseco es el alargamiento de las fibras miocárdicas en respuesta al aumento de la volemia y, por lo tanto, de la precarga.

5. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: los mecanismos de compensación (intrínsecos y extrínsecos) dan lugar a modificaciones morfológicas ventriculares, denominadas genéricamente remodelado miocárdico. De forma más precisa, se ha denominado remodelado miocárdico al conjunto de cambios que afectan a su composición celular, a la masa total del miocardio y a las alteraciones de la geometría ventricular, que ocasionan un inadecuado funcionamiento del músculo cardíaco.

6. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: las alteraciones en los canales lentos del calcio, que promueven la entrada de este catión y del receptor de tipo 2 de la rianodina, por lo que no se produce la liberación de calcio desde el retículo sarcoplásmico, disminuyen la concentración de este catión. Por otro lado, la alteración del fosfolambano facilita la entrada del calcio en el retículo sarcoplásmico a través de la molécula SERCAS *(sarcoendoplasmic reticulum calcium-ATPase).*

7. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: la disnea en la ICC deriva de la congestión pulmonar pasiva. El resto de las manifestaciones señaladas dependen del descenso del gasto cardíaco.

8. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: en la insuficiencia diastólica pura, lo más frecuente es que la silueta cardíaca sea normal.

9. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: la congestión pasiva del hígado es responsable de varios tipos de manifestaciones clínico-biológicas. Así, se produce hepatomegalia debida a la hipertensión portal poscapilar. El tamaño del hígado es variable, atendiendo a los episodios de descompensación. Inicialmente, el hígado es blando y sensible a la presión y puede evolucionar con posterioridad a una cirrosis hepática. Si el desarrollo de la hepatomegalia es rápido, el paciente puede presentar hepatalgia (dolor en el hipocondrio derecho) por la distensión de la cápsula hepática. La exploración funcional del hígado aporta resultados patológicos, aunque muy variables; curiosamente, el más común es el de colestasis disociada.

10. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: las alteraciones de las MMP y los TIMP se relacionan con el remodelado miocárdico y la fibrosis endomiocárdica.

CAPÍTULO 34

Fisiopatología de la circulación de las extremidades

En este capítulo se estudiarán los principales síndromes de afectación de la circulación de las extremidades (también conocida como circulación periférica). Teniendo en cuenta la diferencia en la estructura y la función de las arterias, que llevan la sangre a los tejidos periféricos, y de las venas que la transportan hasta el corazón, su fisiopatología también presenta aspectos particulares, por lo que serán estudiados por separado.

Fisiopatología de la circulación arterial periférica

Recuerdo anatómico y fisiológico

Las principales alteraciones de los vasos periféricos tienen lugar en las extremidades inferiores (v. fig. e34-1). Las arterias de las extremidades poseen un calibre intermedio, de tal forma que su pared posee menor cantidad de tejido elástico (y mayor de colágeno) que la aorta y, además, poseen fibras musculares que son capaces de modificar su calibre. Por este motivo, pueden cumplir dos funciones diferentes: el aporte a los tejidos de acuerdo con sus necesidades metabólicas y el mantenimiento de la homeostasis corporal en lo que respecta no solo al control de la presión arterial (v. cap. 31), sino también al control de la temperatura (v. cap. 11). Por ello, el calibre arterial periférico está regulado por dos sistemas diferentes: un *control central*, modulado por el sistema nervioso simpático y los agentes humorales (catecolaminas, sistema renina-angiotensina-aldosterona y vasopresina [ADH]), y un *control local*, mediado por factores vasodilatadores (adenosina, óxido nítrico) y vasoconstrictores (endotelinas) (v. cap. 31). En la circulación periférica, a diferencia de las arterias situadas en el interior de las cavidades corporales, es importante la influencia de la temperatura externa, de tal forma que se constriñen en presencia de frío y se dilatan con el calor.

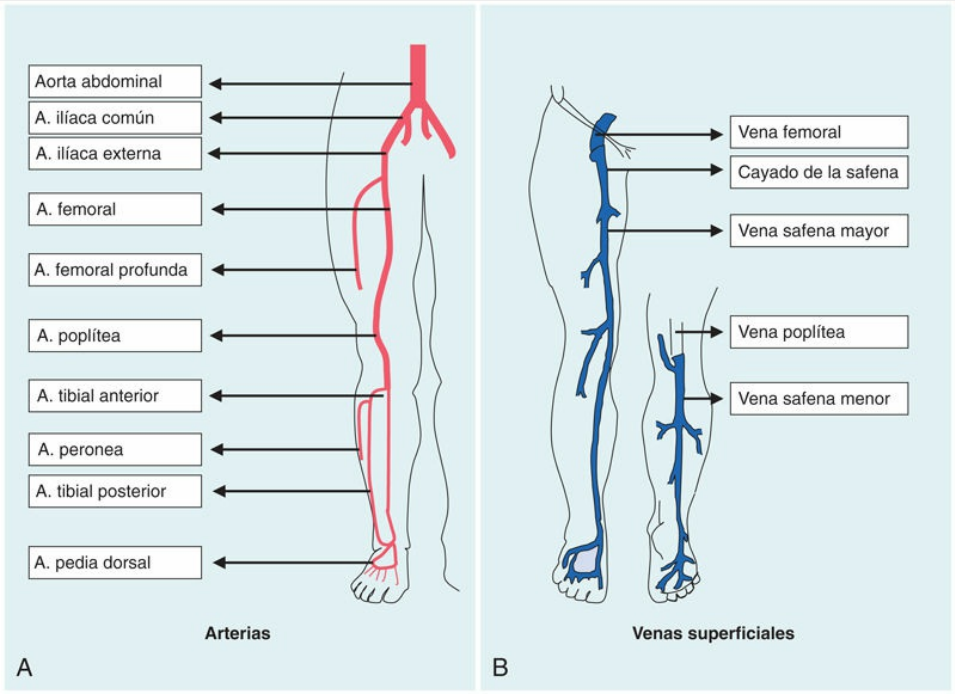


FIGURA E34-1 Vasos más importantes de las extremidades inferiores.

En condiciones normales, el flujo arterial es laminar, cuyo frente parabólico es en sección, es decir, máximo en las zonas centrales y mínimo en las zonas de contacto con la pared arterial. Este hecho depende del roce entre las células sanguíneas y el endotelio, por lo que, lógicamente, la parábola es tanto más acusada cuanto mayor es la viscosidad sanguínea.

Exploración física

Los procedimientos de exploración física son los comunes a otros órganos y sistemas, con la excepción de la percusión.

Inspección

La disminución de perfusión periférica genera alteraciones en la coloración de la extremidad (desde la palidez hasta la cianosis). En este sentido, es preciso señalar que las modificaciones de la coloración cutánea por alteración vascular dependen principalmente de modificaciones capilares. Además, en la isquemia arterial crónica aparecen alteraciones del trofismo cutáneo, disminuye la cantidad de pelo, se alteran las uñas y aparece una coloración rojiza, que depende de la vasodilatación reactiva.

Estos fenómenos pueden ser evaluados de forma conjunta empleando la *prueba de Perthes*, que consiste en la elevación de ambas extremidades inferiores hasta un ángulo de entre 45 y 90°. En presencia de isquemia crónica, podrá observarse una palidez en la extremidad insuficiente al disminuir el aporte de sangre arterial. Al descender ambas extremidades, la extremidad con isquemia crónica estará enrojecida debido a la ingurgitación capilar reactiva.

Palpación

Permite evaluar dos aspectos: la temperatura cutánea y el pulso de las diferentes arterias.

La *temperatura* puede valorarse de forma imprecisa con la palpación. Su determinación aporta información sobre la perfusión de un determinado territorio y, específicamente, sobre el calibre de las arteriolas. Lógicamente, está disminuida en la insuficiencia arterial periférica, sobre todo en las formas agudas.

El *pulso arterial* puede ser evaluado en los diferentes segmentos de las extremidades. De forma característica, es débil o está ausente en las insuficiencias arteriales periféricas. Tradicionalmente, se palpan los pulsos femoral, poplíteo, tibial posterior y pedio en las extremidades inferiores, así como los pulsos radial, cubital y humeral en las superiores. La arteria femoral se palpa justo por debajo del ligamento inguinal; la arteria poplítea, en la

parte posterior de la rodilla, en flexión de 90° y con las dos manos; la arteria tibial posterior, inmediatamente detrás del maléolo interno, y la arteria pedia dorsal, en la parte externa del extensor largo del dedo gordo. Las arterias cubital y radial se palpan a la altura del carpo, y la arteria humeral, en la cara interna del brazo.

Auscultación

La auscultación de los diferentes lechos arteriales puede permitir la detección de soplos, cuya base fisiopatológica es la presencia de un flujo turbulento en presencia de estenosis.

Exploración complementaria

A continuación, exponemos las técnicas de exploración complementaria más utilizadas.

Procedimientos basados en el efecto Doppler

Están fundamentados en el fenómeno por el que, si un haz de ultrasonidos incide oblicuamente sobre un vaso, los eritrocitos en movimiento cambian la frecuencia del haz reflejado y, de este modo, es posible detectar los cambios de velocidad y del régimen del flujo tanto en la obstrucción como por detrás de ella.

Una medida muy interesante en la evaluación de la insuficiencia arterial crónica es el *índice tobillo/brazo.* Este índice se calcula midiendo mediante ecografía Doppler la presión arterial sistólica en cada uno de los brazos, así como en las arterias tibiales posteriores y pedias dorsales de cada pierna. El índice tobillo/brazo se calcula en cada lado (izquierdo y derecho) dividiendo la presión obtenida en cada brazo por la presión más elevada obtenida en el tobillo correspondiente. El valor normal es de 0,91 a 1,3; los valores de 0,41 a 0,9 corresponden a formas leves o moderadas de insuficiencia arterial, y cifras menores de 0,4 corresponden a formas graves. Un valor superior a 1,3 indica que las arterias se encuentran calcificadas y, por lo tanto, no pueden comprimirse.

Esta prueba debe realizarse en reposo y después de 5 min de deambulación *(test de la marcha).* Una disminución del índice tobillo/brazo superior al 20% después de la deambulación indica una enfermedad arterial significativa.

Arteriografía

Es la representación radiográfica de las arterias, previa inyección de un medio de contraste. Permite comprobar el calibre de los vasos, la existencia

de estenosis u obstrucciones, las irregularidades de la pared y el desarrollo de las colaterales.

Tomografía computarizada helicoidal

Consiste en la toma de imágenes mediante un detector de rayos X que gira continuamente, de forma que después se puede realizar una reconstrucción tridimensional.

Resonancia magnética

El empleo de aparatos con rápida adquisición de los datos y el uso de medios de contraste adecuados (gadolinio) permiten una buena definición de los vasos.

Síndromes arteriales

En este capítulo únicamente consideraremos los síndromes de isquemia aguda y crónica de las extremidades por estenosis u obstrucción de la vía principal. Otros trastornos de la circulación de las extremidades son las vasculopatías funcionales (como el fenómeno de Raynaud o la coagulación intravascular diseminada [CID], que se describen en los capítulos 3 y 56, respectivamente).

Síndrome de isquemia aguda

Es el resultado de la obstrucción brusca del aporte arterial en las extremidades, lo que supone el cese de aporte sanguíneo a sus tejidos.

Habitualmente corresponde a la obstrucción arterial aguda, aunque existe una forma particular de isquemia en la que se afectan arterias distales («isquemia con pulsos presentes»). Las dos formas clásicas son: *a)* la gangrena venosa de las extremidades (cuya fase prodrómica se conoce como *flegmasía cerúlea dolens*) secundaria a coagulopatía asociada a neoplasias, trombopenia asociada a heparina o síndrome antifosfolípido, y *b)* la gangrena simétrica de las extremidades (asociada o no a *purpura fulminans*) relacionada con shock séptico o cardiogénico.

Mecanismos y causas

Las dos causas más frecuentes de obstrucción arterial aguda son la trombosis de una estenosis arterial preexistente y el embolismo arterial. Otras causas menos frecuentes son los traumatismos y las lesiones yatrogénicas.

- **Trombosis.** Un trombo arterial es un coágulo de sangre que surge *in*

situ. En la circulación arterial, la aparición de trombos depende de factores locales (habitualmente una placa de ateroma complicada) y de factores sistémicos (v. cap. 56). Teniendo en cuenta la existencia de aterosclerosis previa, es más frecuente el desarrollo de colaterales, lo que explica las diferencias con las formas embólicas (tabla 34-1).

- **Embolismo.** Está producido por un émbolo, es decir, un fragmento de trombo o de otro material sólido (p. ej., una placa de ateroma rota) que llega con la corriente sanguínea. La fuente habitual de trombos es la aurícula izquierda, sobre todo en presencia de fibrilación auricular.
- **Traumatismos y formas yatrogénicas.** Pueden ocasionar isquemia aguda por mecanismos directos (p. ej., por compresión de un hematoma o de un fragmento de hueso fracturado) o indirectos, lesionando la capa íntima y promoviendo el desarrollo de una trombosis.

Tabla 34-1

Diferencias entre los síndromes de obstrucción arterial aguda

	Embolia	Trombosis
Grado de afectación	Completo	Incompleto
Inicio	De segundos a minutos	De horas a días
Relación EEII/EESS	3:1	9:1
Claudicación previa	No	Sí

EEII, extremidades inferiores; EESS, extremidades superiores.

Consecuencias y manifestaciones

Las manifestaciones de la isquemia arterial aguda derivan de la ausencia de perfusión de la extremidad afectada, y se conocen con el nombre de las seis «p», atendiendo a su denominación en inglés. De este modo, aparece dolor *(pain)* por la acumulación de metabolitos que estimulan las terminaciones nerviosas. La piel se vuelve pálida *(pallor)* y fría *(perishing cold)* debido al espasmo intenso del árbol arterial en las primeras horas. Cuando el espasmo desaparece, la zona isquémica se llena de sangre desoxigenada, que da un color azulado, con un reticulado fino, y la piel se blanquea con la presión. Además, hay ausencia de pulsos *(pulseless)* por debajo de la región obstruida. Por último, el sufrimiento de los nervios y los músculos se manifiesta por parestesias *(paraesthesias)* e incluso anestesia y parálisis *(paralysis)*. Estos dos últimos datos (anestesia y parálisis) son claves en el diagnóstico de isquemia aguda completa; el resto puede aparecer con mayor o menor intensidad en la isquemia crónica, sobre la que puede haber isquemia aguda por trombosis.

Síndrome de isquemia crónica

Es el resultado de la estenosis de la arteria principal, que reduce el aporte de sangre por debajo de las necesidades de los tejidos.

Mecanismos y causas

La causa más frecuente de isquemia crónica es la aterosclerosis de los vasos de las extremidades.

Consecuencias

Las consecuencias globales de la estenosis crónica son la deficiencia de riego arterial de la extremidad afectada y la dilatación arterial (formación de aneurismas):

- **Deficiencia de riego arterial de la extremidad.** Va a depender de dos factores, las características de la estenosis y el desarrollo de circulación colateral:
    - *Características de la estenosis.* Las dos más importantes son la intensidad (la reducción debe ser al menos de hasta el 50% para que tenga repercusión clínica) y la localización (de la que depende la extensión de la zona de la extremidad afectada por la isquemia).
    - *Circulación colateral.* El desarrollo de circulación colateral se debe a que en la zona posterior a la estenosis se reduce el flujo y la presión, lo que da lugar a una diferencia de presión entre la zona preestenótica y la postestenótica. Esta diferencia va dilatando pasivamente las colaterales que las unen, con lo que se invierte el flujo en las zonas distales (fig. 34-1). La capacidad de compensación de las colaterales depende de su grado de desarrollo y de su morfología. El desarrollo de colaterales es un proceso lento, y se ha comprobado que puede tardar hasta 2 años. También es evidente que se desarrollan mejor en las extremidades superiores que en las inferiores, y esta es la razón de que el síndrome de isquemia crónica sea excepcional en estas últimas. Por otro lado, en lo que respecta a la morfología, interesa que las colaterales sean anchas y cortas para que ofrezcan poca resistencia al flujo sanguíneo. Esta circulación colateral actúa como mecanismo compensador y «prepara» la extremidad para el caso de que la estenosis se convierta en obstrucción.
- **Dilatación arterial.** En determinadas condiciones, la estenosis puede ocasionar la *dilatación de la zona postestenótica* (fig. 34-2). Los principales factores implicados en este proceso son: *a)* la presencia de una estenosis crítica que aumente la velocidad sanguínea; *b)* un flujo pulsátil que distienda la pared arterial; *c)* un régimen turbulento, y *d)*

una longitud pequeña de la estenosis.

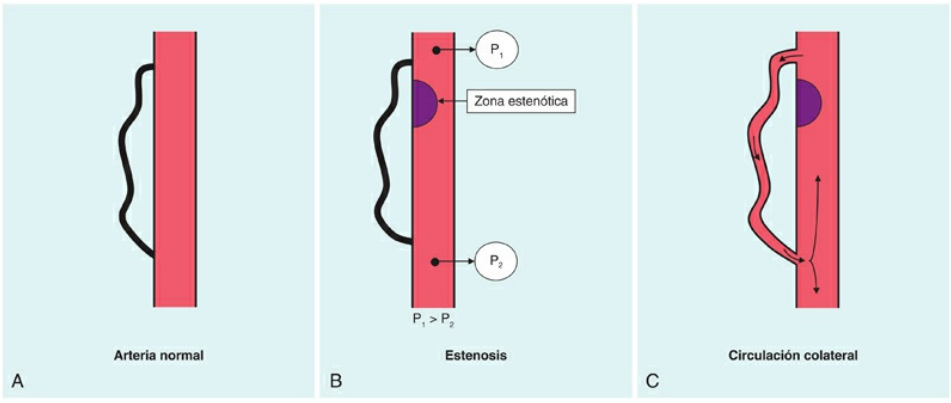


FIGURA 34-1 Desarrollo de arterias colaterales.

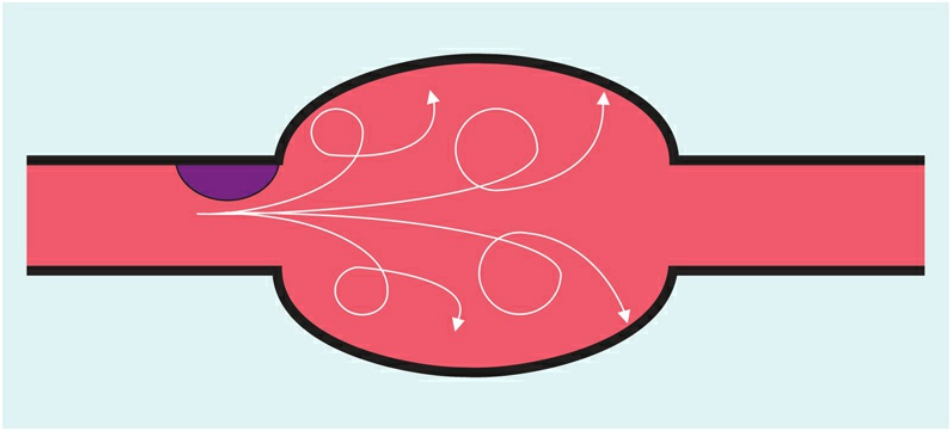


FIGURA 34-2 Desarrollo de dilatación arterial postestenótica.

Manifestaciones

Teniendo en cuenta que la isquemia suele ser progresiva, también lo son sus manifestaciones. Existen dos sistemas equivalentes que consideran varios estadios (Fontaine) o grados (Rutherford) de gravedad creciente (v. tabla e34-1):

- **Primer período (de compensación).** No hay manifestaciones por estar compensada la estenosis de la arteria principal de la extremidad. Sin embargo, la debilidad o ausencia del pulso, los soplos a la altura de las zonas estrechas y la exploración con técnicas especiales (prueba de Perthes, índice tobillo/brazo, test de la marcha) pueden poner de manifiesto la existencia de isquemia.
- **Segundo período (de claudicación intermitente).** Durante este período, el flujo sanguíneo es suficiente en reposo, pero no cuando se

realiza ejercicio. Se caracteriza por la claudicación intermitente que se describe como la necesidad de detenerse después de haber recorrido un cierto trayecto para recuperarse de una sensación de rigidez y dolor en la pantorrilla. De esta forma, puede reanudar la marcha hasta que se repite el fenómeno, y así sucesivamente. La explicación es muy sencilla, ya que, al aumentar las necesidades de oxígeno para la contracción de los músculos y no ser cubiertas, se establece una hipoxia local, que genera metabolitos estimulantes de las terminaciones nerviosas dolorosas.

- **Tercer período (de dolor en reposo).** La circulación está tan comprometida que ya no es capaz de responder a las necesidades de los músculos y de la piel, aunque no se realice ejercicio. Por ello, desde que comienza este período, el dolor como expresión de la isquemia aparece ya en reposo. Además, la piel es pálida y fría y suelen ser evidentes trastornos tróficos leves (p. ej., uñas quebradizas, pérdida de pelo o ausencia de sudación).
- **Cuarto período (de gangrena).** Se necrosan los tejidos, comenzando por las zonas distales de la extremidad.

Tabla e34-1

Clasificación de la insuficiencia arterial crónica

Fontaine		*Rutherford*		
Estadio	**Clínica**	**Grado**	**Categoría**	**Clínica**
I	Asintomático	0	0	Asintomático
IIa	Claudicación leve	I	1	Claudicación leve
IIb	Claudicación moderada/grave	II	2	Claudicación moderada
		II	3	Claudicación grave
III	Dolor en reposo	III	4	Dolor en reposo
IV	Ulceración o gangrena	IV	5	Pérdida tisular leve
		IV	6	Pérdida tisular grave

Fisiopatología de la circulación venosa periférica

Recuerdo anatómico y fisiológico

En general, la anatomía del sistema venoso es menos regular que la del sistema arterial y varía de forma notable en cada individuo (v. fig. e34-1). En las extremidades inferiores existen dos sistemas venosos: un *sistema profundo*, localizado dentro de la aponeurosis que acompaña a las arterias del mismo nombre y que transporta aproximadamente el 80% de la sangre de retorno, y un *sistema superficial* (formado por las safenas externa e interna) que se comporta como un reservorio funcional y que contribuye de forma notable a la regulación de la temperatura corporal. Ambos sistemas están enlazados por venas comunicantes, cuyo flujo se dirige desde las venas superficiales hacia las profundas (fig. 34-3). Debemos señalar que la vena comunicante principal en las extremidades inferiores es el cayado de la safena. En el sistema venoso de las extremidades inferiores (tanto en las venas superficiales como en las profundas y en las comunicantes), existen válvulas que permiten el flujo anterógrado y evitan el retrógrado.

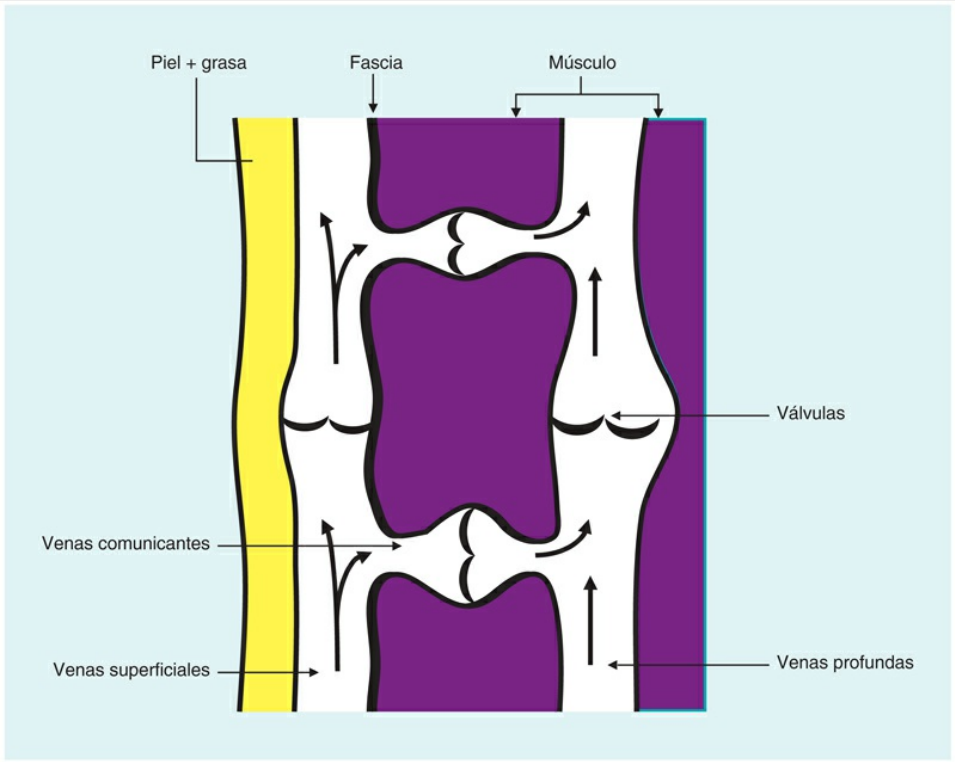


FIGURA 34-3 Relaciones entre las venas de las extremidades inferiores.

La función de las venas de las extremidades inferiores es conducir la sangre

procedente de los capilares hasta las ilíacas y la vena cava inferior. Sin embargo, en posición ortostática, y por el efecto de la gravedad, la sangre tiende a acumularse en las posiciones declives. Para conseguir el flujo adecuado de sangre en dirección al corazón, son importantes varios mecanismos: *a)* la *diferencia de presión entre el ventrículo izquierdo y la aurícula derecha; b)* el efecto de «succión» que ejerce la *presión negativa intratorácica; c)* la *onda pulsátil de las arterias próximas*, y *d)* la *contracción de los músculos* próximos que, al comprimir las venas profundas, impulsan la sangre hacia la raíz del miembro, mientras que durante la relajación muscular fluye sangre desde las venas superficiales hacia las profundas a través de las venas comunicantes. Las válvulas venosas evitan el reflujo de sangre y evitan la acumulación de sangre en zonas declives.

Exploración física

La exploración venosa se basa principalmente en la inspección de las venas periféricas y de otros datos de las extremidades inferiores. Existen pruebas específicas que permiten sugerir la presencia de trombosis venosa profunda o insuficiencia venosa, que detallaremos en estos síndromes.

Exploración complementaria

Las dos pruebas fundamentales son la ecografía Doppler (eco-Doppler) y la flebografía.

La *eco-Doppler* permite el diagnóstico de presunción de trombosis venosa profunda al comprobar la ausencia del colapso venoso durante la compresión con el transductor (las venas no trombosadas se colapsan con la presión) y la localización de la insuficiencia valvular (v. fig. e34-2).

La *flebografía* consiste en la introducción de contraste radiopaco en el sistema venoso para dibujar la arquitectura del sistema venoso de la extremidad.

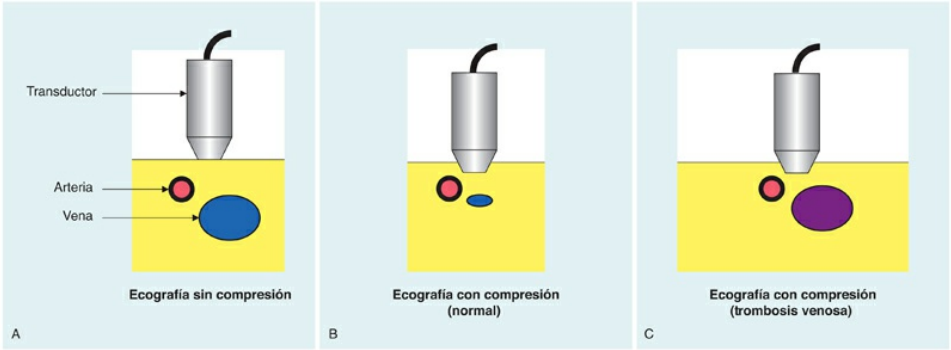


FIGURA E34-2 Detección ecográfica de trombosis venosa.

Síndromes venosos

Los dos síndromes principales de la patología de las venas de las extremidades inferiores son el de obstrucción aguda y el de insuficiencia venosa crónica.

Síndrome de obstrucción venosa aguda

Consiste en la oclusión en el sistema venoso profundo de forma rápida, ya que, si el mismo fenómeno es progresivo, puede ser compensado por los sistemas comunicantes. La localización característica es la región gemelar, aunque puede aparecer a lo largo de todo el sistema iliofemoropoplíteo.

Mecanismos y causas

La causa principal es la formación de un trombo, en cuya patogenia intervienen los tres factores característicos (v. cap. 56): la alteración del endotelio, la disminución de la velocidad sanguínea y la hipercoagulabilidad de la sangre.

Consecuencias y manifestaciones

Las consecuencias locales de la obstrucción venosa, con detención de la circulación, son de tres tipos: *a) elevación de la presión hidrostática* en el segmento venoso de los capilares, lo que provoca salida de líquido hemático al intersticio y, por lo tanto, edema, con aumento del volumen de la zona afectada; *b) hipoxia local*, que da lugar a dolor espontáneo y provocado, y *c)* aumento de la *extracción de oxígeno,* que ocasiona cianosis de tipo periférico (v. cap. 15).

El dolor provocado al movilizar la zona afectada da lugar a varios datos característicos, como el signo de Homans (dolor con la dorsiflexión del tobillo) y el signo de Denecke y Payr (dolor con la compresión en el trayecto retromaleolar de los vasos tibiales).

La principal consecuencia a distancia de la obstrucción venosa por un trombo en las extremidades inferiores es la aparición de un embolismo pulmonar si se libera un fragmento del trombo (v. cap. 22).

Exámenes complementarios

En la eco-Doppler con compresión se demuestra que las venas trombosadas, a diferencia de las normales, no se colapsan durante la compresión.

La flebografía demuestra la obstrucción del sistema venoso profundo.

Síndrome de insuficiencia venosa crónica

Consiste en la dificultad de retorno al corazón de la sangre aportada por las arterias a las extremidades inferiores.

Mecanismos y causas

Las dos causas principales son la obstrucción venosa persistente y la insuficiencia de las válvulas venosas:

- **Obstrucción venosa.** Aparece como secuela de una trombosis que no se resolvió con la repermeabilización de los vasos afectados.
- **Insuficiencia de las válvulas venosas.** Esta situación puede deberse a dos razones: *insuficiencia primaria,* en la que las válvulas son incompetentes sin ninguna lesión previa, e *insuficiencia secundaria,* cuando este fenómeno se debe a una trombosis previa. La insuficiencia valvular primaria puede afectar a las venas superficiales, profundas o comunicantes, mientras que la insuficiencia valvular secundaria solo aparece en las venas profundas.

Consecuencias y manifestaciones

Las dos consecuencias de la insuficiencia venosa periférica son el desarrollo de dilataciones en el sistema venoso superficial, denominadas varices, y los cambios tróficos de las extremidades inferiores (v. tabla e34-2).

Tabla e34-2

Clasificación clínica de la enfermedad venosa crónica

Clase	Definición
C0	No hay signos visibles ni palpables de enfermedad venosa
C1	Telangiectasias, venas reticulares
C2	Venas varicosas
C3	Edema sin cambios cutáneos
C4	Cambios cutáneos atribuibles a lesión venosa
C4a	Pigmentación, eccema
C4b	Lipodermatosclerosis (atrofia blanca)
C5	Cambios cutáneos previos + ulceración resuelta
C6	Cambios cutáneos previos + ulceración activa

Las *varices* se diagnostican por inspección cuando el individuo adopta la posición de bipedestación. Si aparecen en la cara interna del muslo y la pierna, corresponden a la safena interna, mientras que, si aparecen en la cara externa de la pierna, corresponden a la safena externa.

Existen varias maniobras de exploración que permiten localizar el defecto. Así, la *prueba de Schwartz* (signo de la «oleada») consiste en colocar una mano sobre la ingle y percutir con la otra sobre la zona de la máxima dilatación varicosa, de tal forma que, si la zona varicosa pertenece al mismo sistema, se palpará la onda de pulso en el cayado de la safena. La *prueba de Brodie-Trendelenburg* consiste en elevar la extremidad afectada y vaciar las varices, colocando un lazo por debajo del cayado de la safena, e indicar al paciente que adopte la bipedestación. Si las varices no se rellenan y al retirar el lazo lo

hacen bruscamente, la prueba es positiva, lo cual indica insuficiencia del cayado de la safena interna; si las varices se rellenan antes de 30 s, se considera una prueba negativa, que indica que la insuficiencia venosa está por debajo del cayado de la safena. La *prueba de Heyerdale-Anderson* es equivalente a la de Brodie-Trendelenburg, pero se realiza en el territorio de la safena externa.

La segunda consecuencia de la insuficiencia venosa crónica son los *cambios tróficos* de la extremidad afectada. Así, la rotura de pequeños vasos y el paso al intersticio de eritrocitos, cuya hemoglobina es transformada en hemosiderina, son responsables de la pigmentación pardo-oscura de la piel. La hipoxia y el edema, que tienen la misma explicación que en la obstrucción aguda, mantienen una inflamación de poca intensidad, pero persistente, que conduce a la atrofia e induración de la piel y del tejido subcutáneo y que, a la larga, produce ulceraciones. Finalmente, debido al edema, el paciente refiere sensación de pesadez y dolor, que se acentúa con el ortostatismo por aumentar la cantidad de sangre albergada en las venas y mejora con la deambulación y, más todavía, con el decúbito con las piernas elevadas, circunstancias ambas que activan la circulación venosa por ayudar a la contracción de los músculos o por la acción de la gravedad.

El papel de la acumulación de hierro en las alteraciones venosas crónicas se pone de manifiesto en la hemocromatosis (v. cap. 67), en la que la incidencia es mucho mayor que en la población normal.

Exámenes complementarios

Tanto la eco-Doppler como la flebografía permiten el diagnóstico de la anomalía responsable de la insuficiencia venosa.

Bibliografía de la parte 4

Al-Zaiti SS, Magdic KS. Paroxysmal Supraventricular Tachycardia: Pathophysiology Diagnosis, and Management. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2016;28:309–316.

Anderson JL, Morrow DA. Acute Myocardial Infarction. *Engl J Med*. 2017;376:2053–2064.

Arsalan M, Walther T, Smith 2nd RL, Grayburn PA. Tricuspid regurgitation diagnosis and treatment. *Eur Heart J*. 2017;38:634–638.

Baruteau AE, Pass RH, Thambo JB, Behaghel A, Le Pennec S, Perdreau E, et al. Congenital and childhood atrioventricular blocks: pathophysiology and contemporary management. *Eur J Pediatr*. 2016;175:1235–1248.

Braunwald E. Heart failure. *JACC Heart Fail*. 2013;1:1–20.

Braunwald E. The war against heart failure: the Lancet lecture. *Lancet*. 2015;385:812–824.

Caforio ALP, Malipiero G, Marcolongo R, Iliceto S. Myocarditis: A Clinical Overview. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19:63.

Chamsi-Pasha MA, Sengupta PP, Zoghbi WA. Handheld Echocardiography: Current State and Future Perspectives. *Circulation*. 2017;136:2178–2188.

Chisholm P, Anpalahan M. Orthostatic hypotension: pathophysiology, assessment, treatment and the paradox of supine hypertension. *Intern Med J*. 2017;47:370–379.

Contreras-Valdes FM, Josephson ME. "Frog sign" in atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *N Engl J Med*. 2016;374:e17.

Crea F, Libby P. Acute Coronary Syndromes: The Way Forward From Mechanisms to Precision Treatment. *Circulation*. 2017;136:1155–1166.

Dal-Bianco JP, Beaudoin J, Handschumacher MD, Levine RA. Basic mechanisms of mitral regurgitation. *Can J Cardiol*. 2014;30:971–981.

D'Alessandro R, Masarone D, Buono A, Gravino R, Rea A, Salerno G, et al. Natriuretic peptides: molecular biology, pathophysiology and clinical implications for the cardiologist. *Future Cardiol*. 2013;9:519–534.

Eberhardt RT, Raffetto JD. Chronic venous insufficiency. *Circulation*. 2014;130:333–346.

Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2008;29:270–276.

Fardman A, Charron P, Imazio M, Adler Y. European Guidelines on Pericardial Diseases: a Focused Review of Novel Aspects. *Curr Cardiol Rep*. 2016;18:46.

Ferrari R, Bertini M, Blomstrom-Lundqvist C, Dobrev D, Kirchhof P, Pappone C, et al. An update on atrial fibrillation in 2014: From pathophysiology to treatment. *Int J Cardiol*. 2016;203:22–29.

Fu S, Ping P, Zhu Q, Ye P, Luo L. Brain Natriuretic Peptide and its biochemical, analytical and clinical Issues in Heart Failure: A narrative review. *Front Physiol*. 2018;9:692.

Ghadri JR, Ruschitzka F, Lüscher TF, Templin C. Prinzmetal angina. *QMJ*. 2014;10:375–377.

Giada F, Raviele A. Clinical Approach to Patients with Palpitations. *Card Electrophysiol Clin*. 2018;10:387–396.

Hamilton JA, Hasturk H, Kantarci A, Serhan CN, Van Dyke T. Atherosclerosis Periodontal Disease, and Treatment with Resolvins. *Curr Atheroscler Rep Rep*. 2017;19:57.

Hamirani YS, Dietl CA, Voyles W, Peralta M, Begay D, Raizada V. Acute aortic regurgitation. *Circulation*. 2012;126:1121–1126.

Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, Reinhart K, Turnbull IR, Vincent JL. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16045.

Joseph J, Naqvi SY, Giri J, Goldberg S. Aortic stenosis: Pathophysiology. Diagnosis and Therapy. *Am J Med*. 2017;130:253–263.

Kullo IJ, Rooke TW. Peripheral Artery Disease. *N Engl J Med*. 2016;374:861–871.

Lauridsen MD, Gammelager H, Schmidt M, Nielsen H, Christiansen CF. Positive predictive value of International Classification of Diseases, 10th revision, diagnosis codes for cardiogenic, hypovolemic, and septic shock in the Danish National Patient Registry. *BMC Med Res Methodol*. 2015;15:23.

Lip GY, Fauchier L, Freedman SB, Van Gelder I, Natale A, Gianni C, et al. Atrial fibrillation. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16016.

Lorca R, Rozado J, Martín M. Miocardiopatía no compactada. Una miocardiopatía con controversias. *Med Clin*. 2018;150:354–360.

Maheshwari V, Barr B, Srivastava M. Acute Valvular Heart Disease. *Cardiol Clin*. 2018;36:115–127.

Mansoor AM, Mansoor SE. Lancisi's Sign. *N Engl J Med*. 2016;374:e2.

Maron BJ, Maron MS. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*. 2013;381:242–255.

Metra M, Teerlink JR. Heart failure. *Lancet*. 2017;390:1981–1995.

Minasyan H. Sepsis and septic shock: Pathogenesis and treatment perspectives. *J Crit Care*. 2017;40:229–242.

Nishimura RA, Vahanian A, Eleid MF, Mack MJ. Mitral valve disease-current management and future challenges. *Lancet*. 2016;387:1324–1334.

Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, Berlowitz DR, Cífková R, Dominiczak AF, et al. Hypertension. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18014.

Otto CM, Prendergast B. Aortic-valve stenosis from patients at risk to severe valve obstruction. *N Engl J Med*. 2014;371:744–756.

Pereira NL, Grogan M, Dec GW. Spectrum of Restrictive and Infiltrative Cardiomyopathies: Part 1 of a 2-Part Series. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:1130–1148.

Pereira NL, Grogan M, Dec GW. Spectrum of Restrictive and Infiltrative Cardiomyopathies: Part 2 of a 2-Part Series. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:1149–1166.

Picano E, Pellikka PA. Ultrasound of extravascular lung water: a new standard for pulmonary congestion. *Eur Heart J*. 2016;37:2097–2104.

Poulter NR, Prabhakaran D, Caulfield M. Hypertension. *Lancet*. 2015;386:801–812.

Puppala VK, Dickinson O, Benditt DG. Syncope: classification and risk stratification. *J Cardiol*. 2014;63:171–177.

Reed GW, Rossi JE, Cannon CP. Acute myocardial infarction. *Lancet*. 2017;398:197–2010.

Rodriguez ER, Tan CD. Structure and Anatomy of the Human Pericardium. *Prog Cardiovasc Dis*. 2017;59:327–340.

Ryan MJ, Perera D. Identifying and Managing Hibernating Myocardium: What's New and What Remains Unknown? *Curr Heart Fail Rep*. 2018;15:214–223.

Santos Mateo JJ, Sabater Molina M, Gimeno Blades JR. Miocardiopatía hipertrófica. *Med Clin (Barc)*. 2018;150:434–442.

Schotten U, Dobrev D, Platonov PG, Kottkamp H, Hindricks G. Current controversies in determining the main mechanisms of atrial fibrillation. *J Intern Med*. 2016;279:428–438.

Siddall E, Khatri M, Radhakrishnan J. Capillary leak syndrome: etiologies, pathophysiology, and management. *Kidney Int*. 2017;92:37–46.

Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:801–810.

Tanai E, Frantz S. Pathophysiology of Heart Failure. *Compr Physiol*. 2015;6:187–214.

Taylor DA. Hypertensive Crisis: A Review of Pathophysiology and Treatment. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2015;27:439–447.

Unger P, Clavel MA, Lindman BR, Mathieu P, Pibarot P. Pathophysiology and management of multivalvular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13:429–440.

Valgimigli M, Biscaglia S. Stable angina pectoris. *Curr Atheroscler Rep*. 2014;16:422.

Veselka J, Anavekar NS, Charron P. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Lancet*. 2017;389:1253–1267.

Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med*. 2013;369:1726–1734.

Voin V, Oskouian RJ, Loukas M, Tubbs RS. Auscultation of the heart: The Basics with Anatomical Correlation. *Clin Anat*. 2017;30:58–60.

Walsh K, Hoffmayer K, Hamdan MH. Syncope: diagnosis and management. *Curr Probl Cardiol*. 2015;40:51–86.

Warkentin TE. Ischemic Limb Gangrene with Pulses. *N Engl J Med*. 2015;373:642–655.

Weintraub RG, Semsarian C, Macdonald P. Dilated cardiomyopathy. *Lancet*. 2017;390:400–414.

Whelton PK, Carey RM. The 2017 Clinical Practice Guideline for High Blood Pressure. *JAMA*. 2017;318:2073–2074.

Autoevaluación

Preguntas

1. La prueba de Perthes es útil en la evaluación de:
    a) Isquemia arterial aguda
    b) Isquemia arterial crónica
    c) Insuficiencia venosa crónica
    d) Obstrucción venosa aguda
    e) Ninguna de las anteriores
2. Un índice tobillo/brazo de 1,5 es sugestivo de:
    a) Circulación normal
    b) Isquemia leve
    c) Isquemia moderada
    d) Isquemia grave
    e) Calcificación arterial
3. Con respecto a la embolia arterial, es falso que:
    a) Se establece en minutos o pocas horas
    b) Es más frecuente en las extremidades inferiores
    c) Habitualmente da lugar a obstrucción completa
    d) Se asocia a claudicación intermitente previa
    e) Todas las anteriores
4. ¿Cuál de las siguientes no es una causa de gangrena venosa de las extremidades?
    a) Shock
    b) Neoplasias
    c) Trombopenia por heparina
    d) Anticuerpos antifosfolípido
    e) Ninguna de las anteriores
5. El dolor en reposo de la extremidad sin lesiones ulcerosas o necrosis caracteriza a la isquemia crónica con estadio de Fontaine:
    a) 0

b) I
c) II
d) III
e) IV

6. Las venas profundas de las extremidades inferiores transportan el siguiente porcentaje aproximado de la sangre:
   a) 5%
   b) 20%
   c) 40%
   d) 60%
   e) 80%
7. El signo de Denecke es característico de:
   a) Isquemia arterial aguda
   b) Isquemia arterial crónica
   c) Obstrucción venosa aguda
   d) Insuficiencia venosa crónica
   e) Ninguna de las anteriores
8. ¿Cuál de los siguientes cambios tróficos en las extremidades inferiores es más precoz en la insuficiencia venosa crónica?
   a) Telangiectasias
   b) Hiperpigmentación
   c) Eccema
   d) Atrofia blanca
   e) Ulceración
9. La prueba de Brodie-Trendelenburg se emplea en la localización de:
   a) Obstrucción venosa aguda
   b) Insuficiencia crónica de la safena interna
   c) Insuficiencia crónica de la safena externa
   d) Cualquiera de las anteriores
   e) Ninguna de las anteriores
10. ¿En qué enfermedad metabólica es más frecuente la aparición de hiperpigmentación asociada a insuficiencia venosa crónica?
    a) Porfirias
    b) Enfermedad de Wilson
    c) Deficiencia de α_1-antitripsina
    d) Hemocromatosis
    e) Ninguna de las anteriores

Respuestas

1. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: la prueba de Perthes consiste en la elevación de ambas extremidades inferiores hasta un ángulo de entre 45 y 90°. En presencia de

isquemia crónica, podrá observarse una palidez en la extremidad insuficiente al disminuir el aporte de sangre arterial. Al descender ambas extremidades, la extremidad con isquemia crónica estará enrojecida debido a la ingurgitación capilar reactiva.

2. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: una medida muy interesante en la evaluación de la insuficiencia arterial crónica es el índice tobillo/brazo. Este índice se calcula midiendo mediante eco-Doppler la presión arterial sistólica en cada uno de los brazos, así como en las arterias tibiales posteriores y pedias dorsales de cada pierna. El índice tobillo/brazo se calcula en cada lado (izquierdo y derecho) dividiendo la presión obtenida en cada brazo por la presión más elevada obtenida en el tobillo correspondiente. El valor normal es de 0,91 a 1,3; los valores de 0,41 a 0,9 corresponden a formas leves o moderadas de insuficiencia arterial, y cifras menores de 0,4 corresponden a formas graves. Un valor superior a 1,3 indica que las arterias se encuentran calcificadas y, por lo tanto, no pueden comprimirse.

3. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: la embolia arterial es un proceso agudo que habitualmente ocasiona una obstrucción arterial completa. Es más frecuente en las extremidades inferiores (aunque relativamente menos que la trombosis) y no suele asociarse a una claudicación intermitente (que es característica de la obstrucción crónica).

4. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: las dos formas clásicas son: 1) la gangrena venosa de las extremidades (cuya fase prodrómica se conoce como *flegmasía cerúlea dolens*) secundaria a coagulopatía asociada a neoplasias, trombopenia asociada a heparina o síndrome antifosfolípido, y 2) la gangrena simétrica de las extremidades (asociada o no a *purpura fulminans*) relacionada con shock séptico o cardiogénico.

5. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: en el estadio III aparece dolor en reposo, pero sin lesiones de piel ni de tejidos blandos.

6. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: en las extremidades inferiores existen dos sistemas venosos: un sistema profundo, localizado dentro de la aponeurosis que acompaña a las arterias del mismo nombre y que transporta aproximadamente el 80% de la sangre de retorno, y un sistema superficial (formado por las safenas externa e interna) que se comporta como un reservorio funcional y que contribuye de forma notable a la regulación de la temperatura corporal. Ambos sistemas están enlazados por venas comunicantes, cuyo flujo se dirige desde las venas superficiales hacia las profundas.

7. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: el dolor provocado al movilizar la zona afectada por una obstrucción venosa aguda da lugar a varios datos característicos como el signo de Homans (dolor con la dorsiflexión del tobillo) y el signo de Denecke (dolor con la compresión en el trayecto retromaleolar de los vasos tibiales).

8. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: el primer dato que permite sospechar una insuficiencia venosa crónica es la presencia de telangiectasias o venas reticulares.

9. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: la prueba de Brodie-Trendelenburg consiste en elevar la extremidad afectada y vaciar las varices, colocando un lazo por debajo del cayado de la safena, e indicar al paciente que adopte la bipedestación. Si las varices no se rellenan y al retirar el lazo lo hacen bruscamente, la prueba es positiva, lo cual indica insuficiencia del cayado de la safena interna; si las varices se rellenan antes de 30 s, se considera una prueba negativa, que indica que la insuficiencia venosa está por debajo del cayado de la safena. La prueba de Heyerdale-Anderson es equivalente a la de Brodie-Trendelenburg, pero se realiza en el territorio de la safena externa.

10. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: el papel de la acumulación de hierro en las alteraciones venosas crónicas se pone de manifiesto en la hemocromatosis (v. cap. 67), en la que la incidencia es mucho mayor que en la población normal.

PARTE 5
Fisiopatología y Patogenia General del Aparato Digestivo

Capítulo 35: Recuerdo anatómico del tubo digestivo. Fisiopatología general de la motilidad digestiva. Estudio de las heces

Capítulo 36: Estudio especial de los síntomas y los síndromes de la alteración de la motilidad del tubo digestivo

Capítulo 37: Fisiopatología de la secreción del tubo digestivo

Capítulo 38: Fisiopatología de la digestión y la absorción del tubo digestivo. Síndrome diarreico

Capítulo 39: Fisiopatología de la circulación del tubo digestivo. Dolor de origen digestivo. Fisiopatología del gas intestinal. Halitosis

Capítulo 40: Recuerdo anatómico y fisiológico del hígado. Manifestaciones de la patología hepática. Exploración del hígado

Capítulo 41: Ictericia y colestasis

Capítulo 42: Síndrome de insuficiencia hepatocelular

Capítulo 43: Síndrome de hipertensión portal. Fisiopatología del peritoneo

Capítulo 44: Fisiopatología de la vía biliar extrahepática y del páncreas

CAPÍTULO 35

Recuerdo anatómico del tubo digestivo. Fisiopatología general de la motilidad digestiva. Estudio de las heces

En este capítulo recordaremos los aspectos esenciales anatómicos e histológicos de los diferentes segmentos del tubo o tracto digestivo. En un segundo apartado, tras un breve recuerdo fisiológico, se estudiarán los métodos de exploración y la fisiopatología general de la motilidad intestinal. Finalmente, se hará referencia al examen de las heces, que aporta datos de gran interés en el estudio de la patología del aparato digestivo.

Recuerdo anatómico del tubo digestivo

El tubo digestivo se divide tradicionalmente en dos porciones: superior, que incluye el esófago, el estómago y el intestino delgado, e inferior, que incluye el intestino grueso.

El *esófago* es un órgano tubular de aproximadamente 20-25 cm de longitud, localizado en el mediastino posterior; está situado entre la faringe (de la que recibe el bolo alimenticio) y el estómago. Estructuralmente, está formado por tres capas (v. fig. e35-1): *a) mucosa,* formada por un epitelio plano poliestratificado no queratinizado (que protege de la fricción con el bolo alimenticio); una lámina propia, con glándulas en el tercio inferior (glándulas cardiales), y una *muscularis mucosae,* inervada por el plexo de Meissner; *b) submucosa,* laxa, con un abundante plexo vascular y linfático, en la que se encuentra el cuerpo de las glándulas mucosas, y *c) muscular,* inervada por el plexo de Auerbach y constituida por músculo estriado en el tercio superior, músculo liso en el tercio inferior y una mezcla de ambos en el tercio medio. A diferencia de otros segmentos del tubo digestivo, el músculo posee una disposición helicoidal.

En el esófago deben señalarse algunos datos anatómicos que poseen interés fisiopatológico: *a)* no posee una serosa definida, lo que facilita la extensión al mediastino de algunas enfermedades; *b)* está irrigado por vasos cortos, lo que limita su desplazamiento, y *c)* posee un contenido no estéril, por lo que su perforación da lugar fácilmente a la infección del mediastino. El esófago permite el paso del bolo alimenticio desde la faringe hasta el estómago y, gracias a los esfínteres superior e inferior (v. más adelante), evita el reflujo del contenido de porciones inferiores del tubo digestivo.

El *estómago* está localizado en la región infradiafragmática izquierda y tiene una forma abombada, en la que se distinguen una curvatura mayor y otra menor (v. fig. e35-2). Posee cinco regiones anatómicas y funcionales diferentes: *a)* el *cardias,* localizado inmediatamente debajo de la unión gastroesofágica; *b)* el *fundus,* que se proyecta hacia arriba y a la izquierda del cardias; *c)* el *cuerpo,* localizado desde el cardias hasta el final de la curvatura menor; *d)* el *antro,* situado entre la curvatura menor y el píloro, y, finalmente, *e)* el *píloro,* un esfínter muscular que lo separa del duodeno.

Desde un punto de vista estructural, el estómago posee cuatro capas: mucosa, submucosa, muscular y serosa (peritoneo visceral). La *mucosa gástrica* presenta diferencias importantes dependiendo de las diferentes regiones mencionadas previamente. Así, en la región cardial y en el píloro predominan las células productoras de moco. En la región del *fundus* y del cuerpo, el epitelio está formado por cuatro tipos de células: mucosas, parietales, principales y enterocromafines (productoras de hormonas). Finalmente, en la región antral predominan las células principales y las células enterocromafines.

Las estructuras mencionadas permiten al estómago desempeñar varias funciones: *a)* almacenar temporalmente el bolo alimenticio; *b)* digerirlo mediante la producción de enzimas y ácido clorhídrico; *c)* mezclar el contenido del bolo con el jugo digestivo; *d)* absorber algunos componentes ingeridos (p. ej., agua, electrólitos y alcoholes), y *e)* segregar factor intrínseco y factor R, necesarios para la absorción de la vitamina B_{12} (v. cap. 37).

No todas las regiones desempeñan las mismas funciones. Así, el *fundus* y el cuerpo son responsables de la función de reservorio y controlan el vaciamiento de los líquidos, mientras que el antro sirve para la mezcla y la digestión regulando el vaciamiento de los sólidos.

El *intestino delgado* es un largo tubo de aproximadamente 6 m que conecta el estómago con el intestino grueso y ocupa la porción central del abdomen. Está formado por tres segmentos con varias diferencias estructurales y funcionales: duodeno, yeyuno e íleon. El *duodeno* mide aproximadamente 25 cm y ocupa, en su mayor parte, una posición retroperitoneal. Su forma es curva en torno a la cabeza del páncreas, y en su interior puede observarse la ampolla de Vater, que contiene el esfínter de Oddi, en la que desembocan el colédoco y el conducto pancreático. El *yeyuno* mide aproximadamente 2,5 m, se continúa con el *íleon,* que es más largo (3,5 m) y finaliza en la válvula ileocecal.

La estructura general del intestino delgado presenta varias peculiaridades en todas las capas (v. fig. e35-3). Así, la *mucosa* y la *submucosa* presentan dos tipos de plegamientos que aumentan la superficie de absorción. Por un lado, se encuentran las «válvulas» de Kerckring, que tienen un núcleo de submucosa, perpendiculares a la pared intestinal, y por otro, las vellosidades (con un núcleo de lámina propia). Entre cada dos vellosidades se localizan las criptas de Lieberkühn. El epitelio que tapiza las vellosidades está formado por enterocitos (con microvellosidades) y células mucosas, mientras que en el fondo de las criptas se encuentran las células de Paneth ricas en proteínas antibacterianas y células enterocromafines. Las alteraciones en la función de las células de Paneth se han relacionado con el desarrollo de enfermedades inflamatorias intestinales (p. ej., enfermedad de Crohn). En la lámina propia existen abundantes linfocitos y macrófagos, que adoptan auténticas estructuras linfoides en la región ileal (denominadas placas de Peyer), cubiertas por un epitelio especializado. La *submucosa* presenta, exclusivamente en el duodeno, unas estructuras glandulares productoras de moco alcalino denominadas glándulas de Brunner. La capa *muscular* está formada por fibras dispuestas en tres direcciones: longitudinal, circular y oblicua. La *serosa* está formada, en el yeyuno y el íleon, por el peritoneo visceral que se refleja en el mesenterio.

Las dos principales funciones del intestino delgado son la finalización de la digestión y la absorción de los diferentes tipos de nutrientes.

El *intestino grueso* se extiende desde la válvula ileocecal hasta el ano y consta de varias porciones (v. fig. e35-4): el ciego, el apéndice vermicular, el colon (con tres porciones: ascendente, transverso y descendente), el sigma, el

recto y el ano.

Estructuralmente mantiene el esquema general del tubo digestivo con algunas variaciones. La *mucosa* está formada por un epitelio glandular (sin vellosidades, a diferencia del intestino delgado), con la excepción del ano, que presenta un epitelio plano poliestratificado no queratinizado. En el epitelio glandular existen enterocitos (encargados de la absorción), células mucosas y células enterocromafines. La lámina propia no contiene vasos linfáticos, lo que limita la diseminación de infecciones y tumores. Finalmente, en la capa muscular la capa longitudinal no es continua, sino que forma tres cordones, denominados tenias (por su similitud con los helmintos del mismo nombre).

Las dos funciones básicas del intestino grueso son la reabsorción de agua y sales, y la eliminación de los materiales de desecho.

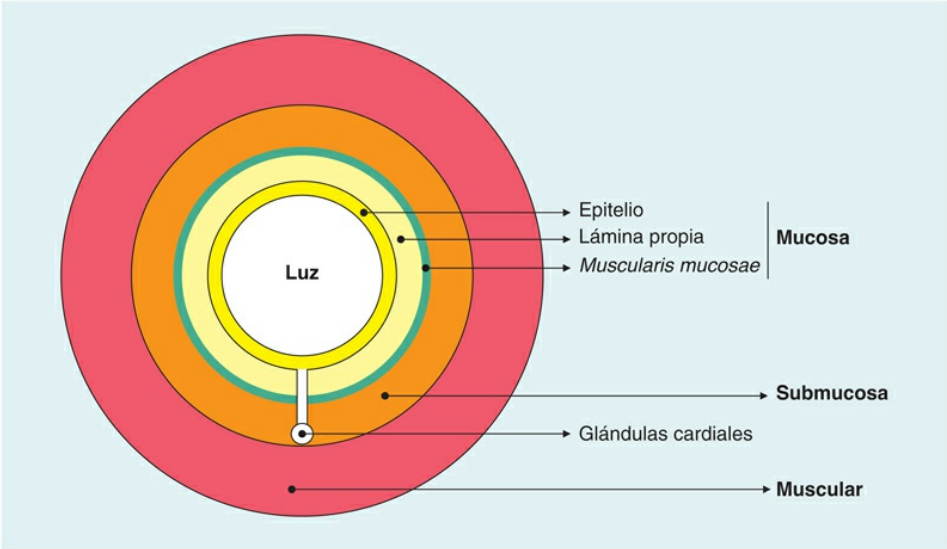


FIGURA E35-1 Esquema de la estructura esofágica.

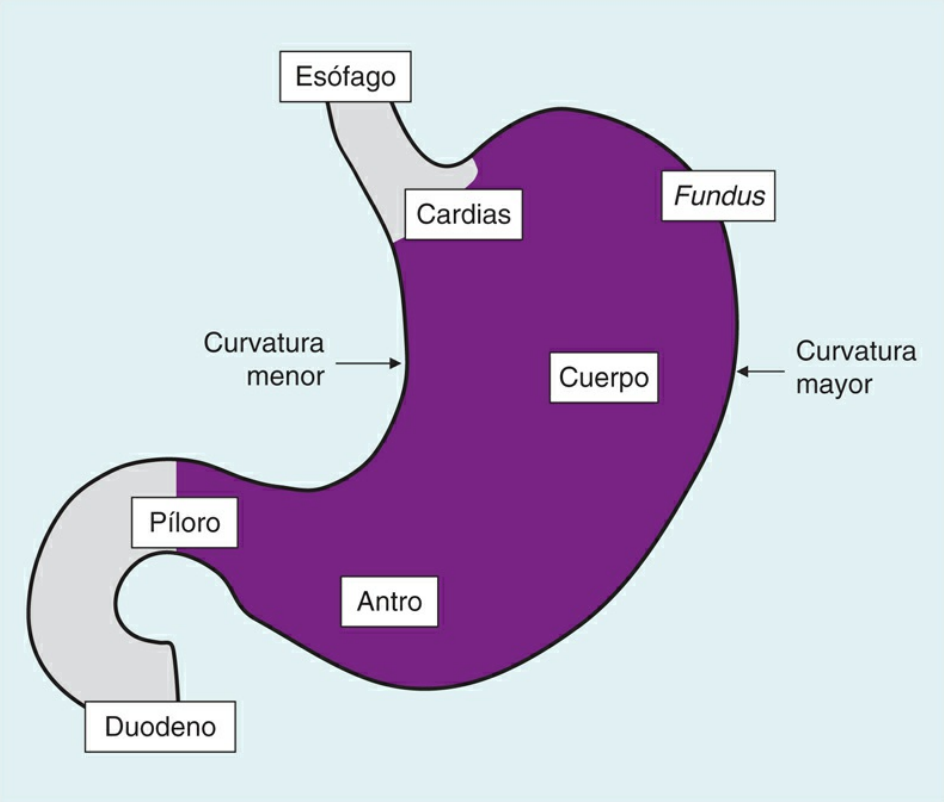


FIGURA E35-2 Morfología y partes del estómago.

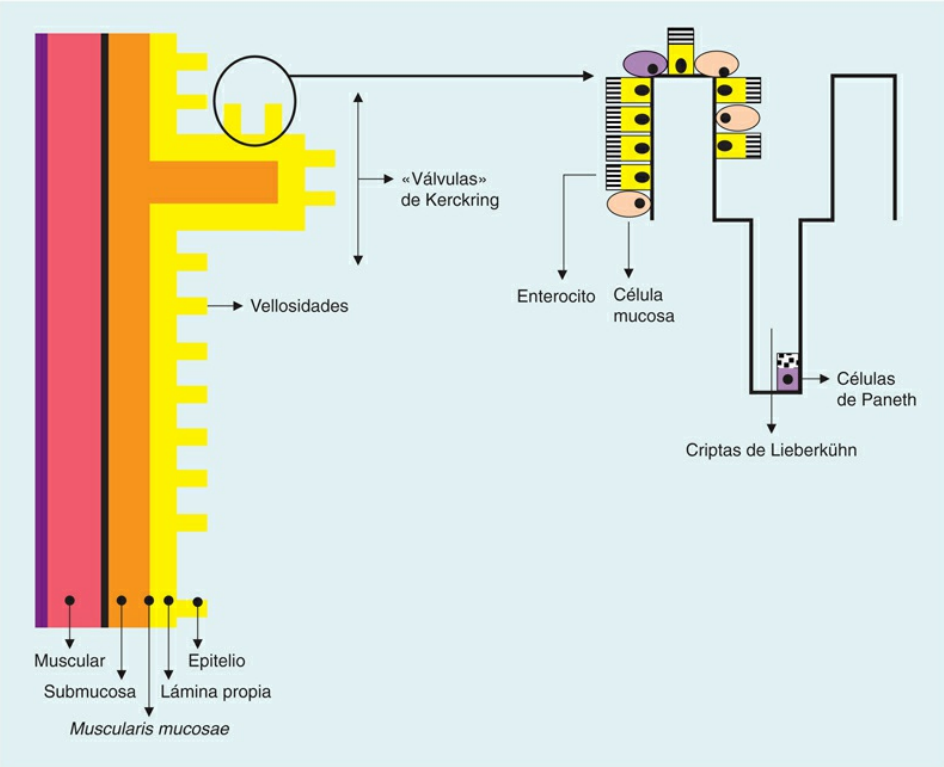


FIGURA E35-3 Morfología y partes del intestino delgado.

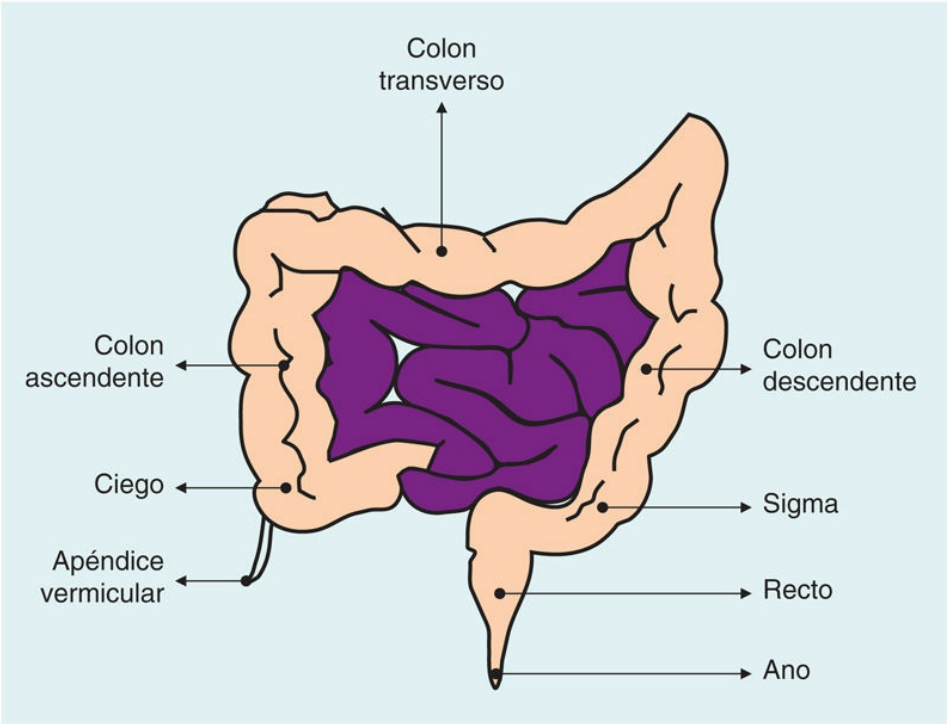


FIGURA E35-4 Morfología del intestino grueso.

Motilidad del tubo digestivo

Recuerdo fisiológico

Aspectos generales

Se denomina *motilidad digestiva* al conjunto de fenómenos contráctiles y reguladores que dan lugar a la mezcla y la progresión del contenido luminal a lo largo del tubo digestivo.

En este primer apartado analizaremos varios aspectos: *a)* las características contráctiles y eléctricas del músculo digestivo aislado; *b)* la musculatura del tubo digestivo, y *c)* los tipos de contracciones digestivas.

El tubo digestivo posee músculo liso en toda su extensión, con dos excepciones: el tercio superior del esófago y el esfínter externo del ano, formados por músculo estriado. En adelante nos referiremos de forma prácticamente exclusiva al músculo liso. El estudio de la *actividad eléctrica* del músculo liso digestivo demuestra dos patrones diferentes: ondas lentas de despolarización-repolarización (con un ritmo característico en cada porción) y ondas de despolarización rápida (en respuesta a estímulos vagales o a la distensión del tubo). En general, las únicas ondas que dan lugar a contracción son las de despolarización rápida.

Las fibras musculares lisas se distribuyen en dos regiones: la capa *muscularis mucosae* y la capa muscular propiamente dicha. La contracción de las fibras de la *muscularis mucosae* lleva a la mezcla de líquidos en la superficie de la luz. Las fibras de la capa propia se disponen en el cuerpo de la mayor parte de los órganos, formando una capa longitudinal y otra circular; sin embargo, en las porciones distales adoptan una disposición particular que les permite actuar como esfínteres para controlar la dirección del tránsito e impedir que este sea desordenado por excesivamente rápido o retrógrado. Estos esfínteres son los esofágicos superior e inferior, el pilórico (que, más que un esfínter, es un filtro para permitir solo el paso de los alimentos sólidos triturados), la válvula ileocecal y el esfínter anal interno.

Existen *dos tipos de contracciones digestivas:* tónicas, es decir, mantenidas en el tiempo, y fásicas, variables a lo largo del tiempo (fig. 35-1). Las contracciones tónicas pueden ser de alta presión (características de los esfínteres) o de baja presión (propias de los órganos con función de almacenamiento temporal, como el *fundus* gástrico o el colon). Las principales sustancias que intervienen en la relajación de los esfínteres son el péptido vasoactivo intestinal (VIP) y el óxido nítrico. Las contracciones fásicas se dividen en dos tipos: las del período interdigestivo y las correspondientes a la fase digestiva. En el período interdigestivo se detectan ciclos consecutivos en la porción central del tubo digestivo (estómago e intestino delgado), con una duración total de aproximadamente 100 min, denominados complejo motor migratorio interdigestivo (CMMI). Estos ciclos constan de tres fases: fase I de

inactividad (dos tercios del ciclo), fase II de contracciones irregulares (un tercio del ciclo) y fase III de contracciones regulares e intensas (de 3 a 7 min de duración). Estos ciclos se inician en el estómago y progresan en sentido distal hacia el colon. Las funciones de estos CMMI son: *a)* conseguir la eliminación de residuos del tubo digestivo; *b)* evitar el sobrecrecimiento bacteriano, y *c)* evitar el reflujo duodenogástrico. En el inicio de la fase III de los CMMI desempeña un papel muy importante la hormona motilina. Durante el período digestivo aparecen dos tipos de contracciones: las contracciones segmentarias y el peristaltismo intestinal. Las contracciones segmentarias no se propagan y se producen de forma errática; su función consiste en la mezcla del contenido luminal y, de esta forma, el incremento de la digestión y la absorción. El peristaltismo consiste en un movimiento ordenado de un anillo de contracción hacia las porciones distales. Este proceso ordenado requiere una contracción proximal y una relajación distal, que hacen progresar el contenido luminal. Las neuronas que participan en el movimiento peristáltico se localizan en el plexo mientérico; los mediadores implicados en la contracción son la acetilcolina y la sustancia P, mientras que la relajación depende del óxido nítrico y del VIP.

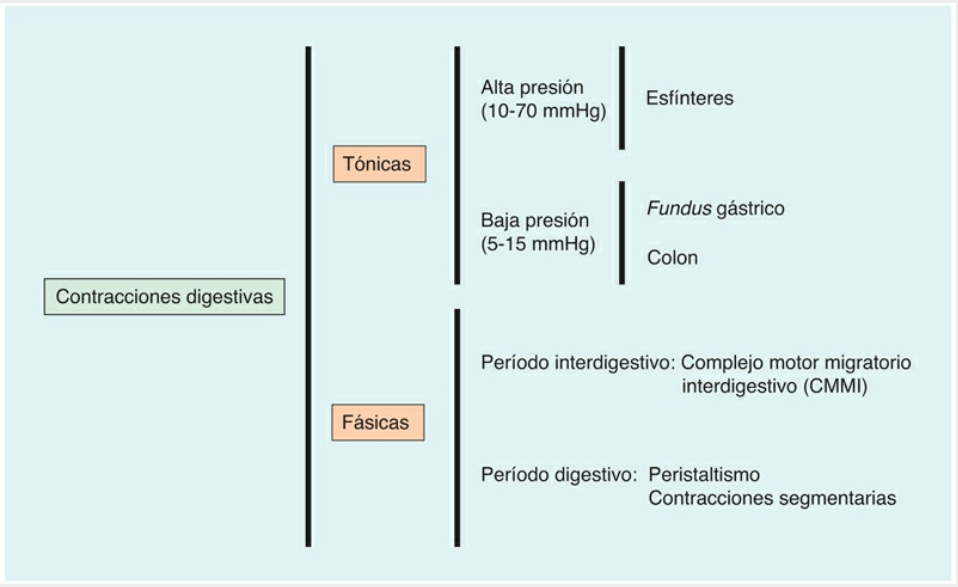


FIGURA 35-1 Tipos de contracciones digestivas.

Control de la motilidad digestiva

El control de la motilidad del conducto digestivo depende de tres elementos principales: el sistema nervioso extrínseco, el sistema nervioso intrínseco y las hormonas digestivas.

El *control neural extrínseco,* excepto para el escaso componente muscular estriado, lo realizan el sistema simpático y el parasimpático, cuyos principales

mediadores son la noradrenalina y la acetilcolina, respectivamente. Además, varios péptidos intervienen como neurotransmisores (y/o neuromoduladores). Así, la sustancia P y el péptido relacionado con la calcitonina intervienen en la inervación del sistema nervioso simpático, y el VIP, en la inervación parasimpática de los esfínteres. El sistema simpático inhibe la motilidad intestinal, mientras que el sistema parasimpático está implicado en la contracción muscular y en la relajación de los esfínteres.

El *control neural intrínseco* corre a cargo de los plexos intramurales (células intersticiales de Cajal), en los que está programada la actividad motora, por lo que puede ser considerado como un «cerebro local» formado por diferentes neuronas en lo que respecta a su morfología, características electrofisiológicas y neurotransmisores. Este programa es modulado por los nervios extrínsecos, simpáticos y parasimpáticos, procedentes de los centros nerviosos.

El *control humoral* es ejercido por diversas hormonas peptídicas (que, como se ha señalado, también son neurotransmisores y moduladores), segregadas por células especializadas de la pared. Existen más de 100 hormonas peptídicas, algunas recientemente descubiertas, con funciones muy diversas. Los principales péptidos gastrointestinales se clasifican en varias familias, de acuerdo con su similitud estructural, que se indican en la tabla 35-1. El papel sobre la secreción digestiva y la absorción de nutrientes se contempla en los apartados correspondientes.

Tabla 35-1

Principales péptidos digestivos

Familia/péptido	Célula	Producción	Estímulos
Secretina			
Secretina	S	Duodeno	Acidez
VIP	*	Neuronal	–
Glucagon-like peptide-1 (GLP-1)	L	Íleon	Glucosa
Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP)	K	Duodeno	Glucosa
Gastrina			
Gastrina	G	Antro gástrico	Proteínas Alcalinización
Colecistocinina	I	Duodeno Yeyuno	Grasas Proteínas
Polipéptido pancreático			
Polipéptido pancreático	P	Islotes de Langerhans	Vagal
Neuropéptido	*	Neuronal	–
Péptido YY	L	Íleon y colon	Grasas
Péptidos «huérfanos»			
Somatostatina	D	Múltiple	Múltiples
Motilina	Mo	Intestino delgado	Ayuno

* Neurotransmisores, no liberados por células enterocromafines.

En lo que respecta a la motilidad, se puede afirmar que la mayor parte de las hormonas digestivas (secretina, somatostatina, opioides, etc.) deprimen la motilidad gastrointestinal, mientras que la gastrina y la motilina la activan. El papel de algunos de estos péptidos sobre los esfínteres se comenta en los capítulos 36 y 37.

Tanto los factores neurales como los humorales son los responsables de *reflejos intestinales*, que pueden ser cortos cuando cada segmento responde a su contenido o largos si el estímulo ejerce su acción a distancia. Son ejemplos de reflejos cortos de tipo inhibitorio el intestinointestinal en el delgado y el colocólico en el grueso, que son mediados por el simpático. Los principales reflejos largos son el gastroileal, el gastrocólico y el ortocólico, que consisten en la activación del íleon y del colon al llenarse el estómago y al adoptar la ortoposición. El de la defecación es un reflejo más complicado, puesto que participan estructuras extraintestinales.

Motilidad en las diferentes zonas del tubo digestivo

Una vez señaladas las características generales de la motilidad, indicaremos los aspectos peculiares de cada una de las regiones.

Boca y faringe. Una vez que el alimento entra en la boca, comienza su fragmentación mediante la masticación y la mezcla con la saliva, con lo que se produce su reblandecimiento, y la lengua lo envía a la orofaringe. Las contracciones de esta región impulsan el bolo hacia el esófago, tránsito que

dura de 1 a 2 s. En este momento se produce el cierre de la nasofaringe, al ser impulsado el paladar blando hacia atrás, y se cierra la laringe debido a su elevación y al cierre de la epiglotis, lo que evita que el bolo pase a las fosas nasales o al aparato respiratorio.

Esófago. En condiciones normales, el *esfínter esofágico superior* está cerrado, por la contracción tónica del músculo esquelético, que genera una presión de 10 a 30 mmHg. Este cierre del esfínter esofágico superior previene la entrada de aire al tubo digestivo durante la inspiración. Cuando se inicia la deglución, se relaja el esfínter esofágico superior y los alimentos acceden al *cuerpo del esófago.* Los alimentos líquidos atraviesan rápidamente (1 s) el cuerpo del esófago debido a la fuerza de la gravedad. Los alimentos semisólidos son transportados hacia el estómago mediante las contracciones u ondas peristálticas primarias, que son la continuación de las contracciones faríngeas de la fase anterior; este proceso dura entre 4 y 6 s. También pueden detectarse ondas peristálticas secundarias que aparecen cuando el contenido gástrico refluye al esófago distal y cuya función es el aclaramiento del material refluido.

El *esfínter esofágico inferior* (EEI) corresponde a los últimos 4 cm del esófago, y en su zona central se localiza el límite entre la mucosa esofágica y la gástrica (fig. 35-2). El EEI está sometido a un triple control (miogénico, neurogénico y humoral) que mantiene una presión de entre 10 y 30 mmHg con respecto al estómago (v. fig. e35-5). La influencia nerviosa principal es doble: simpática, que mantiene la constricción, y vagal, que ocasiona la relajación del esfínter a través de la liberación de VIP y óxido nítrico. Las hormonas que aumentan el tono del EEI son la gastrina y la motilina, mientras que la secretina, la colecistocinina, los estrógenos y la progesterona lo disminuyen. Cuando las ondas peristálticas primarias alcanzan la extremidad distal del órgano (y por la intervención de la inervación vagal), el esfínter se relaja y el bolo alimenticio accede al estómago.

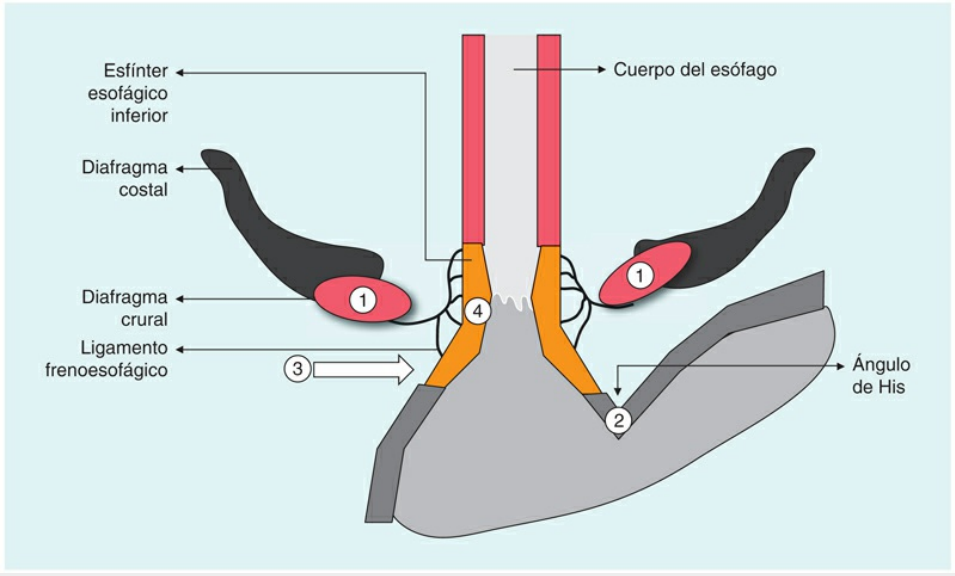


FIGURA 35-2 Mecanismos antirreflujo gastroesofágico. *1,* ligamento frenoesofágico; *2,* ángulo de His; *3,* presión intraabdominal; *4,* tono del EEI.

El EEI forma parte de los mecanismos que previenen el reflujo del contenido gástrico al esófago («mecanismos antirreflujo»). Los demás elementos son: *a)* el diafragma crural, que se une al esfínter mediante los ligamentos frenoesofágicos; *b)* la angulación entre el esófago y el *fundus* gástrico (ángulo de His), y *c)* el efecto de la presión intraabdominal sobre la porción infradiafragmática del EEI. De todos los elementos, el más importante es la presión del EEI (v. fig. 35-2).

Estómago. La motilidad interviene en tres de las actividades del estómago: *a)* la función de reservorio; *b)* la trituración de los alimentos sólidos, y *c)* el vaciamiento de sólidos y líquidos.

El *fundus* y el cuerpo desarrollan la función de almacenamiento; estos se relajan en respuesta al efecto vagal y acumulan el bolo alimenticio en capas concéntricas. Estas porciones del estómago son capaces de acumular mucho volumen sin aumentar la presión. De esta forma se permite que la ingesta sea intermitente para mantener un aporte continuo de nutrientes. La entrada del bolo alimenticio en el estómago inhibe el CMMI y desencadena un movimiento peristáltico cada 20 s, que avanza a una velocidad de 1-2 cm/s hacia el antro.

El antro es recorrido por potentes ondas peristálticas que propulsan el contenido hacia el píloro y mezclan el bolo alimenticio con las secreciones digestivas. Como consecuencia de la presión y de los movimientos repetidos, el contenido del estómago queda reducido a partículas de entre 0,5 y 1 mm de tamaño, que forman el quimo.

El vaciamiento gástrico depende de factores locales y duodenales. Los principales factores locales son la distensión del estómago y la liberación de gastrina, que incrementan la fuerza de las contracciones antrales y disminuyen el tono pilórico. Por otro lado, la distensión del duodeno, la elevada osmolalidad del quimo, el bajo pH y el elevado contenido en grasa son factores que inhiben el vaciamiento gástrico.

Globalmente, se calcula que el tiempo de vaciamiento gástrico medio para líquidos es de 6-12 min, y para sólidos, de 45-70 min.

Intestino delgado. La entrada de quimo en el intestino delgado genera dos tipos de contracciones: propulsivas (peristálticas) y segmentarias. Las *ondas peristálticas* hacen que el contenido intestinal avance en sentido descendente a una velocidad de 0,5 a 2 cm/s, siendo mayor en las porciones proximales con respecto a las distales. El tiempo habitual de tránsito a través del intestino delgado es de 3 a 5 h. Las *contracciones segmentarias* no impulsan al contenido, sino que, más bien, retardan el tránsito y sirven para mezclarlo y promover su contacto con la mucosa. Como en todas las partes del tubo digestivo, la motilidad está regulada por factores neurales intrínsecos, extrínsecos (el sistema simpático la inhibe, mientras que el vago la estimula) y las hormonas digestivas previamente mencionadas. En el período interdigestivo, las contracciones asociadas al CMMI consiguen que el vaciamiento del intestino

delgado se complete, eliminando los residuos.

El vaciamiento del intestino delgado en el grueso se produce a través de la válvula ileocecal. Esta zona, de 2-3 cm, tiene la pared más gruesa que el resto del íleon y mantiene una presión de 20 mmHg aproximadamente. Los principales factores que modifican el tránsito a través de la válvula ileocecal son: *a)* la presión o irritación química en la porción distal del íleon, que la relaja; *b)* la fluidez del contenido del íleon distal, que también la relaja, y *c)* la presión o irritación química del ciego, que ocasionan un aumento de tono del esfínter.

Ciego y colon. Durante la mayor parte del tiempo, el colon permanece inactivo desde el punto de vista motor. Sin embargo, en esta región se producen dos tipos de movimientos: *a) movimientos de mezcla* desencadenados por la entrada de contenido en la zona proximal, cuya función consiste en facilitar la absorción de agua y electrólitos, y *b) movimientos «en masa»*, que aparecen tres o cuatro veces al día y propulsan el material fecal a regiones muy distales, almacenando el material hasta que tiene lugar la defecación.

Recto y ano. El último acto de la motilidad intestinal es la defecación. Este fenómeno fisiológico se desencadena cuando las heces acceden al recto como consecuencia de los movimientos en masa del colon. Este hecho tiene lugar aproximadamente cada 18-24 h, aunque varía dependiendo del volumen de residuos y de otros factores. Una vez iniciado el reflejo, se produce la contracción del colon y posteriormente del recto, así como el aumento de la presión intraabdominal como consecuencia de la contracción de la pared abdominal y del diafragma. Todos estos factores proporcionan la fuerza expulsiva, que se asocia a una relajación del músculo puborrectal (que envuelve al recto por detrás y, cuando está contraído, lo aísla del canal anal) y del esfínter anal interno. El esfínter interno está sometido a un control por el sistema vegetativo (v. cap. 75); la acción del simpático es la contracción y la del parasimpático (con un centro localizado en la médula sacra) es la relajación. Cuando se pone en marcha la defecación, la distensión del recto provoca por vía refleja (el centro está situado en la médula sacra) la relajación del esfínter interno. Finalmente, el esfínter anal externo, sometido a control voluntario, puede facilitar o impedir la expulsión de las heces.

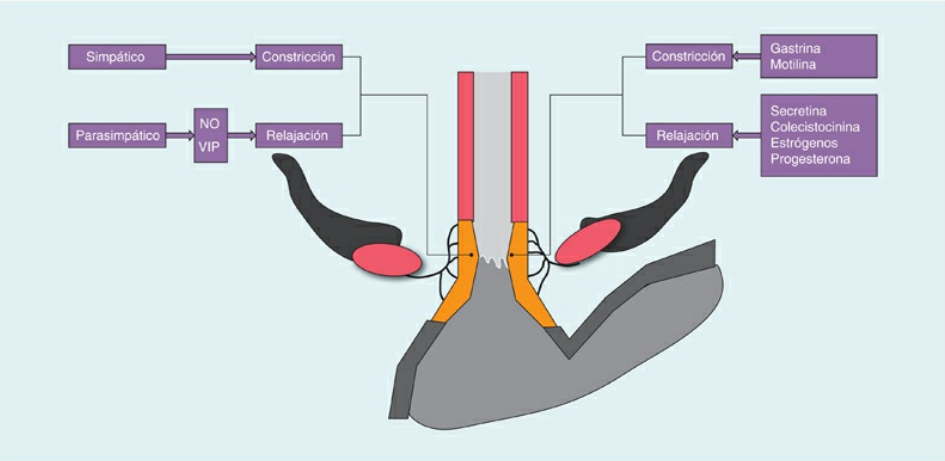


FIGURA E35-5 Control del esfínter esofágico inferior.

Exploración

La exploración de la motilidad digestiva puede realizarse mediante diversos procedimientos.

Estudios radiológicos y endoscópicos

El control radiológico de un medio de contraste (papilla de bario) administrado por vía oral permite apreciar los movimientos y el progreso del contenido. Es un método imperfecto para explorar la motilidad del tubo digestivo, entre otros motivos porque el bario no es un contenido fisiológico. El empleo de algunas técnicas especiales (p. ej., fragmentos de una sonda radioopaca) permite apreciar la velocidad del tránsito del contenido normal del colon.

La radiología es más útil para demostrar lesiones parietales y compresiones extrínsecas.

Por otro lado, la endoscopia (de esófago, estómago, duodeno y colon) permite observar si la luz es permeable y el aspecto de la superficie interna, así como obtener biopsias de zonas sospechosas.

Estudios isotópicos

El registro mediante detección externa de la situación de alimentos y/o líquidos marcados con diferentes isótopos radiactivos (tecnecio 99m [^{99m}Tc], indio 111 [^{111}In], espirulina marcada con carbono 13 [^{13}C-*spirulina*]) permite evaluar la motilidad de algunas zonas del aparato digestivo. Así, es útil para comprobar la presencia de reflujo gastroesofágico (paso del isótopo a la zona distal del esófago), las alteraciones del vaciamiento gástrico (que estará retrasado en la gastroparesia y acelerado en el síndrome de *dumping*) y las

modificaciones del tránsito en el intestino delgado (acelerado en el síndrome del intestino irritable, disminuido en las alteraciones miopáticas o neuropáticas intestinales).

Manometría

La medida y el registro de las presiones intraluminales proporcionan información válida para controlar indirectamente la actividad motora. Esta técnica se aplica en la clínica a la exploración de la motilidad esofágica, gastroduodenal y anorrectal. Así, en el *esófago* permite el registro de las ondas peristálticas y la medida de la presión en el EEI. En la *región gastroduodenal* permite distinguir varios patrones patológicos (obstructivo, neuropático, miopático). En la *región anorrectal* se ha utilizado en el estudio de los mecanismos fisiopatológicos del estreñimiento.

Electromiografía

El registro de la actividad eléctrica de la pared del tubo digestivo, por ser expresión de la función motora, también es útil para la exploración, aunque es una técnica aún poco extendida. Recientemente se ha incorporado una técnica no invasiva (el electrogastrograma), que consiste en colocar electrodos en la piel situada por encima de la región antral y registrar la actividad eléctrica. Tras amplificar las señales y filtrar las procedentes de otras zonas, puede detectarse la presencia de bradigastria (< 2 ciclos/min) o taquigastria (> 4 ciclos/min).

Técnicas mixtas

Recientemente se ha incorporado una técnica de gran utilidad en el estudio de la motilidad del tubo digestivo: la cápsula endoscópica inalámbrica, que se ingiere por vía oral, cuya principal utilidad es la medida del tiempo de tránsito en las diferentes porciones del tubo digestivo y la visualización directa de lesiones de la mucosa.

Síndromes generales de alteración de la motilidad

Mecanismos y causas

Las alteraciones de la motilidad del tubo digestivo pueden clasificarse, de una forma sencilla, en dos grupos: mecánicas y funcionales (cuadro 35-1).

Cuadro 35-1 Alteraciones de la motilidad del tubo digestivo

Mecánicas

- Intraluminales
- Parietales
- Extraparietales

Funcionales

Intrínsecas

- Miopáticas
- Neuropáticas

Extrínsecas

- Reflejas
- Endocrinológicas
- Metabólicas

Las *alteraciones mecánicas* son aquellas que pueden ser observadas macroscópicamente. Atendiendo a su localización, se clasifican en tres tipos: intraluminales (cuando el obstáculo se sitúa en la luz de la víscera), parietales (si el proceso causal deriva de la pared del tubo digestivo) y extraparietales (en las que porciones del tubo digestivo son comprimidas por estructuras externas).

Las *alteraciones funcionales,* lógicamente, no son visibles macroscópicamente y corresponden a alteraciones de la contracción y/o la relajación del músculo del tubo digestivo. Estos trastornos pueden deberse a alteraciones intrínsecas de la pared (miopáticas o neuropáticas) o a alteraciones extrínsecas (reflejas o por alteraciones del medio interno). Teóricamente, las modificaciones de las hormonas digestivas que intervienen en la motilidad podrían ocasionar alteraciones de esta, aunque hasta el momento no han sido bien caracterizadas. A continuación señalamos algunos ejemplos.

Alteraciones miopáticas. El ejemplo más característico es la *esclerodermia,* una enfermedad autoinmune en la que las fibras musculares son sustituidas por tejido conjuntivo. En otros casos, las lesiones no son tan evidentes, como sucede en la seudoobstrucción intestinal miopática primitiva o en los trastornos de la actividad eléctrica gástrica. La *seudoobstrucción intestinal miopática primitiva,* a pesar de esta denominación, es un trastorno de la musculatura de todo el tubo digestivo (e incluso de todas las vísceras huecas), en el que las lesiones musculares son discretas e inespecíficas. Las *alteraciones de la actividad eléctrica gástrica* (que pueden ser detectadas

mediante el electrogastrograma) también pueden ocasionar alteraciones de la motilidad digestiva.

Alteraciones neuropáticas. La alteración de la motilidad puede ser secundaria a lesiones de la inervación del tubo digestivo. Estas lesiones neurológicas pueden localizarse topográficamente en: *a)* ganglios intramurales; *b)* nervios simpáticos y parasimpáticos; *c)* tronco del encéfalo; *d)* hipotálamo, y *e)* corteza cerebral. Las causas de estas alteraciones son diversas: *a)* orgánicas de causa conocida (p. ej., enfermedad de Chagas, neuropatía diabética o vagotomía); *b)* orgánicas de causa desconocida (p. ej., acalasia, seudoobstrucción intestinal neuropática), o *c)* psicológicas o psiquiátricas (situaciones conflictivas y diversos síndromes psiquiátricos).

Alteraciones extradigestivas. Los siguientes ejemplos son representativos de afectación extradigestiva que altera la motilidad del tubo: *a)* parálisis intestinal desencadenada por un reflejo en la irritación peritoneal; *b)* trastornos endocrinológicos (hiper- e hipotiroidismo), que alteran las ondas lentas, y *c)* modificaciones hidroelectrolíticas (hipopotasemia e hipercalcemia), que alteran la despolarización y la repolarización de las células excitables.

Consecuencias y manifestaciones

Las causas descritas en el apartado anterior pueden tener tres tipos de consecuencias diferentes, que examinaremos a continuación y cuyas manifestaciones se estudiarán en el capítulo 36.

Progresión lenta y/o detención del tránsito

Se debe a la presencia de alteraciones mecánicas (obstrucciones) o funcionales. A su vez, las alteraciones funcionales pueden ser de dos tipos: *a)* disminución de las contracciones propulsivas (peristálticas), o *b)* aumento de las contracciones no propulsivas (p. ej., contracciones regionales potentes y sostenidas en el esófago o contracciones segmentarias en el intestino).

De forma esquemática, la expresión clínica de esta anomalía en cada segmento es la que se expone a continuación.

Esófago. La forma principal de manifestarse es la disfagia (v. cap. 36).

Estómago. La principal alteración mecánica gástrica es la *estenosis pilórica.*

Este síndrome implica la dificultad de paso del contenido desde el estómago hasta el duodeno por disminución del calibre de la región pilórica. Existen tres causas fundamentales que dificultan el tránsito: *a)* la hipertrofia congénita del píloro; *b)* los tumores de la región, y *c)* las úlceras pilóricas o yuxtapilóricas que pueden ocasionar obstrucción por varios mecanismos: inducción de contracciones sostenidas de la musculatura (espasmos), edema perilesional y cicatrices retráctiles, que son la secuela de su curación. En lo que respecta a sus consecuencias y manifestaciones, cabe diferenciar dos fases sucesivas (v. fig. e35-6):

1. **Fase de lucha o compensada.** En esta fase aumenta la actividad peristáltica gástrica para vencer el obstáculo, con lo que la víscera se vacía, aunque con retraso. Este aumento del peristaltismo de lucha se expresa mediante dolor de tipo cólico (intermitente) y por la visualización en el abdomen de ondulaciones que avanzan en el epigastrio hacia abajo y a la derecha. Por otro lado, también aumenta la secreción, pues al estar alargado el tiempo de contacto de la mucosa con los alimentos se prolonga la fase gástrica de su control.
2. **Fase de atonía o de descompensación.** La musculatura gástrica termina agotándose tras la fase anterior, de tal forma que se produce la retención de los alimentos y las secreciones digestivas superiores. La acumulación de las secreciones y de los alimentos (que se descomponen por fermentación y putrefacción) da lugar a las dos manifestaciones características del síndrome: *a)* el dolor abdominal, que en esta fase es continuo y tensivo, y *b)* los vómitos de retención, es decir, tardíos (ya que son reconocibles los alimentos ingeridos horas o días antes), copiosos (por contener estos alimentos y las secreciones), malolientes (por la descomposición de los alimentos) y que alivian al paciente (ya que disminuyen la tensión de la pared). Estos vómitos tienen una repercusión metabólica importante.

Las alteraciones funcionales sin alteración mecánica se denominan *gastroparesia* y sus consecuencias son de dos tipos. En la fase digestiva, la evacuación lenta del estómago ocasiona molestias inespecíficas (dispepsia). En la fase interdigestiva, la consecuencia específica es la acumulación de productos no digeribles en el estómago y la constitución con ellos de masas, denominadas bezoares, que pueden alcanzar gran tamaño y, secundariamente, dar lugar a una obstrucción mecánica.

Intestino. El tránsito intestinal lento y la detención del tránsito son la base del estreñimiento, de la estenosis intestinal y del íleo (v. cap. 36). Además, algunas situaciones promueven el crecimiento bacteriano («sobrecrecimiento bacteriano»), lo que perturba la digestión y la absorción (v. cap. 38).

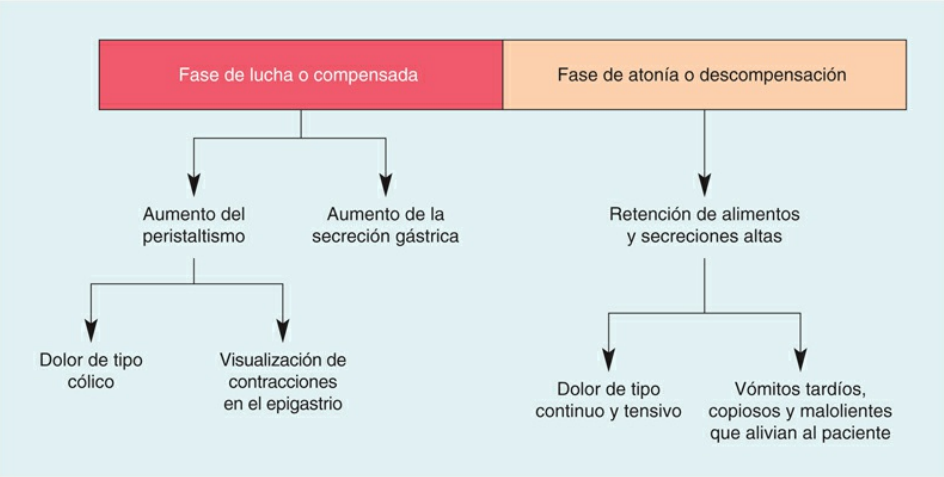


FIGURA E35-6 Fisiopatología de la estenosis pilórica.

Aceleración del tránsito

El *tránsito esofágico* no puede ser patológicamente rápido, ya que la velocidad en condiciones normales es muy elevada.

El *vaciamiento rápido del estómago* aparece como consecuencia de la manipulación quirúrgica de la región distal, fundamentalmente en el tratamiento de la úlcera péptica duodenal. Las principales alteraciones quirúrgicas son la vagotomía, la piloroplastia, la resección antral y la anastomosis gastrointestinal.

En la vagotomía se produce un vaciamiento rápido de los *líquidos,* ya que la región del *fundus* y el cuerpo no se relajan, mientras que se retrasa la evacuación de sólidos por reducción de la movilidad antral. En el resto de las modificaciones también está acelerado el vaciamiento de sólidos.

Las consecuencias del vaciamiento rápido del estómago constituyen el denominado síndrome de *dumping.*

En la fisiopatología de este síndrome intervienen varios factores: *a)* distensión brusca de las primeras asas del yeyuno, que da lugar a vasodilatación esplácnica; *b)* secreción de líquido para hacer isotónico el líquido intestinal, lo que ocasiona hipovolemia y una respuesta simpática reactiva, y *c)* respuesta exagerada del páncreas (insulina) y el intestino (incretinas) a la rápida absorción de glucosa, que da lugar a hipoglucemia reactiva. Las manifestaciones clínicas derivadas de estos mecanismos son: sensación de plenitud posprandial (por la distensión de asas), sudación y palpitaciones (por la hipovolemia y la respuesta simpática), y debilidad debida a la hipoglucemia.

El *tránsito intestinal acelerado* por disfunción motora es uno de los mecanismos de la diarrea (v. cap. 38).

Movimiento retrógrado del contenido

En determinadas circunstancias se invierte el tránsito intestinal, por lo que el contenido de una porción del tubo digestivo accede a la región anterior (p. ej., reflujo gastroesofágico o reflujo duodenogástrico) e incluso al exterior a través de la boca (p. ej., vómitos y regurgitaciones) (v. cap. 36).

El síndrome del *reflujo gastroesofágico* consiste en el paso del contenido desde el estómago hasta el esófago debido a una alteración funcional de los mecanismos que evitan este fenómeno.

Mecanismos y causas

Teniendo en cuenta los factores implicados en la prevención del reflujo, este aparece cuando: *a)* se altera el tono del EEI, y/o *b)* se alteran las estructuras anatómicas que mantienen este esfínter en su posición habitual (fig. 35-3). Ambos tipos de factores pueden contribuir de forma sinérgica a la aparición del reflujo, dependiendo de los pacientes e incluso en cada paciente según el momento.

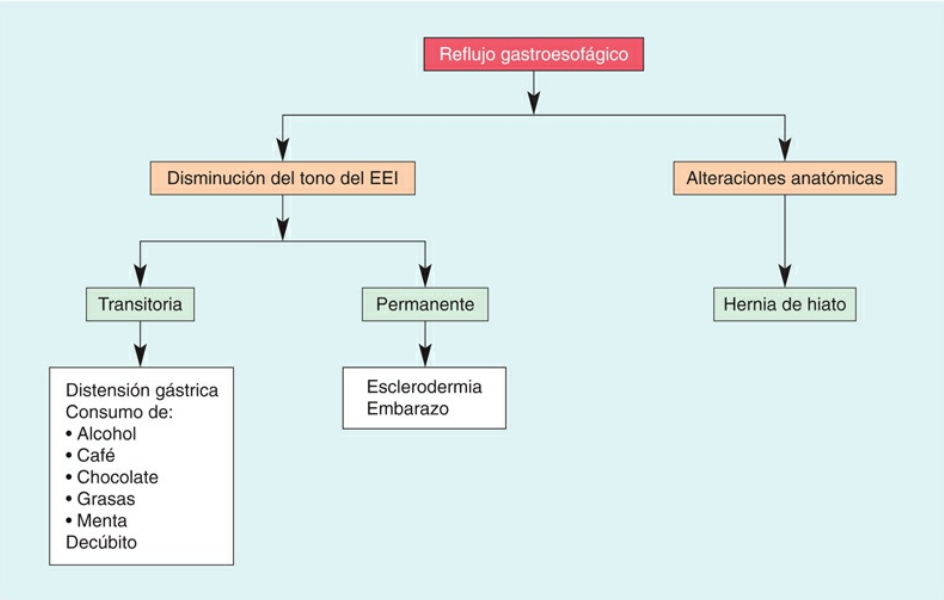


FIGURA 35-3 Mecanismos y causas del reflujo gastroesofágico.

La *disminución del tono del EEI* puede ser de dos tipos: *a)* episodios de relajación transitoria con un tono basal normal (el mecanismo más frecuente), y *b)* disminución persistente del tono basal. Los episodios de *relajación transitoria del EEI* son desencadenados de forma refleja por varios factores (p. ej., distensión gástrica o algunos alimentos, como grasas, alcohol, café, chocolate, etc.) e inhibidos por otros (posición supina, sueño, anestesia) (v. fig. e35-7). Ambos tipos de factores actúan sobre el núcleo del tracto solitario que desencadena una respuesta refleja, lo que da lugar a una disminución del tono del EEI y a una inhibición del diafragma crural. La *disminución persistente del tono del EEI* tiene lugar en enfermedades difusas del esófago (p. ej., la

esclerodermia) o como consecuencia de factores hormonales (p. ej., durante el embarazo, el aumento de la progesterona disminuye su tono).

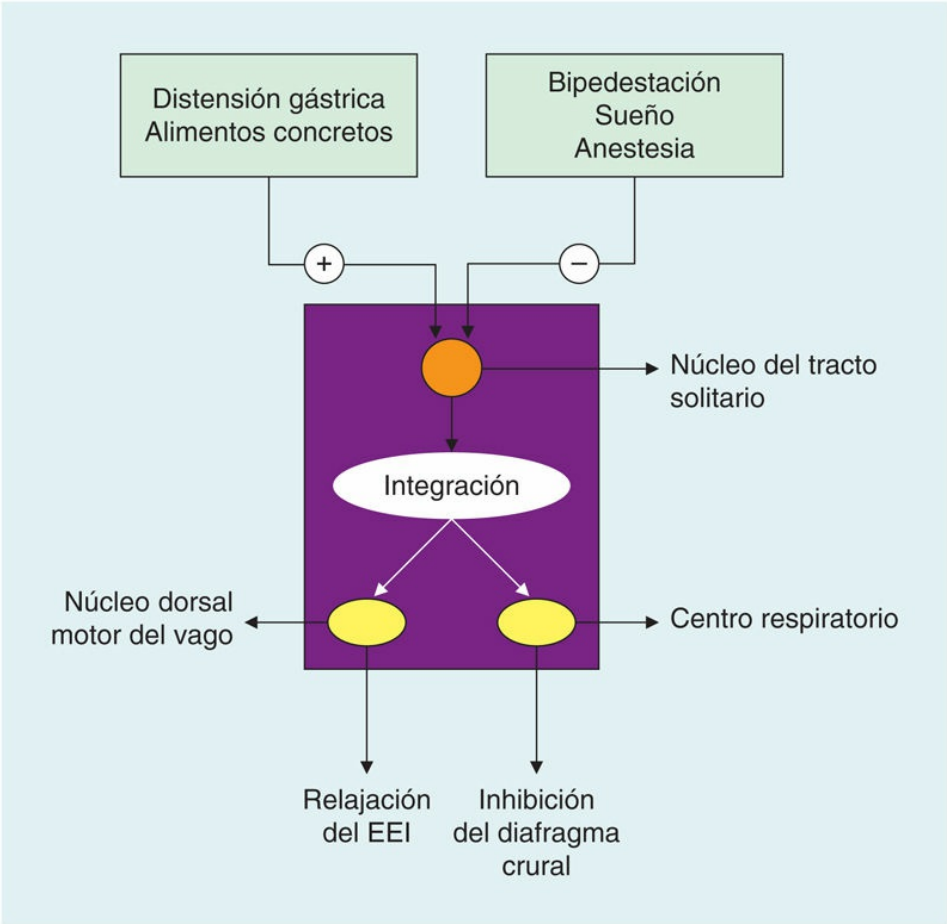


FIGURA E35-7 Mecanismo de las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior.

La principal *alteración de las estructuras anatómicas* relacionadas con el reflujo gastroesofágico es la hernia de hiato. Esta alteración consiste en el desplazamiento de la porción superior del estómago hacia el tórax a través del hiato esofágico del diafragma. Esta distopia facilita el reflujo por varias razones: *a)* disminución y debilidad del EEI; *b)* alargamiento y posterior destrucción del ligamento frenoesofágico; *c)* pérdida del segmento del EEI intraabdominal, y *d)* retención de líquido en el saco herniario.

Consecuencias y manifestaciones

Las consecuencias del reflujo gastroesofágico dependen de cuatro factores fundamentales (fig. 35-4): *a)* el número de episodios y su duración; *b)* el contenido del líquido refluido; *c)* el aclaramiento del líquido refluido por el peristaltismo, y *d)* factores generales (p. ej., el estado nutricional).

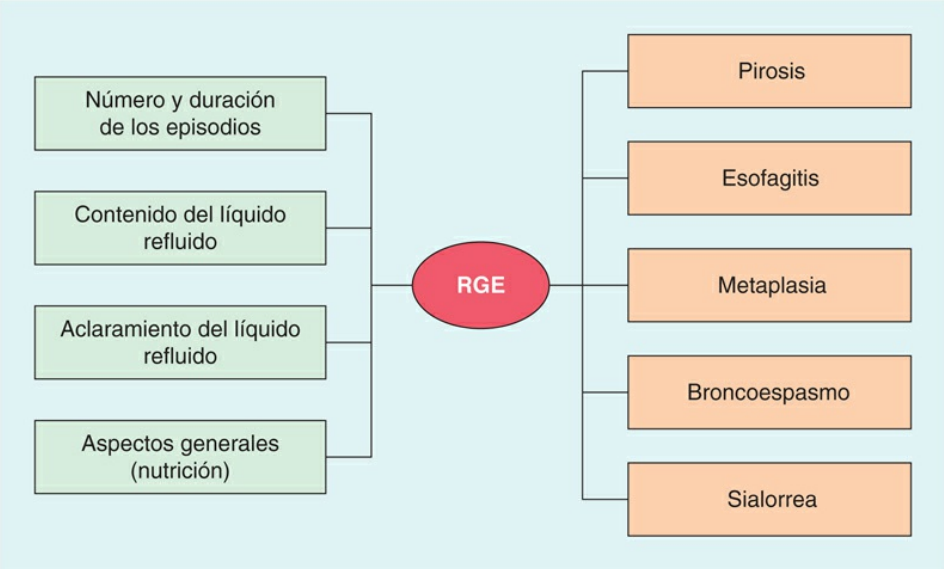


FIGURA 35-4 Consecuencias del reflujo gastroesofágico (RGE).

El reflujo gastroesofágico puede tener varias consecuencias: *a)* dolor por irritación de las terminaciones nerviosas, denominado *pirosis* (v. cap. 39); *b)* inflamación de la región esofágica expuesta al ácido, denominada *esofagitis por reflujo; c)* metaplasia (con sustitución del epitelio plano poliestratificado por un epitelio cilíndrico, con tendencia al desarrollo de úlceras y neoplasias) denominada *esófago de Barrett; d)* episodios de *broncoespasmo* desencadenados por aspiración de material refluido a las vías aéreas o por vía refleja, y *e) estímulo de las secreciones orofaríngeas,* cuyo sentido biológico es protector, ya que el aumento de saliva diluye y neutraliza el ácido refluido.

Exámenes complementarios

Las pruebas fundamentales son de varios tipos: *a) pHmetría de 24 h* o los *estudios isotópicos,* que confirman la existencia de reflujo, *b) técnicas de imagen* (radiografía con contraste, endoscopia), que permiten la demostración de una hernia de hiato (alteración anatómica que predispone, pero no se asocia de forma constante, a reflujo gastroesofágico), y *c) manometría esofágica,* que permite la evaluación de trastornos motores.

El reflujo duodenogastroesofágico es una situación particular del reflujo gastroesofágico en la que el contenido duodenal accede a la región esofágica. Estudios experimentales y datos de investigación clínica han puesto de manifiesto que la lesión de la mucosa esofágica depende tanto del pH del líquido refluido como de su composición. Así, con pH ácido (es decir, en presencia de ácido clorhídrico) ejercen un efecto tóxico las sales biliares conjugadas y la lisolecitina, mientras que con pH neutro o alcalino actúan algunas enzimas pancreáticas (tripsina) y las sales biliares no conjugadas.

La demostración práctica del reflujo duodenogastroesofágico puede realizarse mediante espectrofotometría de la bilirrubina asociada a la fibroscopia esofágica, ya que este pigmento es vertido fisiológicamente al duodeno.

Examen de las heces

El examen de las heces comprende el estudio macroscópico, la observación microscópica, varias pruebas bioquímicas y el análisis microbiológico.

Examen macroscópico

Se debe prestar atención a los aspectos que se exponen a continuación.

Cantidad. Está aumentada en la diarrea (heces ricas en agua) y disminuida en el estreñimiento (heces pobres en agua).

Forma y consistencia. La escala de Bristol permite la descripción estandarizada de las características de las heces (fig. 35-5). En la diarrea las heces son pastosas o líquidas, y en el estreñimiento, duras y fragmentadas, siendo su expresión más extrema las heces caprinas. En ocasiones, la consistencia es normal, pero su calibre es reducido, lo que sugiere una estenosis del intestino distal, orgánica (p. ej., por una neoplasia) o funcional (p. ej., en el síndrome del «intestino irritable»).

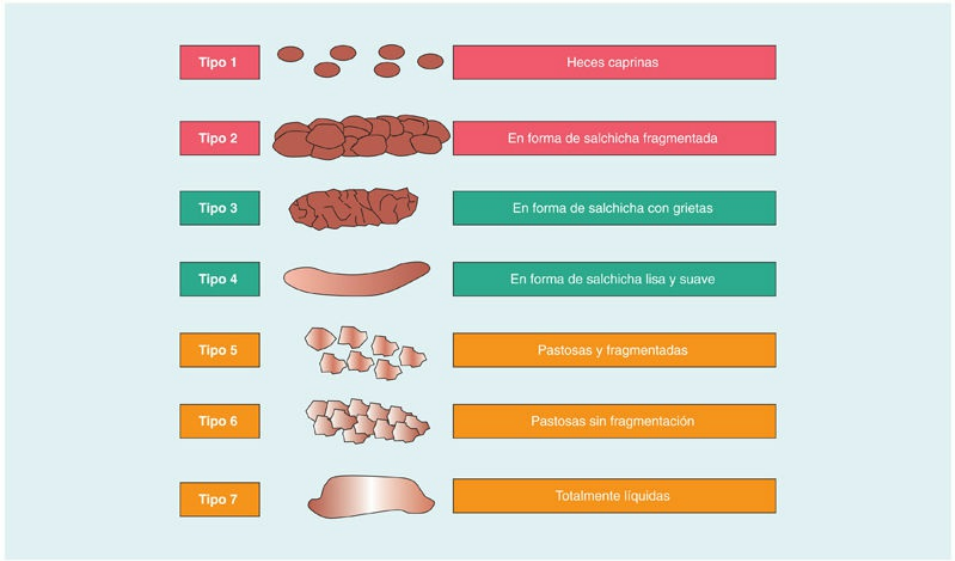


FIGURA 35-5 Escala fecal de Bristol.

Componentes anormales. Pueden ser de varios tipos. Así, aparece *moco* en el síndrome del intestino irritable, en las enfermedades inflamatorias intestinales y en algunas neoplasias de colon. La presencia de *pus* es característica de las inflamaciones intestinales. Aparece *sangre* en las heces en las inflamaciones y lesiones vasculares del tubo digestivo. La presencia de *restos de alimentos* (también denominada lientería) indica la mala digestión de estos. También pueden detectarse en heces a simple vista algunos *helmintos*

adultos (planos en las teniosis, redondos en las infecciones por *Ascaris* spp.) y los cálculos biliares migrados desde la vesícula.

Color. Las heces son excesivamente coloreadas (pleocrómicas) por contener mucho urobilinógeno en la ictericia prehepática, y pálidas (acólicas) por carecer de este pigmento en la ictericia obstructiva (v. cap. 41). Si son ricas en grasa (esteatorrea) por maldigestión-malabsorción, son amarillentas, pálidas y brillantes. Las heces con sangre son rojas si esta no ha sido transformada, en tanto que son negras si la hemoglobina ha sido convertida en pigmentos oscuros; también son negras las heces si se ha ingerido hierro, bismuto o ciertos alimentos (p. ej., espinacas). En la figura e35-8 se resumen de forma gráfica las principales alteraciones.

Olor. Es ácido en la malabsorción de los hidratos de carbono, ya que las bacterias producen ácidos volátiles, mientras que las heces esteatorreicas huelen a «rancio».



FIGURA E35-8 Color de las heces.

Examen microscópico

La observación de un fragmento de heces convenientemente teñido permite apreciar la presencia de fibras musculares (creatorrea), granos de almidón (amilorrea) y gotas de grasa (esteatorrea) en las anormalidades de la digestión y de la absorción. La observación de leucocitos polimorfonucleares es índice de inflamación de la mucosa intestinal. Además, el examen microscópico es también el procedimiento adecuado para identificar protozoos, huevos de helmintos y, ocasionalmente, larvas.

Estudios químicos

Una de las pruebas más empleadas es la medida cuantitativa de *grasa en las heces*. Para ello, y tras administrar una dieta estándar que contenga 100 g de grasa, la eliminación de grasa en 24 h no debe ser superior a 7 g. La detección de valores superiores indica la presencia de esteatorrea.

La medida de *α_1-antitripsina en las heces* es una prueba útil en la evaluación de la pérdida proteica por las heces, ya que, a diferencia de la albúmina, esta proteína es estable frente a las enzimas pancreáticas e intestinales. Una concentración de esta proteína superior a 54 mg/dL es indicativa de la presencia de una gastroenteropatía proteinorreica (v. cap. 38).

También puede detectarse sangre no apreciable a simple vista *(sangre «oculta»)* mediante el empleo de diversos reactivos (p. ej., el guayaco) que detectan su presencia al reaccionar con la hemoglobina o sus productos derivados (v. cap. 39).

La *calprotectina* es una proteína presente en los fagocitos (principalmente neutrófilos), resistente a la degradación por las enzimas intestinales. La elevación de la concentración en heces indica un trastorno orgánico (principalmente inflamatorio).

Finalmente, en presencia de diarrea, la *medida de la osmolalidad y de la concentración de electrólitos* permite identificar su mecanismo fisiopatológico (v. cap. 38).

Estudio microbiológico

Su objetivo es demostrar e identificar los agentes vivos responsables de las infecciones intestinales.

Autoevaluación

Preguntas

1. ¿Cuál de las siguientes porciones del tubo digestivo no posee serosa y, por lo tanto, facilita la diseminación de las lesiones?
    a) Esófago
    b) Estómago
    c) Duodeno
    d) Yeyuno
    e) Colon
2. La mayor parte de las hormonas/péptidos gastrointestinales están producidos por:
    a) Enterocitos
    b) Células enterocromafines

c) Células de Paneth
d) Células de Lieberkühn
e) Células de Kerckring

3. ¿En cuál de las siguientes regiones del tubo digestivo la submucosa posee un menor número de vasos linfáticos?
a) Esófago
b) Estómago
c) Duodeno
d) Yeyuno
e) Colon

4. ¿Cuál de los siguientes neuropéptidos interviene en la inervación parasimpática de los esfínteres del tubo digestivo?
a) Sustancia P
b) Péptido relacionado con la calcitonina
c) VIP
d) Todos los anteriores
e) Ninguno de los anteriores

5. El principal factor responsable de la ausencia de reflujo gastroesofágico es:
a) Ángulo de His
b) Tono del esfínter esofágico inferior
c) Ligamentos frenoesofágicos
d) Aumento de la presión intraabdominal en la porción infradiafragmática del esfínter esofágico inferior
e) Alimentos no digeridos

6. La presencia de niveles elevados de calprotectina en heces sugiere:
a) Malabsorción proteica
b) Malabsorción de glúcidos
c) Malabsorción de lípidos
d) Trastorno orgánico
e) Trastorno funcional

7. Los vómitos copiosos, tardíos y malolientes son característicos de:
a) Reflujo gastroesofágico
b) Obstrucción del intestino grueso
c) Pancreatitis
d) Obstrucción de la vía biliar
e) Estenosis pilórica

8. ¿Cuál de las siguientes hormonas digestivas está implicada de forma más clara en el complejo motor migratorio interdigestivo?
a) Motilina
b) Gastrina
c) VIP
d) Colecistocinina
e) Secretina

9. Funcionalmente, el síndrome de *dumping* secundario a alteraciones

quirúrgicas de la conexión estómago-intestino se asocia a:

a) Progresión lenta del tránsito
b) Obstrucción lenta del tránsito
c) Progresión rápida del tránsito
d) Movimiento retrógrado del contenido digestivo
e) Ninguna de las anteriores

10. La aparición de bezoares se asocia a alteraciones funcionales de:

a) Esófago
b) Estómago
c) Intestino delgado
d) Intestino grueso
e) Ninguno de los anteriores

Respuestas

1. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: en el esófago deben señalarse algunos datos anatómicos que poseen interés fisiopatológico: 1) no posee una serosa definida, lo que facilita la extensión al mediastino de algunas enfermedades; 2) está irrigado por vasos cortos, lo que limita su desplazamiento, y 3) posee un contenido no estéril, por lo que su perforación da lugar fácilmente a la infección del mediastino.

2. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: el epitelio que tapiza las vellosidades está formado por enterocitos (con microvellosidades) y células mucosas, mientras que en el fondo de las criptas se encuentran las células de Paneth ricas en lisozima (cuya función es el control bacteriológico) y células enterocromafines. La función de estas últimas es la producción de diferentes hormonas o péptidos que regulan la motilidad y la secreción digestivas.

3. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: en el intestino grueso, la lámina propia no contiene vasos linfáticos, lo que limita la diseminación de infecciones y tumores.

4. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: el control neural extrínseco, excepto para el escaso componente muscular estriado, lo realizan el sistema simpático y el parasimpático, cuyos principales mediadores son la noradrenalina y la

acetilcolina, respectivamente. Además, varios péptidos intervienen como neurotransmisores (y/o neuromoduladores). Así, la sustancia P y el péptido relacionado con la calcitonina intervienen en la inervación del sistema nervioso simpático, y el VIP, en la inervación parasimpática de los esfínteres.

5. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: el EEI forma parte de los mecanismos que previenen el reflujo del contenido gástrico al esófago («mecanismos antirreflujo»). Los otros elementos son: 1) el diafragma crural, que se une al esfínter mediante los ligamentos frenoesofágicos; 2) la angulación entre el esófago y el *fundus* gástrico (ángulo de His), y 3) el efecto de la presión intraabdominal sobre la porción infradiafragmática del EEI.

6. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: la calprotectina es una molécula derivada de los leucocitos polimorfonucleares que puede detectarse en las heces. Es un marcador de lesión orgánica del tubo digestivo, principalmente inflamatoria.

7. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: la acumulación de las secreciones y de los alimentos (que se descomponen por fermentación y putrefacción) da lugar a las dos manifestaciones características del síndrome: 1) el dolor abdominal, que en esta fase es continuo y tensivo, y 2) los vómitos de retención, es decir, tardíos (ya que son reconocibles los alimentos ingeridos horas o días antes), copiosos (por contener estos alimentos y las secreciones), malolientes (por la descomposición de los alimentos) y que alivian al paciente (ya que disminuyen la tensión de la pared).

8. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: en el período interdigestivo se detectan ciclos consecutivos en la porción central del tubo digestivo (estómago e intestino delgado), con una duración total de aproximadamente 100 min, y se denominan complejo motor migratorio interdigestivo (CMMI). Estos ciclos constan de tres fases: fase I de inactividad (dos tercios del ciclo), fase II de contracciones irregulares (un tercio del ciclo) y fase III de contracciones regulares e intensas. En el inicio de la fase III de los CMMI desempeña un papel muy importante la hormona motilina.

9. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: las consecuencias del vaciamiento rápido del estómago constituyen el denominado síndrome de *dumping.* En la fisiopatología de este síndrome intervienen varios factores: 1) distensión brusca de las primeras asas del yeyuno, que da lugar a vasodilatación esplácnica; 2) secreción de líquido para hacer isotónico el líquido intestinal, lo que ocasiona hipovolemia y una respuesta simpática reactiva, y 3) respuesta exagerada del páncreas (insulina) y el intestino (incretinas) a la rápida absorción de glucosa, que da lugar a hipoglucemia reactiva.

10. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: la principal alteración mecánica gástrica es la estenosis pilórica. Las alteraciones funcionales sin alteración mecánica se denominan gastroparesia y sus consecuencias son de dos tipos. En la fase digestiva, la evacuación lenta del estómago ocasiona molestias inespecíficas (dispepsia). En la fase interdigestiva, la consecuencia específica es la acumulación de productos no digeribles en el estómago y la constitución con ellos de masas, denominadas bezoares, que pueden alcanzar gran tamaño y, secundariamente, dar lugar a una obstrucción mecánica.

CAPÍTULO 36

Estudio especial de los síntomas y los síndromes de la alteración de la motilidad del tubo digestivo

En el capítulo 35 se estudiaron las características generales de la motilidad del tubo digestivo. Dedicaremos este capítulo a la descripción de los principales síntomas y síndromes que derivan de una motilidad anormal.

Disfagia

La disfagia puede definirse sencillamente como un impedimento para la deglución o, expresado de otra forma, una dificultad en el transporte del bolo alimenticio desde la boca hasta el estómago. En este concepto se incluyen dos tipos de síntomas: la incapacidad para iniciar la deglución y la sensación de que el material deglutido (sólido o líquido) ha quedado detenido en el esófago.

Mecanismos y causas

Existen dos tipos de disfagia: *a)* orofaríngea o de transferencia, y *b)* esofágica (v. fig. e36-1).

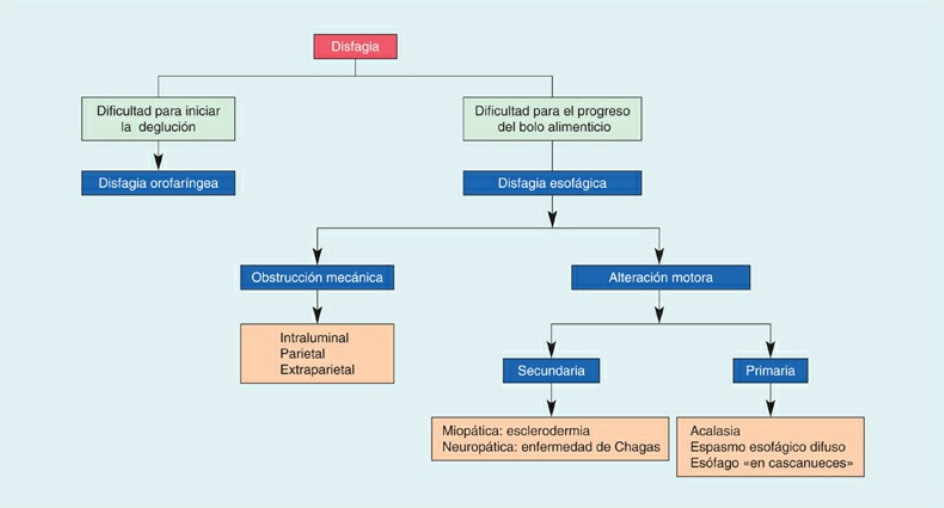


FIGURA E36-1 Tipos de disfagia.

En el primer tipo *(disfagia orofaríngea),* se altera la capacidad para impulsar el bolo hacia la hipofaringe (fallo de la fase oral) o para realizar la contracción de la hipofaringe (fase faríngea).

Las causas principales de disfagia por alteraciones de la fase oral son: *a)* problemas neurológicos que alteran la masticación (p. ej., alteración de los pares craneales); *b)* alteraciones en la producción de saliva (v. cap. 37), y *c)* lesiones dolorosas de la región oral (p. ej., infecciones). Los mecanismos fundamentales que alteran la fase faríngea son de dos tipos: *a)* un fallo en la fase de propulsión por alteraciones neurológicas (desde el tronco del encéfalo, los pares craneales, la unión neuromuscular o el músculo), y *b)* obstrucción del tránsito (tumores, abscesos, divertículo de Zenker).

Los dos mecanismos principales de la *disfagia esofágica* son: *a)* la estenosis, u

obstrucción mecánica de la luz del esófago, y *b)* la alteración motora de la pared.

Las causas principales responsables de estos mecanismos patogénicos son las que se exponen a continuación.

Estenosis y obstrucción de la luz esofágica. Como en todos los órganos huecos, las causas pueden ser luminales, parietales y extraparietales:

- **Intraluminales.** Las más características son los cuerpos extraños deglutidos. En estos casos con frecuencia existe una estenosis preexistente (p. ej., membranas o anillos) en la que queda detenido el cuerpo extraño.
- **Parietales.** Habitualmente son de tres tipos: neoplasias (benignas o malignas), cicatrices retráctiles (secundarias a esofagitis péptica o por cáusticos) y repliegues mucosos (membranas, como las del síndrome de Plummer-Vinson, localizadas en la parte superior del esófago y asociadas a ferropenia [v. cap. 67], o anillos, como el de Schatzki, localizados en la unión gastroesofágica, o los asociados a la esofagitis eosinofílica).
- **Extraparietales.** Las causas más habituales son los tumores del mediastino, las formaciones vasculares (p. ej., aneurismas de la aorta o la arteria subclavia aberrante), los espolones óseos artrósicos y los divertículos esofágicos (sobre todo el divertículo de Zenker [v. más adelante]).

Alteración motora. Puede aparecer de forma primaria o secundaria (miopática o neuropática). El ejemplo más característico de disfunción motora miopática es la esclerodermia, en la que, al atrofiarse las fibras musculares y ser sustituidas por tejido conjuntivo, se hace rígida la pared del esófago y no son posibles las ondas peristálticas propulsivas. Por otro lado, la forma más característica de alteración motora neuropática secundaria del esófago es la enfermedad de Chagas, en la que se destruyen los plexos neurales intraesofágicos. Los trastornos funcionales primarios mejor diferenciados son la acalasia, el espasmo esofágico difuso y el esófago «en cascanueces»:

- **Acalasia.** Es una enfermedad de causa desconocida (probablemente inflamatoria) que se caracteriza por la pérdida de las células de los plexos nerviosos en el cuerpo del esófago y en el esfínter esofágico inferior (EEI). Las dos consecuencias de la pérdida de células ganglionares son: *a)* la degeneración walleriana del nervio vago y, por lo tanto, la denervación colinérgica del órgano, y *b)* la falta de liberación de mediadores dilatadores (óxido nítrico y péptido vasoactivo intestinal [VIP]) en el EEI. El dato común a todas las formas de acalasia es la ausencia de relajación del EEI que mantiene una presión superior a 15

mmHg durante la deglución. El estudio mediante manometría de alta resolución permite distinguir tres tipos de acalasia atendiendo a la contractilidad del cuerpo esofágico y a otros datos manométricos (v. tabla e36-1). Por todo ello, se produce una retención de los alimentos ingeridos y de las secreciones (salival y esofágica) que van dilatando progresivamente el esófago.

- **Espasmo esofágico difuso.** Su fisiopatología es menos conocida. En este trastorno se mantiene el peristaltismo normal, que es interrumpido por contracciones simultáneas (no propulsivas) de amplitud moderada en más del 20% de las degluciones. Las contracciones no están asociadas a alteraciones en la relajación del EEI.
- **Esófago «en cascanueces».** También se mantiene el peristaltismo normal, que se interrumpe por contracciones muy potentes (> 180 mmHg).

Tabla e36-1

Tipos de acalasia

Tipos	Contractilidad esofágica	Otros datos manométricos
Tipo I	Ausencia de contractilidad	–
Tipo II	Ausencia de peristaltismo	Presurización panesofágica en > 20% de las degluciones
Tipo III	Ausencia de peristaltismo	Contracciones precoces en > 20% de las degluciones

Consecuencias

En todos los casos de disfagia, la dificultad para la deglución, sobre todo si es prolongada, puede ocasionar desnutrición y deshidratación. Por otro lado, la detención del bolo alimenticio puede llevar a que, en determinadas posiciones (p. ej., decúbito), este sea aspirado hacia el pulmón, dando origen a una condensación pulmonar o, al menos, a crisis de tos nocturna y ronquera. En situación de retención crónica de material alimentario, pueden aparecer halitosis, por la fermentación del material, y pirosis (debida a ácido no procedente del estómago).

Finalmente, en la disfagia orofaríngea, no es infrecuente la salida de líquido a través de la nariz, por descoordinación de la musculatura.

Características de interés semiológico

Algunos datos de anamnesis pueden servir de orientación acerca del mecanismo o causa de la disfagia. Los principales aspectos de interés son la localización de la sensación anormal, la relación con el tipo de ingesta y la evolución temporal.

En general, la *localización* de la sensación anormal corresponde a la

proyección del obstáculo sobre el cuello o la pared anterior del tórax; sin embargo, a veces es referida al hueco supraesternal cuando la lesión asienta en porciones distales del esófago. Una vez que se establece este síntoma, es muy interesante conocer a qué *tipo de alimento* afecta. Así, la disfagia solo para sólidos indica un problema mecánico, mientras que, si desde el inicio afecta a sólidos y a líquidos, sugiere un problema motor. Finalmente, la *evolución* (progresiva o intermitente) orienta hacia determinados mecanismos (fig. 36-1).

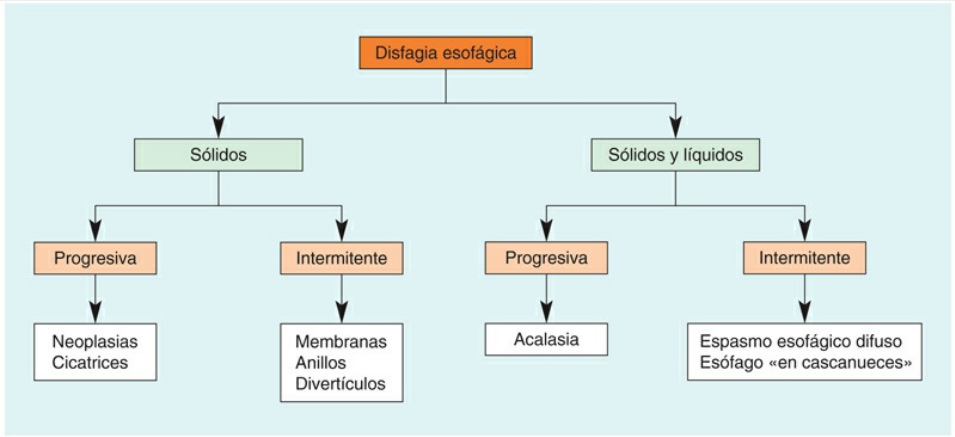


FIGURA 36-1 Características semiológicas de la disfagia.

Exámenes complementarios

El estudio radiológico con *contraste baritado* y la *endoscopia* son las pruebas básicas en la orientación de los principales síndromes orgánicos. La radiología también puede ser orientadora en las afectaciones motoras. Así, la presencia de dilatación esofágica, a menudo con un nivel hidroaéreo, con un afilamiento («en pico de loro») de la unión gastroesofágica y la ausencia de burbuja gástrica, sugiere una acalasia. La demostración de contracciones segmentarias sugiere un espasmo esofágico difuso o un esófago «en cascanueces».

La *manometría esofágica* de alta resolución permitirá la clasificación exacta de los defectos motores esofágicos.

Vómito

El vómito es una respuesta coordinada del aparato digestivo que, frente a estímulos presentes o potenciales, da lugar a la expulsión del contenido del tubo digestivo superior por la boca.

Dos síntomas asociados habitualmente a los vómitos son las náuseas y las arcadas. Las *náuseas* son una sensación imprecisa y subjetiva de malestar localizado en la región abdominal, asociada al deseo de vomitar. Las *arcadas* son vómitos frustrados porque la contracción de los diferentes grupos musculares no está lo suficientemente coordinada como para hacer posible la expulsión del contenido del tubo digestivo superior. En general, los vómitos suelen estar precedidos de náuseas y arcadas, aunque en ocasiones el control voluntario evita que se produzcan vómitos tras estos síntomas. Por otro lado, en algunos vómitos centrales no aparecen estas manifestaciones asociadas.

Mecanismos y causas

Aunque es algo más complejo, el vómito puede ser entendido como un reflejo en el que intervienen centros de control, sistemas aferentes y sistemas eferentes (fig. 36-2).

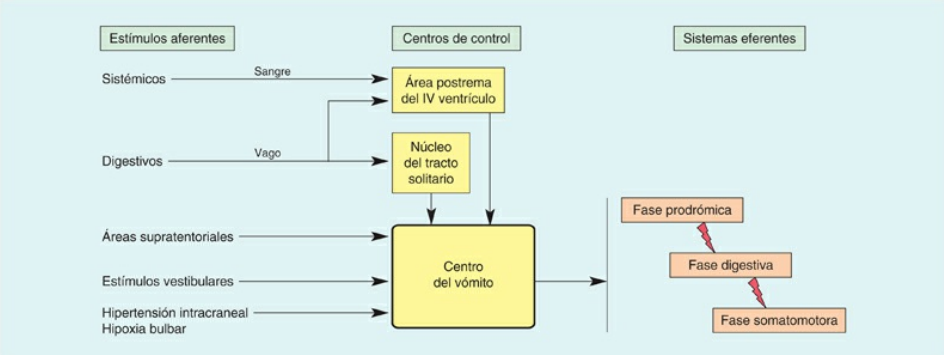


FIGURA 36-2 Fisiopatología general del vómito.

Centros de control

Se localizan en el tronco del encéfalo y son de dos tipos principales: el área postrema del IV ventrículo y el «centro del vómito», una acumulación neuronal mal definida situada en el bulbo raquídeo.

El *área postrema del IV ventrículo* es una región quimiosensible, no sujeta al aislamiento de la barrera hematoencefálica, por lo que tóxicos exógenos, modificaciones del medio interno o variaciones de los neurotransmisores

pueden desencadenar vómitos. Esta región está conectada con el «centro del vómito», que actúa como centro efector.

El *centro del vómito* se sitúa entre el núcleo del tracto solitario y el núcleo parvocelular de la formación reticular. Este centro recibe aferencias directas de otras regiones del sistema nervioso, del núcleo del tracto solitario y del área postrema del IV ventrículo. Los principales mediadores químicos en el centro del vómito son la dopamina (que actúa sobre receptores D_2), la serotonina (que actúa sobre receptores 5HT-3), la sustancia P y los opiáceos.

Sistemas aferentes

El número de estímulos capaces de desencadenar vómitos es muy elevado. Por ello, nos vamos a limitar a citar las causas más frecuentes o significativas, agrupadas de acuerdo con su forma de actuar sobre el centro del vómito. En este sentido, según donde ejerzan su acción los estímulos desencadenantes, los vómitos se clasifican en centrales y periféricos.

Vómitos centrales

Los estímulos surgen y/o actúan dentro de los centros nerviosos.

Estímulos procedentes de regiones supratentoriales. Son ejemplos los responsables de los vómitos psicógenos y de los anticipatorios de situaciones preocupantes, de origen cortical, y también pertenecen a este grupo los estímulos sensoriales (visión, audición, olfacción) intensos y/o desagradables. Un caso particular es la estimulación del laberinto, origen de los vómitos de las cinetosis y del síndrome vestibular.

Estimulación directa del centro del vómito. Tiene lugar en la hipertensión craneal, por compresión mecánica, que ocasiona hipoxia bulbar.

Estímulos que actúan directamente sobre el área postrema del IV ventrículo. Actúan de esta forma tóxicos exógenos (p. ej., la digital y los medicamentos antineoplásicos) y las alteraciones del medio interno (p. ej., en la insuficiencia hepática, en la insuficiencia renal o en la cetoacidosis diabética).

Vómitos periféricos

Son aquellos vómitos desencadenados por estímulos captados por quimio- y mecanorreceptores situados en las vísceras huecas y en la cavidad peritoneal.

La estimulación de estos receptores es conducida hasta el centro del vómito por el vago. Algunos ejemplos de causas que dan lugar a vómitos periféricos son: *a)* la irritación de la mucosa gástrica o intestinal (en las gastroenteritis); *b)* la distensión de la pared gástrica (en la gastroparesia diabética o en la estenosis pilórica) o intestinal (en el íleo); *c)* la distensión de la vía biliar (en el cólico biliar); *d)* la dilatación de las vías urinarias (en el cólico nefrítico), y

e) la estimulación de los receptores serosos (en el síndrome de irritación peritoneal; v. cap. 43).

Sistemas eferentes

El acto del vómito consta de tres tipos de fenómenos que siguen una secuencia cronológica característica: fenómenos prodrómicos, modificaciones gastrointestinales y acción de la musculatura respiratoria. Estas fases son las que se exponen a continuación.

Fenómenos prodrómicos. Cronológicamente son los primeros en aparecer tras la acción de un estímulo emetógeno, e incluso pueden desencadenarse sin que el episodio finalice en un vómito. Estos fenómenos están mediados por vía autonómica y constan de, al menos, tres elementos:

1. Respuesta cardiovascular, caracterizada por taquicardia y vasoconstricción.
2. Respuesta respiratoria, en forma de taquipnea.
3. Respuesta glandular, con aumento de la sudación y la salivación.

Algunos de estos fenómenos (p. ej., taquicardia, taquipnea) poseen un carácter de respuesta a la agresión, por lo que el vómito se integra en el contexto de la respuesta a noxas exógenas. Por otro lado, el estímulo de la salivación posee un claro sentido biológico al favorecer la neutralización del contenido ácido que va a ser expelido.

Respuesta motora gastrointestinal. Tras los fenómenos prodrómicos, se producen dos tipos de modificaciones de la motilidad del tubo digestivo: *a)* una contracción retrógrada gigante (RGC, *retrograde giant contraction*) que se inicia en la zona media del intestino delgado y se propaga hasta el antro gástrico, y *b)* una serie de contracciones fásicas del intestino delgado inferior que siguen cronológicamente a la RGC (contracciones post-RGC). Además de esta actividad contráctil, se produce la relajación y ascenso del *fundus* gástrico, así como la del esófago y sus esfínteres. Todas estas modificaciones motoras están moduladas por la acción del vago.

También en este momento, la llegada de secreciones intestinales y pancreáticas al estómago tiene un carácter protector al neutralizar el contenido ácido del estómago.

Acción expulsiva. Durante el período expulsivo se producen una gran onda de presión positiva en el abdomen y una onda negativa-positiva en el tórax que, acompañada de una amplia apertura de la boca y de la flexión de la columna, conduce a la eyección del contenido gástrico. Estos cambios de presión se deben al efecto de la musculatura respiratoria.

De forma coordinada con los fenómenos descritos, tienen lugar cambios en la motilidad de la faringe, la laringe y la cavidad oral, de tal forma que se cierra la entrada tanto a la laringe como a la nasofaringe. Evidentemente,

estos fenómenos llevan a una protección de la nasofaringe y de las vías respiratorias frente al contenido gastrointestinal.

Consecuencias

En principio, el vómito debe ser considerado como un reflejo protector de naturaleza defensiva desencadenado frente a muy diversos tipos de agresiones, tanto locales (tubo digestivo) como sistémicos. Sin embargo, como otros fenómenos semejantes (p. ej., la tos) puede tener consecuencias negativas y diversas complicaciones.

Las *consecuencias negativas* más importantes se deben a tres fenómenos:

1. Efecto del *ácido clorhídrico* sobre superficies corporales no protegidas. Las más importantes son la esofagitis péptica y las erosiones del esmalte de los dientes.
2. Efecto del *aumento de la presión* en las cavidades orgánicas, con hemorragias en el globo ocular (p. ej., conjuntivales), rotura de telangiectasias preexistentes y rotura de alvéolos en situaciones de alteración pulmonar previa.
3. *Paso del contenido a las vías aéreas,* cuya consecuencia es la aparición de neumonía (por aspiración). Esta complicación es especialmente habitual en pacientes con lesiones neurológicas, en los que no se produce el oportuno aislamiento de la vía aérea durante el vómito.

Las *complicaciones* más importantes pueden ser de varios tipos:

- *Alteraciones hidroelectrolíticas.* Clásicamente, el cuadro se caracteriza por deshidratación con alcalosis metabólica, hipocloremia e hipopotasemia. En los capítulos 68 y 69 se detallan los mecanismos fisiopatológicos concretos. De cualquier forma, pueden entenderse fácilmente, ya que el contenido gástrico contiene agua y ácido clorhídrico.
- *Lesiones esofágicas de origen mecánico.* Las náuseas violentas y/o vómitos pueden dar lugar a laceraciones de la mucosa y submucosa del esófago distal y del cardias, que provocan hemorragias profusas por rotura de las arterias submucosas; esta situación se denomina síndrome de Mallory-Weiss. Ocasionalmente, las lesiones son más profundas y pueden generar disección, hematoma intramural y, finalmente, rotura del esófago, proceso conocido como síndrome de Boerhaave.

Tipos de interés semiológico

Algunos tipos de vómitos proporcionan una información diagnóstica interesante al ser característicos de alteraciones específicas. A continuación se

exponen los principales aspectos de interés.

Cronología

De acuerdo con el momento en el que aparecen, los vómitos se pueden clasificar en:

- **Matutinos.** Aparecen en el embarazo, en alteraciones metabólicas (alcoholismo, uremia) y en las rinofaringitis con goteo retronasal.
- **Posprandiales.** Relacionados con las comidas, a su vez pueden dividirse en *inmediatos* (debidos a factores psicógenos o alteraciones gástricas); *precoces,* que aparecen 2-3 h después de la ingesta (característicos de las lesiones gástricas y duodenales), y *tardíos,* que aparecen pasadas más de 6 h desde la ingesta (muy característicos de la estenosis pilórica).
- **Nocturnos.** Propios de la hernia diafragmática y de la estenosis pilórica.

Frecuencia

Pueden aparecer de forma *aislada* (de escaso significado), en *forma de crisis* (p. ej., en las gastroenteritis) o ser *incoercibles* (en las intoxicaciones).

Características organolépticas

El aspecto, el sabor (referido por el paciente) y el olor del material vomitado permiten distinguir varios tipos:

- **Alimentarios** (no «alimenticios»), en los que son reconocibles los alimentos ingeridos y en los que son muy característicos los tardíos, propios de la estenosis pilórica.
- **Acuosos.** Son claros, ya que lo que contienen es secreción gástrica; tienen sabor muy ácido y un olor penetrante. Su causa más frecuente suele ser la úlcera péptica duodenal (v. cap. 37).
- **Biliosos.** Se caracterizan por un color amarillo-verdoso y un sabor amargo. Tienen estas características todos los vómitos tenaces por el reflujo duodenogástrico y, lógicamente, permiten excluir la estenosis pilórica.
- **Porráceos.** Son de color verde (como los puerros) e indican la expulsión del contenido del intestino delgado. Esta variedad de vómitos se observa característicamente en el íleo (v. más adelante).
- **Fecaloideos.** Tienen aspecto y olor de heces, que es lo que realmente son, por obstrucción distal. Se observan también en el íleo, pero en períodos muy avanzados.

Datos asociados

Así, la *ausencia de náuseas* y *arcadas* aparece en los vómitos psicógenos y en el síndrome de hipertensión craneal (en este contexto se denominan vómitos «en escopetazo»). La relación con el *dolor abdominal* es otro dato orientador, de tal forma que este suele estar ausente en los procesos extradigestivos y presente en problemas del tubo digestivo (aliviándose con el vómito) y en algunos problemas reflejos, como la apendicitis (aunque, en este caso, no se alivia con el vómito).

Regurgitación

Es la expulsión por la boca de contenido retenido en el esófago, que se diferencia del vómito por varios datos (v. tabla e36-2).

Tabla e36-2

Diferencias entre regurgitación y vómito

	Regurgitación	Vómito
Náuseas	No	Sí
Contracción de la musculatura abdominal	No	Sí
Material eliminado	No digerido	Más o menos digerido
Presencia de ácido o bilis	No	Sí

Mecanismos y causas

La retención de contenido alimentario tiene lugar en presencia de obstáculos mecánicos o funcionales (ya descritos al estudiar la disfagia) y, en algunos casos, de divertículos esofágicos.

Los divertículos son dilataciones saculares de la pared de una víscera hueca. Los divertículos esofágicos se clasifican según dos criterios:

1. **Localización.** Se distinguen tres tipos: *a)* hipofaríngeos, faringoesofágicos o de Zenker, en el tercio proximal; *b)* medioesofágicos o parabronquiales, y *c)* esofágicos inferiores, también denominados epifrénicos.
2. **Mecanismo de producción.** Se distinguen dos tipos: *a)* los *generados por pulsión,* en los que la mucosa es propulsada a través de zonas de debilidad muscular, por lo que su estructura es la de un falso divertículo, y *b)* los generados *por tracción,* en los que se produce el estiramiento de todas las capas.

En la figura 36-3 se señalan esquemáticamente estos conceptos.

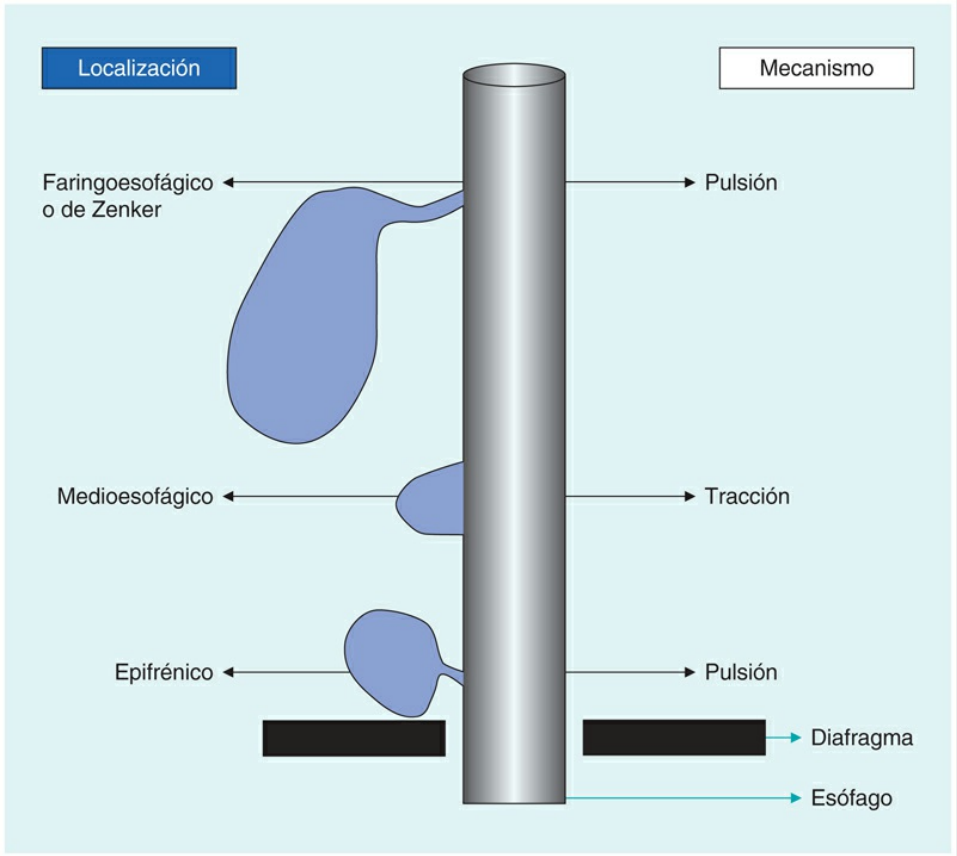


FIGURA 36-3 Tipos de divertículos esofágicos.

La fuerza expulsiva la proporcionan las contracciones de la pared esofágica y la gravedad; en este último caso, la regurgitación tiene lugar en posición de decúbito.

Consecuencias

La consecuencia más evidente es la eliminación de los alimentos y líquidos ingeridos, en ocasiones en vías de descomposición, mezclados con abundante moco procedente de las glándulas mucosas del esófago. También puede asociarse a aspiración del contenido hacia las vías aéreas.

Estreñimiento

Se denomina genéricamente estreñimiento al retraso en la emisión de las heces, las cuales son escasas, duras o difíciles de expulsar. Los criterios propuestos para afirmar la existencia de estreñimiento, en nuestro medio, son los siguientes: emisión de menos de tres deposiciones por semana, intervalo de 3 días o más entre dos deposiciones consecutivas o eliminación diaria de heces inferior a 35 g.

Atendiendo a su duración, se distinguen dos formas principales: agudo (< 4 semanas, típicamente < 1 semana de duración) y crónico (≥ 4 semanas, habitualmente > 3 meses). En las formas agudas es más frecuente encontrar un agente causal (estreñimiento secundario).

Mecanismos y causas

Desde un punto de vista causal, existen dos formas principales de estreñimiento: secundario (cuando es posible identificar un factor responsable) y primario (fig. 36-4). Las tres formas primarias esenciales son: las alteraciones de la evacuación, la inercia colónica y el estreñimiento con tránsito normal (una de las formas de síndrome del intestino irritable).

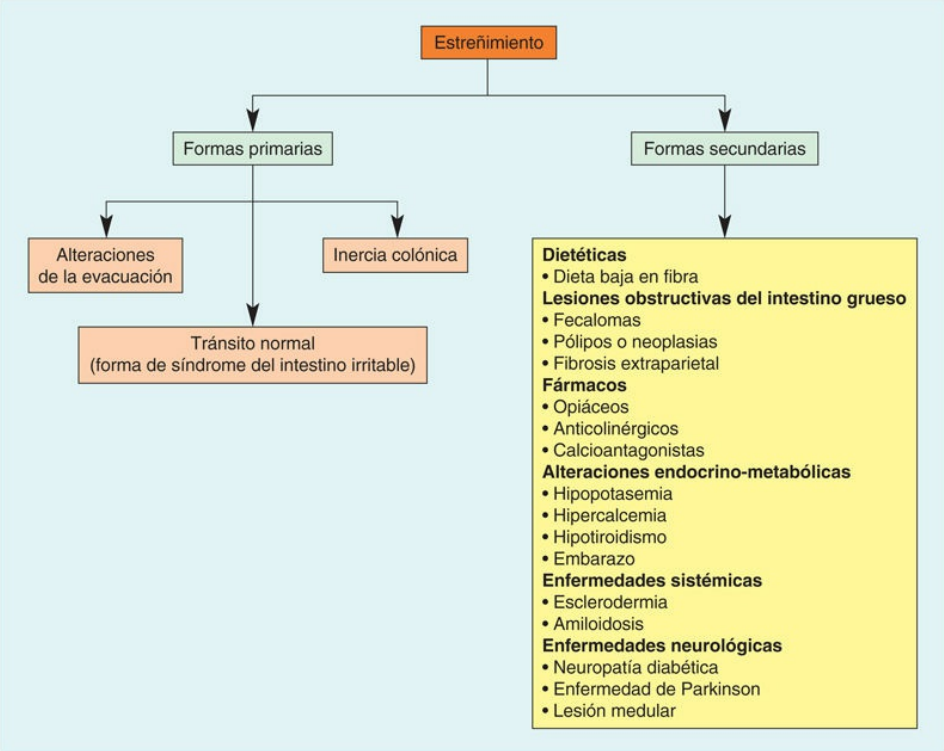


FIGURA 36-4 Tipos de estreñimiento.

Aunque es posible que los trastornos de la secreción y/o absorción puedan desempeñar un papel patogénico en algunas situaciones de estreñimiento, la mayor parte de los casos se deben a alteraciones de la motilidad (colónica, anorrectal o de la musculatura abdominal). Existen cinco mecanismos principales que explican la mayor parte de los casos de estreñimiento.

Obstrucción mecánica del tubo digestivo inferior

Como en todos los órganos huecos, el obstáculo puede localizarse en la luz (fecalomas, es decir, acumulaciones de heces endurecidas), en la pared (pólipos o tumores) o ser extraparietal (masas de tejidos próximos o tejido fibrótico).

Hipomotilidad intestinal por defecto de contracciones propulsivas en el colon (inercia colónica)

En este mecanismo se incluyen el estreñimiento debido a una dieta pobre en fibra y los diversos tipos de seudoobstrucción intestinal crónica.

La *fibra dietética* (v. cap. 38) estimula la motilidad colónica por dos mecanismos complementarios. Por un lado, la hemicelulosa y la celulosa son parcialmente digeridas por las bacterias intestinales, con lo que se generan ácidos volátiles de pequeño tamaño que estimulan la motilidad intestinal. Por otro lado, la fibra retiene agua y aumenta la cantidad de bacterias, de tal forma que se incrementa el volumen de las heces y se favorece el tránsito colónico.

Se denomina *síndrome de seudoobstrucción intestinal* a aquellas alteraciones de la motilidad intestinal que cursan con los datos clínicos de una obstrucción (dolor cólico, vómitos, estreñimiento), pero en las que no existe un obstáculo orgánico. Puede ser de dos tipos: agudo (v. más adelante en este capítulo) o crónico. A su vez, el síndrome de seudoobstrucción intestinal crónico puede ser primario (por alteraciones miopáticas o neuropáticas) o secundario a diferentes situaciones (colagenosis, como la esclerodermia; endocrinopatías, como la diabetes o el hipotiroidismo; alteraciones metabólicas, como la hipopotasemia; el uso de determinados fármacos, como anticolinérgicos, y enfermedades neurológicas, como la enfermedad de Parkinson).

Hipermotilidad intestinal por exceso de contracciones segmentarias

El aumento de contracciones segmentarias enlentece el tránsito, ya que realmente constituye un obstáculo funcional para la progresión del contenido. Es lo que ocurre en los individuos que usan fármacos opiáceos y en el trastorno funcional denominado *síndrome del intestino irritable* (SII).

El SII es un trastorno funcional (es decir, sin lesiones orgánicas objetivables)

muy frecuente en la población general. Se define mediante tres criterios: *a)* dolor abdominal recurrente (al menos una vez a la semana en los 3 meses previos) con inicio al menos 6 meses antes del diagnóstico; *b)* dos de los tres datos siguientes: dolor relacionado con la defecación, cambio en la frecuencia de las heces y cambio en la consistencia de las mismas, y *c)* ausencia de datos de lesión orgánica. Existen tres formas de SII: predominio de estreñimiento, predominio de diarrea y alternancia entre diarrea y estreñimiento.

La patogenia de este síndrome no está totalmente aclarada, aunque puede establecerse de forma esquemática como una alteración del «eje cerebro-intestino» (v. fig. e36-2). En algunos casos el desencadenante es una alteración psicológica (p. ej., ansiedad, depresión) y en otros una infección del tubo digestivo. Aproximadamente en la mitad de los casos el inicio es «cerebral» y en el resto «intestinal». En ambos casos, se producen alteraciones de uno o varios de los siguientes sistemas: *a)* cambios en la permeabilidad del epitelio intestinal; *b)* cambios cuantitativos y cualitativos de la microbiota intestinal; *c)* infiltración por células inflamatorias (p. ej., mastocitos, linfocitos), y *d)* alteraciones en la sensibilidad y motilidad intestinal. Tiene interés señalar que, en general, todos los mecanismos descritos están interconectados y pueden ser «activados» por estímulos del sistema nervioso central o el intestino. En algunos casos, muy poco frecuentes, se encuentran factores genéticos implicados (p. ej., mutaciones de los canales del calcio, deficiencia de sacarasa/isomaltasa).

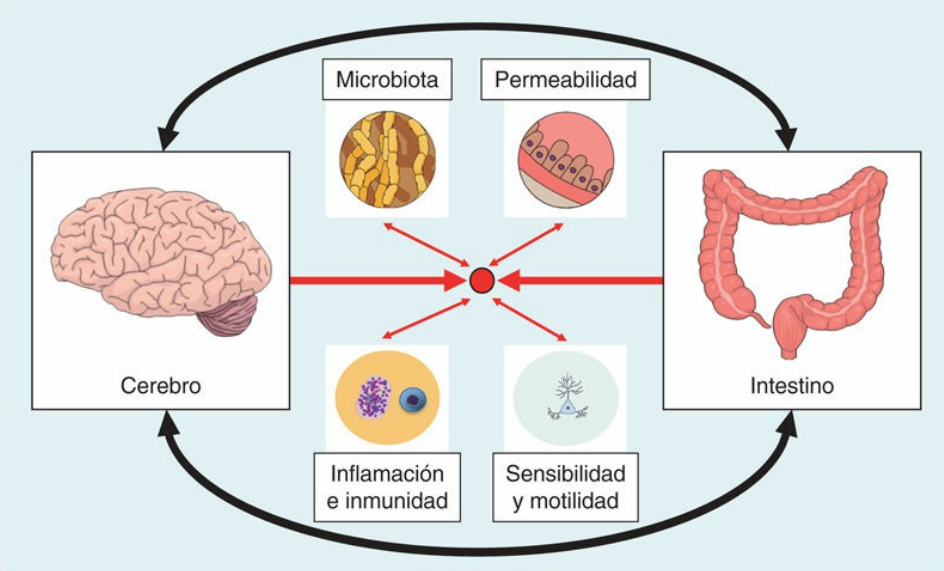


FIGURA E36-2 Patogenia del síndrome del intestino irritable.

Obstrucción funcional de la región anorrectal

Tiene lugar en varias circunstancias, que se exponen a continuación.

Embotamiento de la sensibilidad rectal. La causa es la represión voluntaria, de forma persistente, del deseo de defecar, bien para evitar molestias cuando existen lesiones (anales o perianales), bien por factores educacionales o psicológicos.

Lesiones del arco reflejo. Pueden afectar a las vías, al centro del reflejo o a las estructuras suprasegmentarias que lo controlan, y las causas son afecciones de los nervios de la pelvis y de los centros nerviosos.

Ausencia de ganglios intramurales en el intestino grueso distal. El segmento, generalmente del recto, privado de inervación intrínseca está contraído de forma permanente y, por lo tanto, es impermeable. Es lo que ocurre en la enfermedad de Hirschsprung.

Disfunciones de los músculos del suelo de la pelvis. Son de causa desconocida, y un ejemplo es la disinergia anorrectal que consiste en que el músculo puborrectal, que envuelve al recto por detrás, no se relaja oportunamente y, por ello, incomunica recto y ano e impide la expulsión de las heces. Para designar este cuadro se ha acuñado el término *anismo*, inspirado en la analogía, un tanto forzada, con el vaginismo. Otro ejemplo es el «síndrome del periné descendente», en el que un descenso importante del suelo de la pelvis ocasiona un pliegue de la mucosa de la cara anterior del recto y se obstruye el canal anal.

Debilidad del diafragma y de los músculos de la pared abdominal

Teniendo en cuenta que el aumento de la presión intraabdominal por la contracción de estos músculos facilita la expulsión del contenido fecal, la debilidad muscular es un factor que contribuirá al estreñimiento. Esta situación es frecuente en mujeres multíparas, ancianos y pacientes con enfermedades debilitantes.

Consecuencias

Las principales consecuencias mecánicas del estreñimiento son las siguientes: *a)* las *hernias* inguinales o umbilicales, atribuibles al aumento excesivo de la presión intraabdominal provocado por los esfuerzos para defecar; *b)* la *distensión de los nervios pudendos* por el mismo motivo, que puede ser causa de insuficiencia grave de la musculatura del suelo de la pelvis e incontinencia fecal, y *c)* las *lesiones del canal anal* producidas por las heces endurecidas.

Por otra parte, el estreñimiento puede ser un factor de riesgo para el desarrollo del cáncer de colon, por prolongar el tiempo de contacto de la mucosa con agentes cancerígenos presentes en las heces.

Datos de interés semiológico y exámenes complementarios

La mayor parte de los casos de estreñimiento suelen ser idiopáticos, sobre todo si las manifestaciones clínicas persisten sin variaciones durante 2 años. Sin embargo, en circunstancias concretas, algunas pruebas complementarias pueden ser de utilidad.

Así, el *tacto rectal*, el *enema opaco* y la *colonoscopia* pueden descartar o confirmar una obstrucción mecánica e incluso sugerir datos característicos de síndrome de colon irritable.

Algunas técnicas especiales pueden permitir la identificación de los síndromes indicados. Por ejemplo, la *manometría anorrectal* puede aportar datos sobre la distensibilidad del recto y la integridad de los reflejos anorrectales. La *electromiografía* de los músculos puborrectal y del esfínter anal externo permite detectar alteraciones de su contracción. Otra técnica de interés en la identificación del mecanismo responsable del estreñimiento es el *tránsito colónico empleando marcadores sólidos* (p. ej., fragmentos de una sonda radiopaca). De esta forma, en la hipomotilidad global los fragmentos aparecen dispersos de manera difusa en el colon; en la hipermotilidad colónica se acumulan en la parte derecha del colon, mientras que en la obstrucción funcional de la región anorrectal se acumulan en la región rectal.

Síndrome de estenosis intestinal

Consiste en la disminución importante del calibre de la luz intestinal que dificulta el tránsito a su través.

Mecanismos y causas

Las causas son las mismas que han sido enunciadas como causas obstructivas de estreñimiento. Naturalmente, en este caso la disminución de calibre del intestino es mayor.

Consecuencias y manifestaciones

La expresión clínica característica son las crisis suboclusivas (síndrome de König), que se manifiestan de la siguiente forma.

Dolor cólico y ondulaciones de la pared abdominal

Las ondulaciones progresan siempre en la misma dirección y coinciden con los momentos en los que el dolor es intenso. Ambos datos son expresión del hiperperistaltismo que pretende vencer el obstáculo.

Abombamiento abdominal localizado

Es la consecuencia de la dilatación de la zona del intestino situada por delante de la estenosis. Varios factores influyen en la dilatación: *a)* la acumulación del contenido intestinal normal que no puede progresar; *b)* la secreción de la mucosa irritada por este contenido, y *c)* los gases deglutidos o producidos por las bacterias que, por la estasis, se multiplican activamente (fig. 36-5).

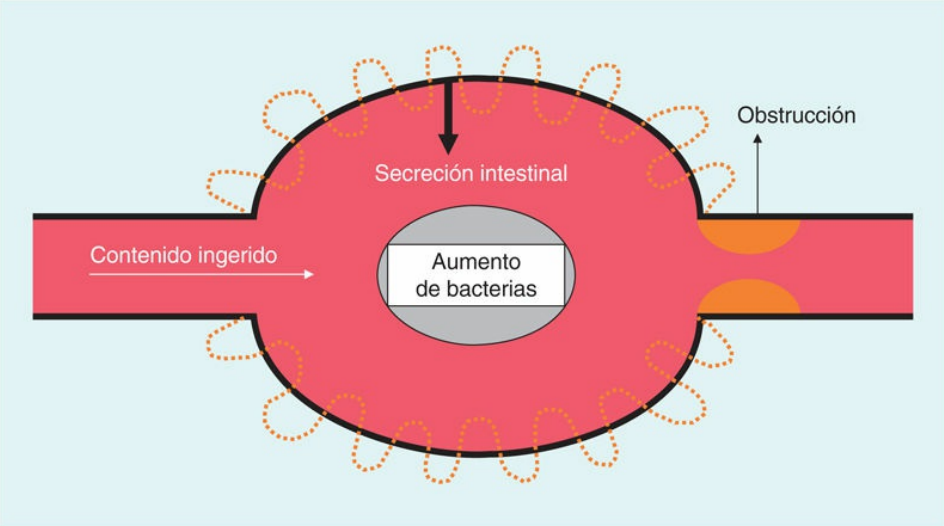


FIGURA 36-5 Fisiopatología de la estenosis intestinal.

Modificación de los ruidos hidroaéreos

Son el resultado del paso tumultuoso del líquido y los gases por la zona estenosada y significan que se está resolviendo la crisis. Eventualmente, van acompañados de la expulsión de gases por el ano o de una deposición.

Íleo

Se denomina íleo a la interrupción total del tránsito intestinal, proceso que con frecuencia tiene lugar de forma aguda.

Mecanismos y causas

La detención del tránsito puede ser por un obstáculo mecánico o por un trastorno funcional.

Íleo mecánico u orgánico

Puede deberse a una obstrucción simple o a estrangulación, es decir, cuando además del cierre de la luz está comprometida la perfusión sanguínea del segmento intestinal afectado (fig. 36-6).

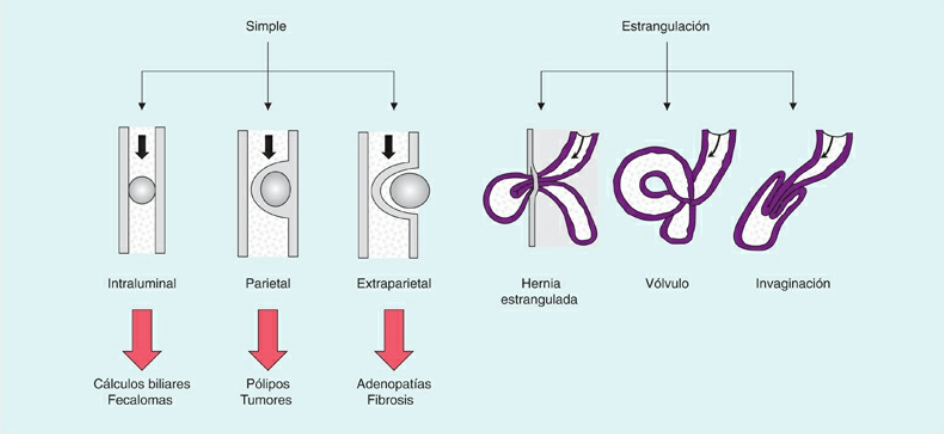


FIGURA 36-6 Tipos de íleo obstructivo.

Obstrucción simple

Las causas pueden ser *intraluminales* —es decir, cuerpos extraños (p. ej., cálculos biliares emigrados desde la vesícula [íleo biliar])—, *parietales* y *extraparietales*, que son las mismas del síndrome de estenosis intestinal, aunque actúan con más intensidad, puesto que han de ocluir totalmente la luz intestinal.

Estrangulación

Las causas son las hernias, los vólvulos y las invaginaciones.

Una *hernia intestinal* es la salida de un segmento por un orificio —natural, como el inguinal, o adquirido (p. ej., un desgarro del diafragma)—, y se «estrangula» si el orificio de salida se estrecha de manera brusca. El *vólvulo* se

desarrolla cuando una región de intestino dotada de movilidad por tener un mesenterio largo (p. ej., sigmoide, ciego) gira alrededor del eje longitudinal del meso. La *invaginación* es la introducción de un segmento intestinal en la luz del segmento siguiente.

Íleo funcional o dinámico

En estas formas no existe alteración mecánica intestinal. Se describen dos formas: íleo paralítico, si la pared intestinal ha perdido la capacidad de contraerse, e íleo espástico, si se debe a espasmos intensos.

El *íleo paralítico* o *seudoobstrucción intestinal aguda* (síndrome de Ogilvie) puede ser de origen reflejo o metabólico. En la forma refleja, por la irritación peritoneal mecánica, la parálisis de la musculatura intestinal es consecuencia de una estimulación potente del simpático. Las principales formas metabólicas son las alteraciones iónicas (p. ej., hipopotasemia o hipercalcemia).

El *íleo espástico* es una situación rara (p. ej., porfiria, intoxicación por plomo) en la que los espasmos intestinales persistentes impiden el tránsito intestinal.

Consecuencias y manifestaciones

Se seguirá como modelo el íleo obstructivo simple, para posteriormente señalar las diferencias con los otros tipos (tabla 36-1).

Tabla 36-1

Diferencias entre los tipos de íleo

Tipo de íleo	Dolor	Vómitos	Meteorismo	Otros datos
Obstructivo simple	Cólico	Precoces o tardíos, dependiendo de la localización del obstáculo	Periumbilical o en los flancos	Aumento de los ruidos intestinales
Por estrangulación	Continuo e intenso	Inmediatos	De asas aisladas	Contractura intestinal Afectación general rápida e intensa
Paralítico	Continuo, difuso y tensivo	Tardíos	Intenso y difuso	Ausencia de los ruidos intestinales

Íleo obstructivo simple

La detención del tránsito intestinal por un obstáculo tiene repercusión local (tanto por debajo como por encima del obstáculo) y consecuencias generales (v. fig. e36-3):

- **Repercusión por debajo de la obstrucción.** Es muy simple, pues consiste en que cesa la expulsión de heces y de gases por el ano.
- **Repercusión por encima de la obstrucción.** Es muy similar a la de la estenosis intestinal, lo que no tiene nada de particular, pues el trastorno es el mismo, solo que más intenso:

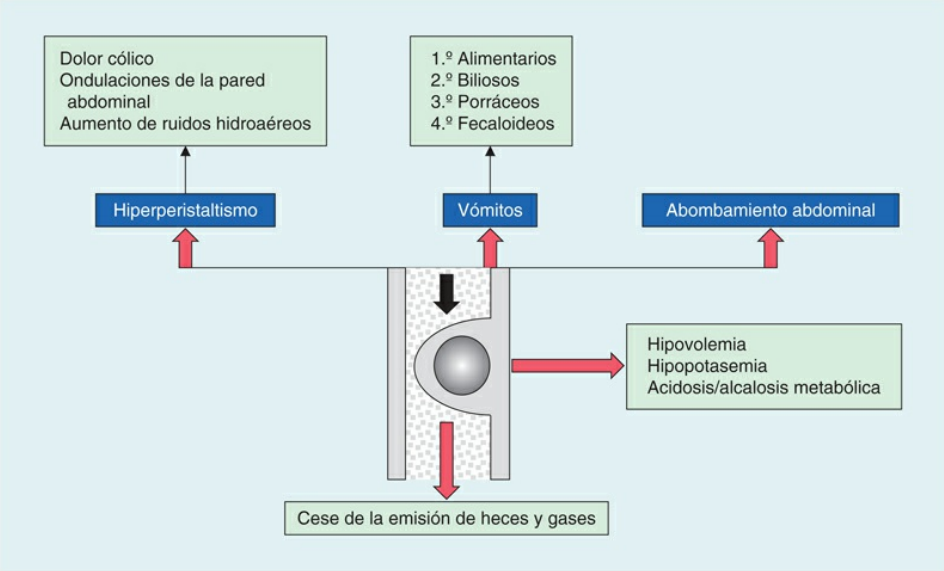


FIGURA E36-3 Fisiopatología del íleo obstructivo.

- **Dolor cólico, ondulaciones de la pared abdominal y ruidos hidroaéreos.** Los tres fenómenos son la expresión del hiperperistaltismo de lucha, que trata de vencer el obstáculo, aunque no lo consigue. Los ruidos hidroaéreos son el resultado de los desplazamientos de los líquidos y gases estancados, y solo son percibidos si se ausculta el abdomen para comprobar la exageración de los ruidos normales.
- **Abombamiento abdominal.** Como en la estenosis, es la consecuencia de la acumulación de líquidos y gases por encima del obstáculo. El abombamiento es periumbilical si la obstrucción es del intestino delgado, y de la periferia del abdomen si es del intestino grueso. La presencia de gas (meteorismo) se demuestra mediante el sonido timpánico que se obtiene al percutir sobre la zona abombada.
- **Vómitos.** El contenido intestinal que no puede progresar despierta el reflejo del vómito y es expulsado por la boca. Como el material eliminado comienza por el de las regiones superiores del tracto gastrointestinal, los vómitos son, sucesivamente, alimentarios, biliosos, porráceos y, finalmente, fecaloideos.
- **Imágenes de «nivel líquido».** Las radiografías abdominales realizadas en bipedestación, mediante las imágenes horizontales de «nivel hidroaéreo», ponen de manifiesto la dilatación intestinal y la retención

de líquidos y gases.

- **Repercusión general.** El secuestro de agua y electrólitos en la luz intestinal, tanto si son vertidos al exterior con los vómitos como si no son expulsados, tiene como consecuencia la depleción de sodio y agua, la hipopotasemia y la acidosis.

La *hipovolemia* posterior y, posiblemente, la liberación de toxinas bacterianas y sustancias vasoactivas absorbidas a través de la pared intestinal desvitalizada por la distensión conducen a la insuficiencia circulatoria aguda o shock (v. cap. 32). La *hipopotasemia* es una consecuencia lógica, ya que todas las secreciones digestivas son ricas en potasio. Finalmente, la *acidosis* se debe a que, a partir del duodeno, las secreciones son alcalinas (a diferencia de los vómitos de origen gástrico, en los que se pierde ácido).

Íleo por estrangulación

Presenta algunas diferencias con el íleo obstructivo simple. Así, las manifestaciones aparecen con más rapidez y son más graves, ya que por la afectación de los vasos (primero de las venas y después de las arterias) se necrosa la pared del segmento intestinal afectado. Por ello, el dolor es continuo, intenso y localizado, en vez de cólico, ya que se produce la irritación del peritoneo. En segundo lugar, los vómitos aparecen muy pronto porque son desencadenados tanto por la lesión de la pared intestinal como por la irritación del peritoneo. Finalmente, la repercusión general también es precoz e intensa porque, además de los trastornos que ya conocemos, por la necrosis se vierte plasma y sangre en la pared intestinal, en la luz y en la cavidad peritoneal.

Íleo paralítico

En esta situación, el dolor, atribuible a la distensión de la pared intestinal, es continuo, tensivo y difuso. Los vómitos son tardíos, ya que puede acumularse una gran cantidad de líquido en el intestino. La dilatación intestinal es difusa y, por ello, el abombamiento abdominal y el timpanismo, índice del meteorismo, son intensos. Por último, al auscultar el abdomen, no son perceptibles los ruidos intestinales normales.

Autoevaluación

Preguntas

1. Las lesiones neurológicas de los pares craneales bajos son la causa fundamental de:
    a) Disfagia relacionada con problemas de la cavidad oral
    b) Disfagia relacionada con problemas faríngeos

c) Disfagia esofágica
d) Cualquiera de las anteriores
e) Ninguna de las anteriores

2. La esofagitis eosinofílica es una causa de disfagia:
a) Por obstrucción intraluminal
b) Por obstrucción parietal
c) Por obstrucción extraparietal
d) Por alteración motora primaria
e) Por alteración motora secundaria

3. En las regurgitaciones es característico:
a) La asociación a náuseas
b) La contracción de la musculatura abdominal
c) La presencia de material digerido en mayor o menor grado
d) El bajo pH del material eliminado
e) Ninguna de las anteriores

4. ¿Cuál de los siguientes estímulos responsables de la producción de vómitos actúa directamente sobre el área postrema del IV ventrículo?
a) Alteraciones del tubo digestivo o del peritoneo
b) Hipertensión intracraneal
c) Alteración vestibular
d) Tóxicos sistémicos
e) Estímulo supratentorial

5. Respecto a la presencia de un divertículo faringoesofágico:
a) Se denomina divertículo de Zenker
b) Su principal mecanismo es la tracción
c) No suele presentar manifestaciones clínicas
d) Todas las anteriores son correctas
e) Ninguna de las anteriores es correcta

6. Los vómitos porráceos indican la eliminación de contenido:
a) Esofágico
b) Gástrico
c) Biliar
d) Del intestino delgado
e) Del intestino grueso

7. La obstrucción total del tránsito digestivo se denomina:
a) Estenosis
b) Estreñimiento
c) Íleo
d) Cualquiera de las anteriores
e) Ninguna de las anteriores

8. La hipopotasemia es una causa de íleo:
a) Obstructivo simple
b) Obstructivo por estrangulación
c) Paralítico
d) Cualquiera de las anteriores

e) Ninguna de las anteriores

9. ¿Cuál de las siguientes causas de estreñimiento tiene como mecanismo un aumento de las contracciones colónicas segmentarias?
   a) Estenosis anal
   b) Diabetes
   c) Colagenosis
   d) Consumo de opiáceos
   e) Alteración de la musculatura puborrectal
10. En el síndrome del intestino irritable se ha descrito:
   a) Alteración de la microbiota intestinal
   b) Alteración de la permeabilidad intestinal
   c) Inflamación de la pared intestinal
   d) Alteraciones de la sensibilidad y/o motilidad colónica
   e) Todas las anteriores

Respuestas

1. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: las causas principales de disfagia por alteraciones de la fase oral son: 1) problemas neurológicos que alteran la masticación (p. ej., alteración de los pares craneales); 2) alteraciones en la producción de saliva, y 3) lesiones dolorosas de la región oral (p. ej., infecciones). Los mecanismos fundamentales que alteran la fase faríngea son de dos tipos: 1) fallo en la fase de propulsión por alteraciones neurológicas (desde el tronco del encéfalo, los pares craneales, la unión neuromuscular o el músculo), y 2) obstrucción del tránsito (tumores, abscesos, divertículo de Zenker).

2. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: como en todos los órganos huecos, las causas de disfagia esofágica pueden ser luminales, parietales y extraparietales: 1) intraluminales, de las cuales las más características son los cuerpos extraños deglutidos; en estos casos con frecuencia existe una estenosis preexistente (p. ej., membranas o anillos) en la que queda detenido el cuerpo extraño; 2) parietales, que habitualmente son de tres tipos: neoplasias (benignas o malignas), cicatrices retráctiles (secundarias a esofagitis péptica o por cáusticos) y repliegues mucosos (membranas, como las del síndrome de Plummer-Vinson, localizadas en la parte superior del esófago y asociadas a ferropenia, o anillos, como el de Schatzki o los asociados a esofagitis eosinofílica), y 3) extraparietales, cuyas causas más habituales son los tumores del mediastino, las formaciones vasculares (p. ej., aneurismas de la aorta o la arteria subclavia aberrante), los espolones óseos artrósicos y los divertículos esofágicos (sobre todo el divertículo de Zenker).

3. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: todos los datos indicados diferencian al vómito de la regurgitación.

4. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: el área postrema del IV ventrículo es una región quimiosensible, no sujeta al aislamiento de la barrera hematoencefálica, por lo que tóxicos exógenos, modificaciones del medio interno o variaciones de neurotransmisores pueden desencadenar vómitos. Esta región está conectada con el «centro del vómito», que actúa como centro efector.

5. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: los divertículos son dilataciones saculares de la pared de una víscera hueca. Los divertículos esofágicos se clasifican según dos criterios: localización y mecanismo de producción. Según su *localización,* se distinguen tres tipos: 1) hipofaríngeos, faringoesofágicos o de Zenker, en el tercio proximal; 2) medioesofágicos o parabronquiales, y 3) esofágicos inferiores, también denominados epifrénicos. Según su *mecanismo de producción,* se distinguen dos tipos: 1) los generados por pulsión, en los que la mucosa es propulsada a través de zonas de debilidad muscular, por lo que su estructura es la de un falso divertículo, y 2) los generados por tracción, en los que se produce el estiramiento de todas las capas.

6. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: los vómitos porráceos son de color verde (como los puerros) e indican la expulsión del contenido del intestino delgado. Esta variedad de vómitos se observa característicamente en el íleo.

7. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: se denomina íleo a la interrupción total del tránsito intestinal, proceso que con frecuencia tiene lugar de forma aguda.

8. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: el íleo paralítico o seudoobstrucción intestinal aguda (síndrome de Ogilvie) puede ser de origen reflejo o metabólico. En la forma refleja, por la irritación peritoneal mecánica, la parálisis de la musculatura intestinal es consecuencia de una estimulación potente del simpático. Las

principales formas metabólicas son las alteraciones iónicas (p. ej., hipopotasemia o hipercalcemia).

9. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: el aumento de contracciones segmentarias enlentece el tránsito, ya que realmente constituye un obstáculo funcional para la progresión del contenido. Es lo que ocurre en los individuos que usan fármacos opiáceos y en el trastorno funcional de causa desconocida denominado síndrome del intestino irritable.

10. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: la patogenia del síndrome del intestino irritable no está totalmente aclarada, aunque puede establecerse de forma esquemática como una alteración del «eje cerebro-intestino». En algunos casos el desencadenante es una alteración psicológica (p. ej., ansiedad, depresión) y en otros una infección del tubo digestivo. Aproximadamente en la mitad de los casos el inicio es «cerebral» y en el resto «intestinal». En ambos casos, se producen alteraciones de uno o varios de los siguientes sistemas: 1) cambios en la permeabilidad del epitelio intestinal; 2) cambios cuantitativos y cualitativos de la microbiota intestinal; 3) infiltración por células inflamatorias (p. ej., mastocitos, linfocitos), y 4) alteraciones en la sensibilidad y motilidad intestinal. Tiene interés señalar que, en general, todos los mecanismos descritos están interconectados y pueden ser «activados» por estímulos del sistema nervioso central o el intestino.

CAPÍTULO 37

Fisiopatología de la secreción del tubo digestivo

En este capítulo, tras un recuerdo inicial de la fisiología de la secreción de los diferentes tramos del tubo digestivo, se analizarán las principales alteraciones (tanto por exceso como por defecto) de esta función esencial.

Recuerdo fisiológico

El tubo digestivo segrega diariamente 7 L de líquido de dos formas diferentes: *a)* directamente desde la pared (2,5 L en el estómago, 1 L en el intestino delgado), y *b)* por las glándulas anejas (1,5 L en las glándulas salivales, 1,5 L en el páncreas y 0,5 L de bilis). En este apartado revisaremos brevemente las secreciones salival, gástrica e intestinal, e indicaremos algunos aspectos de la secreción biliar y la pancreática, que serán completados en los capítulos 40 y 44, respectivamente.

Secreción salival

La producen las glándulas salivales, que se clasifican según su tamaño en menores y mayores. Estas últimas son las parótidas, las submaxilares y las sublinguales. El conjunto de su producción se vierte a la cavidad oral. Aunque las secreciones de cada tipo de glándula no son iguales (p. ej., solo la parótida sintetiza amilasa, y las sublinguales y las submaxilares, mucinas), la composición global de la saliva es una mezcla de todas ellas. La saliva desempeña importantes funciones relacionadas con su composición (v. tabla e37-1): *a)* humidifica y lubrica la mucosa oral; *b)* facilita la percepción de los sabores y los olores; *c)* inicia la digestión de glúcidos y lípidos; *d)* facilita la absorción de vitamina B_{12}; *e)* neutraliza el ácido procedente del estómago en casos de reflujo gastroesofágico o vómitos; *f)* protege la integridad dentaria, y *g)* previene determinadas infecciones.

Tabla e37-1

Funciones de la saliva

Función	Componente
Humidificación	Agua
Lubricación	Mucinas (MUC5B y MUC7)
Percepción de sabores y olores	Baja concentración de sal, glucosa y urea
Digestión	Glúcidos (amilasa) Lípidos (lipasa)
Transporte	Vitamina B_{12} (haptocorrina)
Neutralización del ácido	Bicarbonato/anhidrasa carbónica
Protección de la integridad dentaria	Múltiples factores
Defensa antiinfecciosa	IgA secretora Histatinas (antifúngicas) Lisozima (antibacteriana) Defensinas (antibacterianas)

Secreción gástrica

La mucosa del estómago segrega el jugo gástrico, un líquido incoloro y ligeramente opalino. Revisaremos los aspectos esenciales de su composición y la regulación de la secreción.

Composición del jugo gástrico

Además de agua, la mucosa gástrica segrega diversos productos orgánicos e inorgánicos de los que interesan, en especial, el ácido clorhídrico, la pepsina, el factor intrínseco, el moco y el bicarbonato.

Ácido clorhídrico. Es producido por las células parietales de las glándulas del cuerpo y del *fundus,* que expulsan hidrogeniones a la luz mediante una bomba H^+-K^+-ATPasa; a cada hidrogenión acompaña un ion cloro. La misión del ácido clorhídrico es activar la pepsina y mantener el pH óptimo para su acción. Los aspectos básicos de la secreción de ácido clorhídrico se indican en la figura 37-1. Los tres principales estímulos para la liberación de ácido clorhídrico son la histamina, la acetilcolina y la gastrina. La histamina, liberada por las células similares a las enterocromafines (ECL, *enterochromaffin-like*), da lugar a un aumento de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) al unirse a los receptores H_2. Los efectos de la gastrina al unirse a los receptores CCK-2 y los de la acetilcolina tras la interacción con los receptores muscarínicos M3 están mediados a través de un aumento de Ca^{2+}. Sin embargo, estudios en animales con deficiencia de receptor CCK-2 permiten afirmar que el efecto principal de la gastrina sobre la secreción gástrica no es directo, sino a través de la liberación de histamina por las ECL. Los principales factores inhibidores de la secreción de ácido clorhídrico son las prostaglandinas, la somatostatina, la secretina y el péptido YY. El papel de la secretina es algo más complejo, ya que simultáneamente estimula la producción de gastrina y la de somatostatina; esta última es la que predomina en el estómago normal.

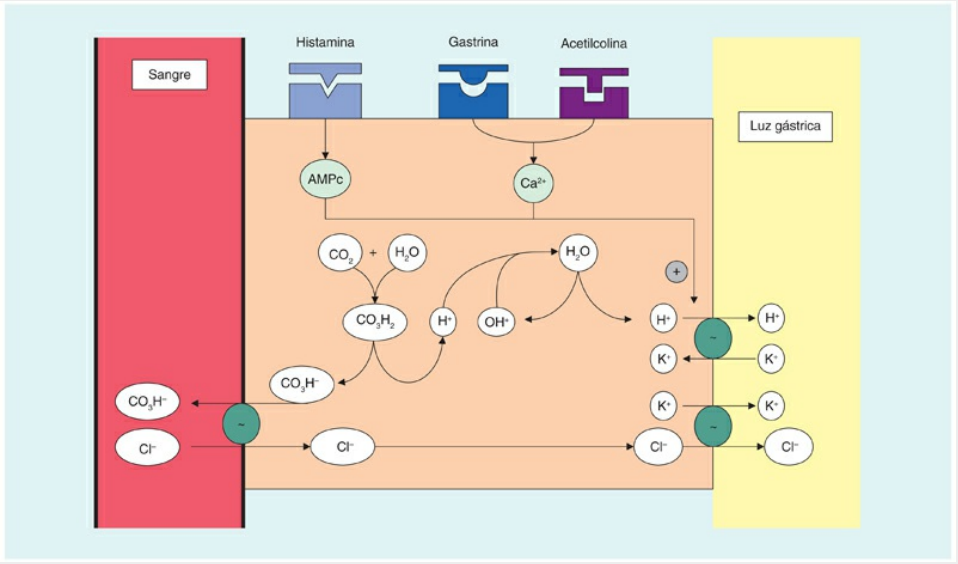


FIGURA 37-1 Secreción de ácido clorhídrico en el estómago.

Pepsinas. Proceden de las células principales en forma de sus precursores, los pepsinógenos, que el ácido clorhídrico transforma en enzimas activas. Existen dos tipos de pepsinógeno: el tipo II, producido en todo el estómago, y el tipo I, producido por el *fundus* y el cuerpo. Los estímulos que modifican su secreción son los mismos que actúan sobre la producción de ácido clorhídrico con dos excepciones: *a)* la motilina, que aumenta la secreción de pepsinógenos y no modifica la producción de ácido clorhídrico, y *b)* la secretina, que estimula la producción de pepsinógenos, pero inhibe la de ácido clorhídrico. Las pepsinas actúan cuando el medio en el que se encuentran tiene un pH de 1,5-3,5 y su actividad es iniciar la degradación de las proteínas; sus sustratos preferidos son la pectina de los vegetales y el tejido conjuntivo de la carne.

Factor intrínseco. Es una glucoproteína sintetizada y liberada por las células parietales. Su función es fijar la vitamina B_{12} en el duodeno (fig. 37-2).

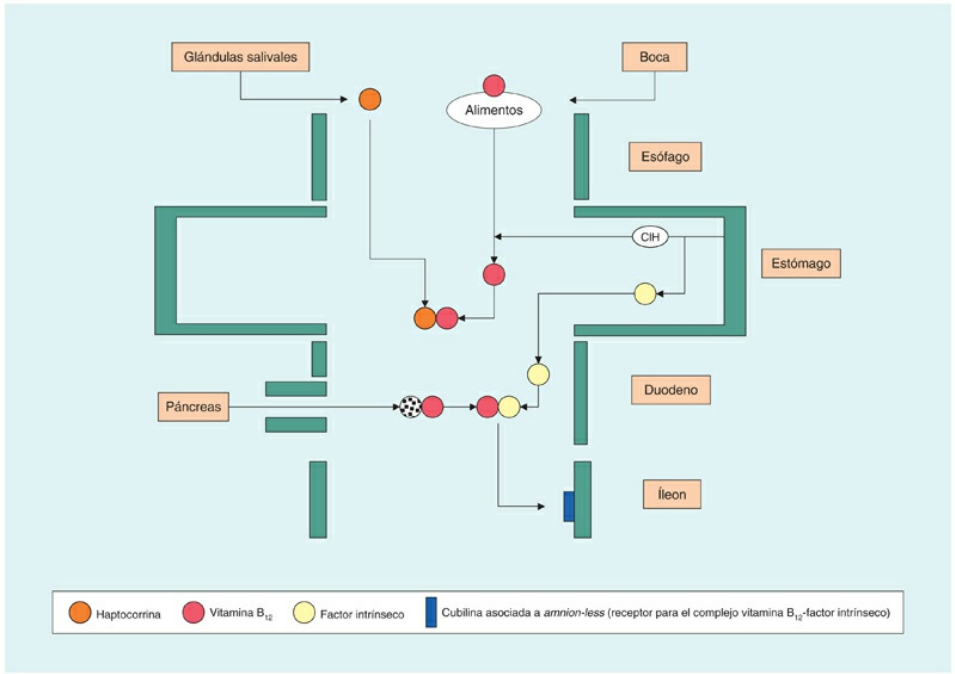


FIGURA 37-2 Manejo de la vitamina B_{12} por el tubo digestivo.

La vitamina B_{12} (cianocobalamina) se encuentra principalmente en la carne, los huevos y la leche, unida a proteínas. En el estómago, el ácido clorhídrico libera la cianocobalamina, que es capaz de unirse a la haptocorrina (factor R) producida por las glándulas salivales. En el duodeno, con pH alcalino, las enzimas pancreáticas destruyen la haptocorrina, y la vitamina B_{12} se une al factor intrínseco. Este complejo llega al íleon terminal, es captado por receptores específicos, esto es, cubam (cubilina asociada a *amnion-less*), y es endocitado.

Moco. Procedente de las células superficiales, se dispone como una película sobre la mucosa y la protege de la agresión clorhidropéptica.

Bicarbonato. También es producido por las células superficiales y se sitúa debajo del moco, al que impregna, para neutralizar los hidrogeniones que, si entraran en contacto con la mucosa, la dañarían.

Control de la secreción gástrica

El control de la secreción gástrica es un proceso complejo, en el que participan factores tanto neurales como humorales y en el que es posible diferenciar tres fases no estrictamente sucesivas (v. fig. e37-1).

Fase cefálica. Su vía es el vago, estimulante de la secreción a través de la acetilcolina, que canaliza los impulsos dependientes de la actividad psíquica y de aferencias sensoriales (p. ej., del olor de los alimentos).

Fase gástrica. La distensión de la pared del estómago estimula la secreción a través del vago. Pero el estímulo más potente de esta fase es, sin duda alguna, la gastrina (o mejor, las gastrinas, pues la circulante tiene diversos pesos moleculares, aunque los decisivos para la actividad son los cuatro

aminoácidos terminales). La gastrina es liberada por las células G del antro, activadas por la distensión de la pared, por el contacto de los alimentos con la mucosa y por el calcio (de la luz gástrica y sanguíneo). La liberación de gastrina es controlada, entre otros factores, mediante un mecanismo de retroalimentación, ya que cesa cuando el pH intragástrico es inferior a 2. También la somatostatina inhibe la secreción de gastrina.

Fase intestinal. Incluye estímulos positivos e inhibidores. El más potente factor estimulante son los aminoácidos presentes en el intestino, mientras que el factor inhibidor más importante de esta fase es la secretina procedente de la mucosa duodenal.

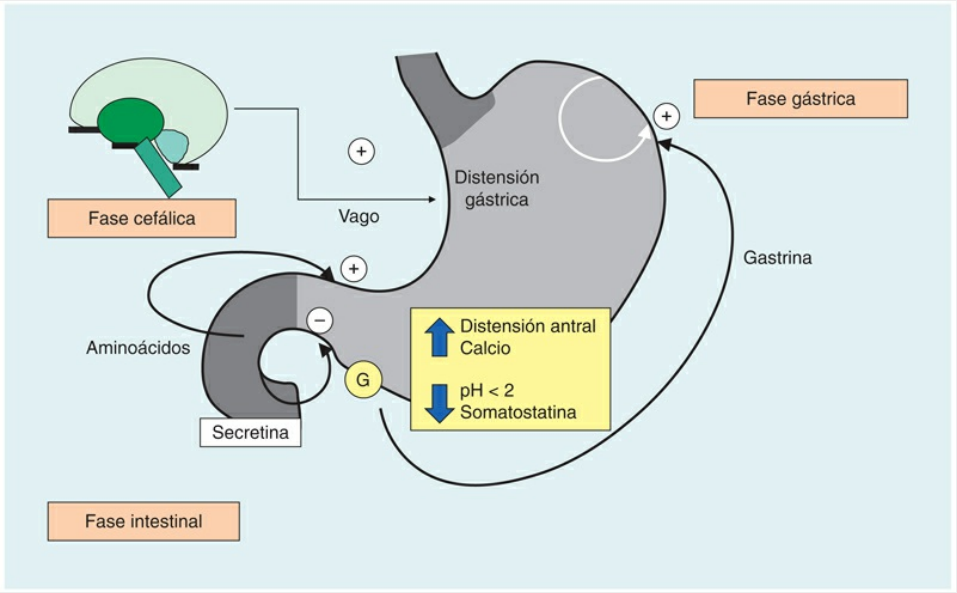


FIGURA E37-1 Control de la secreción gástrica.

Secreción intestinal

La secreción intestinal tiene lugar en las criptas y posee una capacidad de la misma magnitud que la de absorción. Básicamente, la secreción consiste en la expulsión activa a la luz por vía transcelular de cloro y bicarbonato, a los que siguen, por vía paracelular, sodio, potasio y agua (fig. 37-3). Existen diferencias en lo que respecta a la secreción de aniones a lo largo del tubo digestivo, predomina la secreción de cloro en regiones proximales y la de bicarbonato en regiones distales. El principal sistema implicado en la secreción de Cl^- es el canal regulador de la conductancia transmembranosa de la fibrosis quística (CFTR, *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), activado por AMPc, que puede intercambiarse por HCO_3^- gracias a un cotransportador. La entrada de cloro en la célula intestinal se debe a una bomba Na^+-K^+-ATPasa y al cotransportador Na^+-K^+-$2Cl^-$.

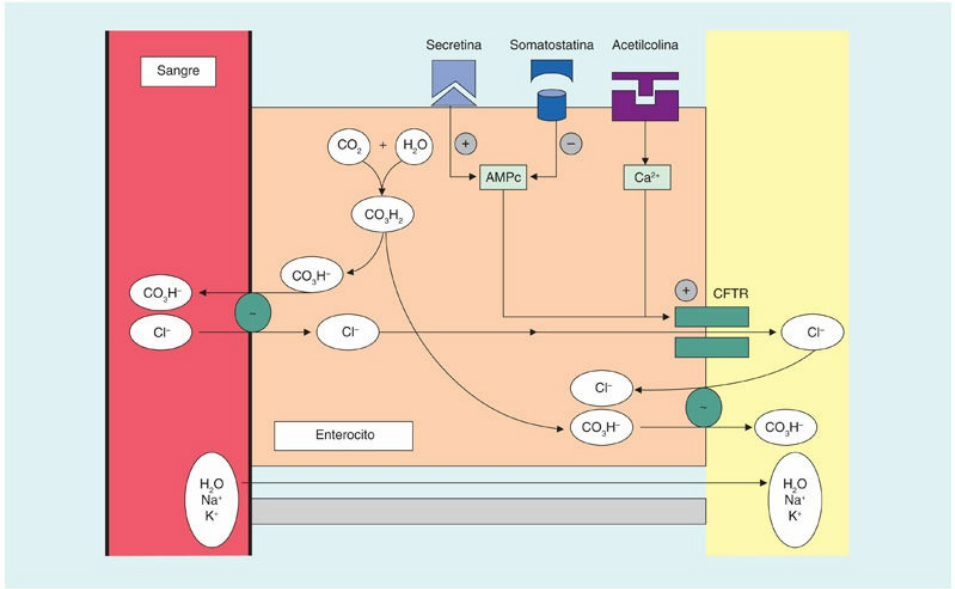


FIGURA 37-3 Secreción intestinal de iones.

Los factores que estimulan la secreción (secretagogos) son los ácidos biliares y grasos, la estimulación parasimpática, la secretina y el péptido vasoactivo intestinal (VIP), mientras que la somatostatina la inhibe (v. fig. e37-2). En condiciones patológicas, otros agentes también pueden tener acción secretagoga, como veremos al estudiar la diarrea.

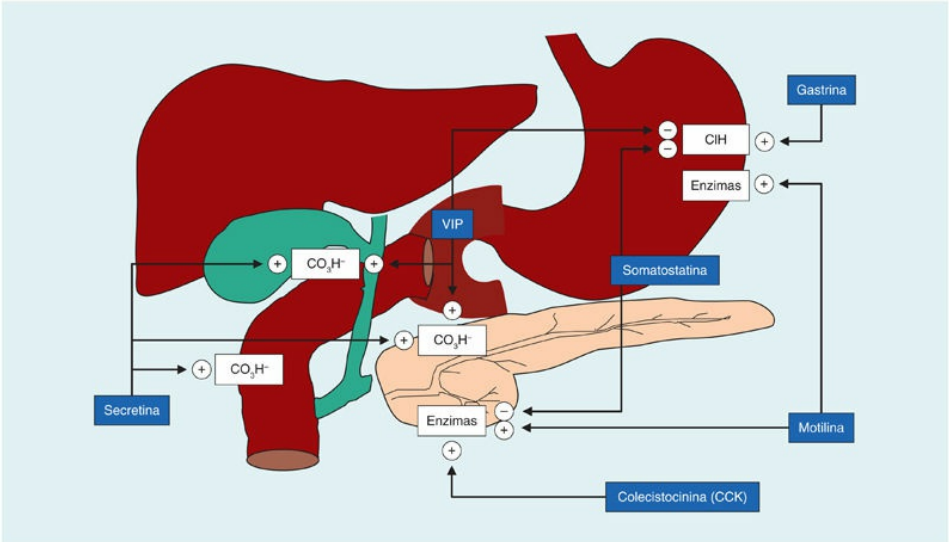


FIGURA E37-2 Efecto de los principales péptidos sobre la secreción digestiva.

Secreción pancreática exocrina

Está formada por dos componentes: uno rico en enzimas procedente de los ácinos y otro constituido por agua y bicarbonato, producido por los conductos (v. fig. e37-2). Ambos componentes actúan de forma sinérgica, de

tal forma que las enzimas actúan sobre los principios inmediatos y el bicarbonato proporciona el pH adecuado para ello.

La *secreción enzimática* incluye enzimas activas sobre proteínas (tripsinógeno, quimotripsinógeno, carboxipeptidasas, proelastasa), glúcidos (amilasa), lípidos (lipasa, colipasa, fosfolipasas y colesterol esterasas) y ácidos nucleicos (desoxirribonucleasa, ribonucleasa). El principal estímulo para la secreción de enzimas es la colecistocinina (CCK), liberada por la mucosa duodenal en respuesta a la entrada de productos de la digestión de lípidos y proteínas. Otros estímulos de la secreción enzimática son la acetilcolina liberada por el vago y el VIP.

La *secreción de agua y electrólitos* es similar a la descrita en la mucosa intestinal y es rica en bicarbonato y cloro. El estímulo más importante para su liberación es la secretina, producida en las células S del duodeno en respuesta al pH ácido y que ejerce su acción a través de un aumento del AMPc.

Secreción biliar

Procede de los hepatocitos (80%) y del epitelio de los conductos biliares (20%). La secreción inicial es más rica en agua y sodio, pero a su paso por la vía biliar ambas sustancias se absorben, por lo que la bilis se concentra. Los componentes principales de la bilis son las sales biliares, el colesterol y los fosfolípidos, bilirrubina conjugada y varias proteínas (p. ej., mucinas, albúmina o IgA) (v. cap. 40).

Exploración

Nos referiremos a las secreciones gástrica, pancreática y biliar porque no es posible explorar la intestinal (aunque sí que se puede estudiar la secreción patológica de algunas diarreas; v. cap. 38) y los estudios de la saliva están poco establecidos en la actualidad.

Secreción gástrica

Puede realizarse mediante análisis del jugo gástrico o mediante determinaciones en plasma y/u orina. A continuación se exponen las pruebas más empleadas.

Secreción de ácido clorhídrico

Las pruebas clásicas incluían la colocación de una sonda en la curvatura mayor, después de haber permanecido toda la noche en ayunas, y la aspiración inicial del volumen residual. A continuación, se obtenía el contenido gástrico durante 1 h a intervalos de 15 min y se medía la cantidad de ácido en cada muestra (BAO, *basal acid output*). Finalmente, se estimulaba la secreción mediante un secretagogo (habitualmente pentagastrina) y se aspiraba el contenido gástrico cada 15 min para medir la cantidad de ácido en cada muestra (*máxima* [MAO, *maximal acid output*] y *secreción punta* [PAO, *peek acid output*]).

En la actualidad, han sido sustituidas por la medida del pH intragástrico mediante electrodos endoscópicos.

Producción de factor intrínseco

Clásicamente, era evaluada mediante la prueba de Schilling, que consistía en administrar inicialmente vitamina B_{12} marcada de forma radiactiva (sin y con factor intrínseco, sin y con antimicrobianos orales) y medir la eliminación urinaria.

En la actualidad, se prefiere la medida directa tras obtención de muestras gástricas por endoscopia.

Producción de pepsinógeno I

Puede detectarse en plasma mediante radioinmunoanálisis (RIA) o análisis de inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA). Mide, indirectamente, la

producción de las células principales.

Producción de gastrina

Puede medirse en el plasma en condiciones basales o después de realizar pruebas de provocación. La gastrinemia estará disminuida cuando la región productora de gastrina esté lesionada o resecada. Por el contrario, estará aumentada en circunstancias en las que existan hipoclorhidria (como respuesta fisiológica a esta) o hiperplasia de las células G (benigna o neoplásica).

Secreciones pancreática y biliar

Se evalúan indirectamente por la capacidad de digestión de las secreciones (v. cap. 38).

Fisiopatología de la secreción digestiva

Además de la secreción mucosa, común a todo el tubo digestivo, existen cinco regiones con capacidad de secreción específica: glándulas salivales, estómago, intestino, páncreas exocrino e hígado. Las alteraciones de las secreciones pancreática y hepática serán contempladas en los capítulos 40 y 44 de este manual, por lo que nos centraremos en los trastornos de las secreciones salival, gástrica e intestinal, las cuales, al menos desde un punto de vista teórico, pueden estar aumentadas (hipersecreción) o disminuidas (hiposecreción).

Trastornos de la secreción salival

La cantidad de secreción salival puede estar aumentada —situación que se denomina sialorrea (o ptialismo)— o disminuida, lo que se conoce con el término hiposialia (v. fig. e37-3).

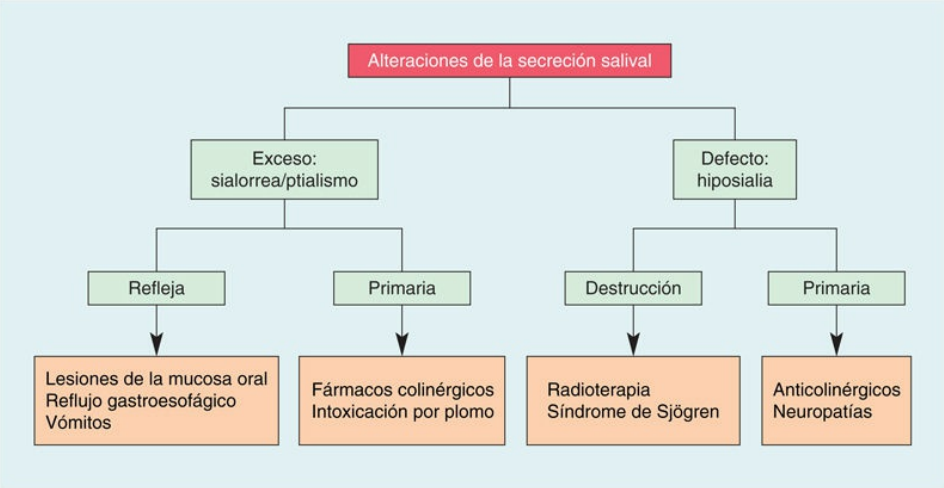


FIGURA E37-3 Alteraciones de la secreción salival.

Hipersecreción salival

Mecanismos y causas

El aumento de secreción de saliva habitualmente se produce de forma refleja como consecuencia de lesiones de la cavidad oral (p. ej., infecciones o erosiones) o en varios síndromes estudiados previamente (p. ej., reflujo gastroesofágico o vómito). Sin embargo, en otras ocasiones se debe al consumo de fármacos (colinérgicos), a tóxicos (p. ej., plomo) o a alteraciones endocrinas.

El aumento de la saliva en la cavidad oral puede deberse, además de a su hiperproducción (sialorrea), a la dificultad para su deglución, circunstancia que aparece en diferentes alteraciones neurológicas y locales (p. ej., macroglosia).

Consecuencias

En general, el aumento de secreción de saliva no ocasiona problemas médicos, siempre que sea deglutida de forma adecuada. Sin embargo, la alteración en la deglución de la saliva se asocia con babeo que, por maceración de los tejidos, puede favorecer la aparición de infecciones.

Hiposecreción salival

Mecanismos y causas

La disminución de la secreción salival puede deberse a las siguientes circunstancias: *a)* destrucción de la mayor parte del tejido glandular (por infecciones, inflamaciones —la más característica de las cuales es el síndrome de Sjögren— o irradiación), o *b)* disminución de la estimulación parasimpática (por alteraciones neurológicas o por empleo de fármacos anticolinérgicos).

Consecuencias

La disminución de la producción de saliva ocasiona xerostomía (es decir, sequedad de boca), de la que se derivan: *a)* alteraciones del sentido del gusto; *b)* desarrollo de caries dentales e infecciones de la cavidad oral al disminuir los elementos defensivos, y *c)* disfagia y aparición de pirosis (v. cap. 36).

Trastornos de la secreción gástrica

Las alteraciones de la secreción gástrica se clasifican tradicionalmente en hipersecreción e hiposecreción. Sin embargo, es más correcta la subdivisión de los cuadros hipersecretores en dos tipos: hiperclorhidria (en la que aumenta la producción de las células parietales) e hipergastrinemia (en la que aumenta la producción de gastrina). La hiposecreción afecta, en general, a todos los tipos de sustancias producidas por las células del estómago.

Hiperclorhidria

Consiste en un aumento en la producción de ácido clorhídrico por las células parietales gástricas.

Mecanismos y causas

Teniendo en cuenta los factores estimulantes de la liberación de ácido clorhídrico por el estómago, su hiperproducción puede depender de la

modificación de factores individuales o de la combinación de varios de ellos.

Modificación de factores individuales

El aumento de la producción de ácido clorhídrico puede deberse a un incremento de factores estimulantes (acetilcolina, histamina, gastrina o calcio) o a una disminución de sustancias inhibidoras:

- **Aumento de la liberación de acetilcolina.** El aumento de la liberación de acetilcolina puede ser reflejo, como el que tiene lugar en la estenosis pilórica (v. cap. 35), o consecuencia de una hiperestimulación vagal en pacientes con traumatismo, sometidos a cirugía del sistema nervioso central (úlcera de Cushing) o en situación de estrés agudo (úlcera de Curling).
- **Aumento de la concentración de gastrina.** A su vez, el aumento de la producción de gastrina puede ser secundario (por falta de inhibición ácida), como sucede en el síndrome del antro excluido, o primario (hiperproducción de gastrina), característico del síndrome de Zollinger-Ellison y de la hiperplasia de las células G:

- El *síndrome del antro excluido* se observa, en ocasiones, después de realizar una gastrectomía mediante la técnica conocida como Billroth II (v. cap. 38), en la que queda adherido parte del antro al muñón duodenal. En estas condiciones, las células G antrales, al no tener contacto con el ácido, segregan gastrina de forma descontrolada, y a través de ella mantienen una hipersecreción de ácido clorhídrico.
- El *síndrome de Zollinger-Ellison* se produce por tumores que sintetizan de forma autóctona gastrina (gastrinomas), localizados en la región pancreático-duodenal (triángulo del gastrinoma). La gastrina, liberada en exceso, es responsable de la estimulación de las células parietales que: *a)* aumentan en número, y *b)* segregan una mayor cantidad de ácido clorhídrico.
- La *hiperplasia de las células G antrales* es una rara situación en la que aumenta el número de células productoras de gastrina en ausencia de un tumor demostrable. También en esta situación aparece hipergastrinemia e hiperclorhidria.

- **Aumento de la concentración de histamina.** El aumento de la concentración de histamina, tanto local como circulante, puede dar lugar a un aumento de la producción de ácido clorhídrico. Las dos principales circunstancias en las que aparece un aumento de histamina son:

- La *mastocitosis sistémica,* en la que tiene lugar una proliferación de mastocitos que liberan histamina.

- El *cortocircuito portosistémico en las hepatopatías* (v. cap. 40), ya que la histamina no es metabolizada por el hígado y accede a la circulación sistémica.

- **Aumento de la concentración de calcio.** Aparece característicamente en el hiperparatiroidismo (v. cap. 62), en el que el aumento de calcio intracelular estimula la bomba H^+-K^+-ATPasa responsable, a su vez, de la hiperclorhidria.
- **Disminución de los factores inhibidores.** De forma excepcional, la resección de porciones intestinales, al disminuir la fuente de sustancias inhibidoras, puede llevar a una hiperclorhidria.

Combinación de factores

La infección por *Helicobacter pylori* es un factor fundamental en múltiples enfermedades gástricas, lo que ha sido demostrado por métodos clínicos y experimentales. Específicamente, la infección crónica de la mucosa gástrica antral por esta bacteria se asocia con hiperclorhidria y, secundariamente, con úlcera péptica duodenal.

Los mecanismos por los que la infección por *H. pylori* ocasiona hiperclorhidria son varios: *a)* disminución del número de células D (productoras de somatostatina) y, por lo tanto, descenso de la inhibición de la producción de ácido clorhídrico; *b)* estímulo directo de la producción de gastrina por las células G, y *c)* estimulación indirecta de la producción de gastrina por citocinas inflamatorias inducidas por la infección. Todos estos mecanismos llevan al aumento de la producción de ácido clorhídrico por las células parietales del *fundus* y del cuerpo gástrico. La sobrecarga de ácido que llega al duodeno ocasiona la metaplasia del epitelio que, de esta forma, es capaz de ser infectado por *H. pylori,* lo que facilita la aparición de una úlcera duodenal.

Consecuencias y manifestaciones

La consecuencia principal de la hiperclorhidria es el desarrollo de úlceras pépticas duodenales.

Se denomina úlcera digestiva a toda pérdida de sustancia de la pared intestinal cuya profundidad supera la capa *muscularis mucosae.* Aquellas úlceras que aparecen en porciones del tubo digestivo bañadas por el ácido clorhídrico se denominan úlceras pépticas. Existen dos tipos principales de úlceras pépticas: tipo I (localizadas en cardias, *fundus* y cuerpo gástrico) y tipo II (situadas en región prepilórica y duodeno). La aparición de ambos tipos de úlceras deriva de un desequilibrio entre los factores agresores (secreción clorhidropéptica, infección por *H. pylori,* fármacos antiinflamatorios) y los factores defensivos (cantidad y calidad del moco, bicarbonato, perfusión sanguínea y producción local de prostaglandinas). Por ello, la hiperclorhidria,

al aumentar la agresión mucosa, está implicada en la ulcerogénesis.

Otras consecuencias de la hiperclorhidria pueden ser el reflujo gastroesofágico (al aumentar el volumen del contenido gástrico) y la diarrea (especialmente en situaciones de hiperclorhidria intensa, como en el síndrome de Zollinger-Ellison).

En la patogenia de la diarrea asociada a hiperclorhidria, intervienen varios factores. Así, en primer lugar, aumenta el volumen de líquido aportado por el estómago (componente secretor). En segundo lugar, la llegada al duodeno de una gran cantidad de ácido desactiva las enzimas pancreáticas y altera la solubilidad de las sales biliares, lo que dificulta, por lo tanto, la formación de micelas. Finalmente, la acidez del contenido duodenal lesiona de manera directa la mucosa intestinal y dificulta la absorción.

Exámenes complementarios

Las pruebas más importantes para el estudio de la hiperclorhidria ya han sido descritas previamente.

Hipergastrinemia

El aumento de la producción de gastrina y, por lo tanto, de su concentración sanguínea aparece en dos tipos de circunstancias que pueden ser diferenciadas por la medida de la acidez gástrica (fig. 37-4).

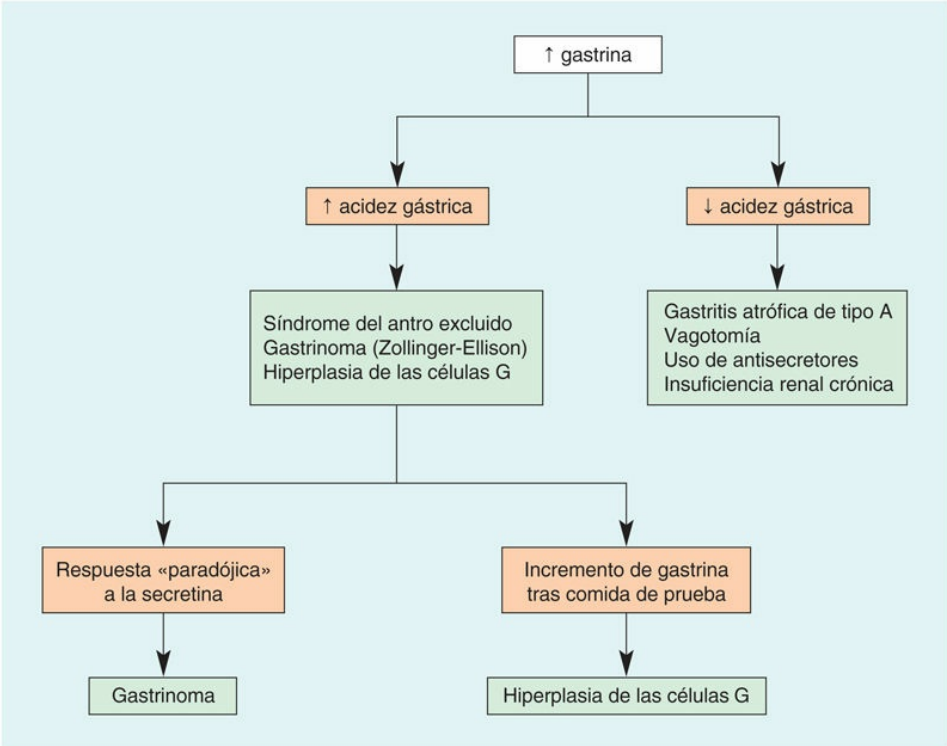


FIGURA 37-4 Tipos y causas de hipergastrinemia.

Hipergastrinemia con hiperclorhidria

Aparece característicamente en las situaciones ya descritas en el apartado anterior, de tal forma que el aumento de la gastrina es el responsable de la hiperproducción de ácido clorhídrico.

En este contexto, algunas pruebas que miden la modificación de la gastrina sérica en respuesta a secretina o a una comida de prueba permiten distinguir entre el gastrinoma y la hiperplasia de las células G antrales. Así, en el gastrinoma, la administración de secretina induce un incremento «paradójico» de la concentración de gastrina, mientras que no se ve afectada por la comida de prueba, lo cual indica su funcionamiento autónomo. Realmente, en este contexto predomina el efecto directo estimulante de la secretina sobre el efecto indirecto inhibidor. Por el contrario, en la hiperplasia de las células G antrales, la administración de secretina disminuye la gastrinemia, la cual aumenta tras la comida de prueba.

Hipergastrinemia con hipoclorhidria

Esta situación aparece cuando las células G antrales no son inhibidas por la acidez gástrica normal. Las causas más frecuentes son las gastritis atróficas de tipo A, la vagotomía y el tratamiento con fármacos que anulan la secreción de ácido clorhídrico. También aparece esta situación en los pacientes con insuficiencia renal, en los que la hipergastrinemia es atribuible a un defecto de la degradación de la gastrina por el riñón.

Hiposecreción gástrica

Se caracteriza por la disminución de la producción de ácido clorhídrico y factor intrínseco por las células parietales gástricas.

Mecanismos y causas

Existen tres mecanismos principales por los que puede disminuir la secreción gástrica.

Alteración global de la mucosa gástrica

Aparece en varias circunstancias:

- **Resección quirúrgica del *fundus* y/o el cuerpo del estómago.** Lógicamente, elimina un gran número de células productoras de ácido.
- **Gastritis atrófica de tipo A.** Se caracteriza por la destrucción autoinmune de las células parietales mediada por autoanticuerpos (dirigidos frente a la bomba H^+-K^+-ATPasa) y por linfocitos estimulados.

La gastritis atrófica de tipo B, localizada en el antro e inducida por el reflujo duodenogástrico, no cursa con hipoclorhidria

- **Infección por *H. pylori*.** Esta bacteria puede dar lugar, además de a la hiperproducción de ácido clorhídrico descrita previamente, a una hipoclorhidria cuando afecta al cuerpo y al *fundus* gástrico.

Los mecanismos por los que *H. pylori* altera la producción de ácido clorhídrico son múltiples: *a)* desactivación directa por sustancias liberadas por el microorganismo (amonio, ureasa, citotoxinas); *b)* atracción de células inflamatorias que liberan citocinas inhibidoras, y *c)* modificación de la liberación de gastrina y somatostatina.

En la infección por *H. pylori* asociada a hipoclorhidria, la concentración de gastrina dependerá del grado de inflamación antral concomitante. De este modo, si existe inflamación antral importante, habrá hipogastrinemia, mientras que, si el antro es normal, responderá a la hipoclorhidria con aumento de liberación de gastrina.

- **Estados carenciales.** La reducción de la función secretora debe ser la consecuencia de la atrofia de la mucosa por la deficiencia de proteínas y de otros nutrientes.
- **Insuficiencia renal.** Por razones no totalmente aclaradas, en la insuficiencia renal aparece hipoclorhidria.

Ausencia de estímulos específicos

Es el mecanismo por el que la vagotomía da lugar a hipoclorhidria.

Presencia de factores inhibidores

Tiene lugar cuando se utilizan fármacos antisecretores y en los raros tumores productores de VIP (que inhibe la secreción gástrica, estimulando la secreción intestinal).

Consecuencias

La falta de ácido clorhídrico y de pepsina no modifica de forma importante la digestión proteica, ya que las enzimas pancreáticas suplen esta función. Sin embargo, la hiposecreción se asocia con tres tipos de consecuencias negativas: *a)* un aumento de las infecciones adquiridas por vía oral, ya que el ácido clorhídrico es un importante factor defensivo; *b)* una alteración en la absorción del hierro al no producirse su conversión de ferroso a férrico (v. cap. 67), y *c)* una alteración de la absorción de la vitamina B_{12} al disminuir la producción de factor intrínseco, lo que da lugar a una anemia megaloblástica (v. cap. 52).

La ausencia total de ácido clorhídrico tiene un aspecto positivo: protege del desarrollo de úlceras pépticas, ya que, en palabras de Schwartz, «sin ácido

clorhídrico no hay úlcera».

No obstante, esta afirmación no debe confundir al lector, ya que en las úlceras de tipo I, asociadas a infección por *H. pylori,* habitualmente existe hipoclorhidria (aunque nunca aclorhidria).

Exámenes complementarios

Las pruebas más importantes para el estudio de la hiposecreción gástrica son la medida de la secreción de ácido clorhídrico y la medida de factor intrínseco.

Trastornos de la secreción intestinal

Los dos síndromes característicos son la hipersecreción y la hiposecreción intestinales.

Hipersecreción intestinal

La hipersecreción intestinal tiene lugar en tres tipos de *mecanismos: a)* en los síndromes obstructivos (estenosis intestinal, íleo) por la irritación de la mucosa ejercida por el contenido del intestino acumulado delante del obstáculo; *b)* por secretagogos exógenos (p. ej., bacterianos como la enterotoxina de *Vibrio cholerae*), y *c)* por secretagogos endógenos (p. ej., VIP). Las *consecuencias* de la hipersecreción intestinal son diferentes según sea la velocidad del tránsito intestinal. Si el tránsito es normal, la consecuencia será una diarrea (específicamente, una diarrea secretora) (v. cap. 38). Por el contrario, si el tránsito se encuentra detenido (estenosis intestinal, íleo), se producirá una depleción hidrosalina, ya que el agua y los electrólitos proceden del espacio intravascular.

Hiposecreción intestinal

En un sentido muy amplio, el único caso de hiposecreción intestinal es el de la fibrosis quística del páncreas, en el que existe una deficiencia genética del CFTR, de tal forma que se segrega una menor cantidad de agua a las secreciones (digestivas, pero también de otros órganos como el pulmón o las gónadas) y, lógicamente, aumenta la densidad de las mismas; de este modo se obstruyen los conductos glandulares.

Autoevaluación

Preguntas

1. Las histatinas son sintetizadas por:
    a) Estómago
    b) Duodeno

c) Yeyuno
d) Íleon
e) Ninguno de los anteriores

2. El papel de los receptores cubam en el metabolismo de la vitamina B_{12} es:
   a) Liberación de la vitamina en el estómago
   b) Transporte de la vitamina del estómago al duodeno
   c) Transporte de la vitamina del duodeno al íleon
   d) Captación del complejo factor intrínseco-vitamina B_{12}
   e) Ninguno de los anteriores
3. ¿Cuál de los siguientes órganos digestivos es el responsable de la menor cantidad de secreción diaria?
   a) Glándulas salivales
   b) Estómago
   c) Intestino delgado
   d) Páncreas
   e) Vía biliar
4. La principal función de la amilasa salival es:
   a) Transporte de vitaminas
   b) Digestión de principios inmediatos
   c) Acción antimicrobiana
   d) Todas las anteriores
   e) Ninguna de las anteriores
5. Con respecto a la hiposialia:
   a) Puede deberse a vómitos de repetición
   b) Se asocia a infecciones secundarias a maceración mucosa
   c) Se asocia a un aumento de caries dentales
   d) Todas las anteriores son correctas
   e) Ninguna de las anteriores es correcta
6. Aumenta la producción de ácido clorhídrico mediante la unión a receptores CCK-2 y la estimulación de las células enterocromafines:
   a) Gastrina
   b) Somatostatina
   c) Acetilcolina
   d) Histamina
   e) Calcio
7. No se asocia a hiperproducción de gastrina:
   a) Distensión antral
   b) Producción de somatostatina
   c) Hiperplasia o neoplasia de las células G
   d) Elevación del pH en la región antral
   e) Hipercalcemia
8. La disminución de la secreción de las células parietales se asocia a:
   a) Hipergastrinemia
   b) Disminución de pepsinógenos

c) Alteración del metabolismo de la vitamina B_{12}
d) Todas las anteriores
e) Ninguna de las anteriores

9. En la úlcera de Curling, el principal mediador implicado es:
a) Gastrina
b) Secretina
c) Acetilcolina
d) Histamina
e) Calcio

10. No es una causa de hipersecreción intestinal:
a) Estenosis intestinal
b) Íleo
c) Toxinas bacterianas
d) VIP
e) Fibrosis quística

Respuestas

1. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: las histatinas son una familia de proteínas con acción antifúngica sintetizadas por las glándulas salivales.

2. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: el complejo vitamina B_{12}-factor intrínseco llega al íleon terminal, donde es captado por receptores específicos, esto es, cubam (cubilina asociada a *amnion-less*), y es endocitado.

3. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: el tubo digestivo segrega diariamente 7 L de líquido de dos formas diferentes: 1) directamente desde la pared (2,5 L en el estómago, 1 L en el intestino delgado), y 2) por las glándulas anejas (1,5 L en las glándulas salivales, 1,5 L en el páncreas y 0,5 L de bilis).

4. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: la saliva vertida a la cavidad oral es un líquido alcalino, hipotónico, que contiene sustancias defensivas (IgA, lisozima, histatina 5 [con actividad antifúngica]) y enzimas digestivas (amilasa salival).

5. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: la disminución de la producción de saliva ocasiona xerostomía (es decir, sequedad de boca), de la que se derivan: 1) alteraciones del sentido del gusto; 2) desarrollo de caries dentales e infecciones de la cavidad oral al disminuir los elementos defensivos, y 3) disfagia y aparición de pirosis.

6. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: los tres principales estímulos para la liberación de ácido clorhídrico son la histamina, la acetilcolina y la gastrina. Los efectos de la gastrina al unirse a los receptores CCK-2 y los de la acetilcolina tras la interacción con los receptores muscarínicos M3 están mediados a través de un aumento de Ca^{2+}. Los principales factores inhibidores de la secreción de ácido clorhídrico son las prostaglandinas, la somatostatina, la secretina y el péptido YY.

7. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: el aumento de la producción de gastrina y, por lo tanto, de su concentración sanguínea aparece en dos tipos de circunstancias que pueden ser diferenciadas por la medida de la acidez gástrica. A su vez, el aumento de la producción de gastrina puede ser secundario (por falta de inhibición ácida), como sucede en el síndrome del antro excluido, o primario (hiperproducción de gastrina), característico del síndrome de Zollinger-Ellison y de la hiperplasia de las células G.

8. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: la MAO es la medida total de la secreción de ácido clorhídrico durante 1 h tras estimulación, mientras que la PAO se calcula midiendo la secreción de ácido en los dos períodos consecutivos más elevados y multiplicándola por 2. Ambas reflejan la masa de células parietales, aunque la PAO es una medida más fiable. Valores de estas magnitudes inferiores a 10 mEq/L indican hiposecreción. Por ello, se asocia a disminución de pepsinógenos y de factor intrínseco, así como a un aumento reactivo de gastrina.

9. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: el aumento de la liberación de acetilcolina puede ser reflejo, como el que tiene lugar en la estenosis pilórica, o consecuencia de una hiperestimulación vagal en pacientes con traumatismo, sometidos a cirugía del sistema nervioso central (úlcera de Cushing) o en situación de estrés

agudo (úlcera de Curling).

10. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: la hipersecreción intestinal tiene lugar en tres tipos de mecanismos: 1) en los síndromes obstructivos (estenosis intestinal, íleo) por la irritación de la mucosa ejercida por el contenido del intestino acumulado delante del obstáculo; 2) por secretagogos exógenos (p. ej., bacterianos como la enterotoxina del *Vibrio cholerae*), y 3) por secretagogos endógenos (p. ej., VIP).

CAPÍTULO 38

Fisiopatología de la digestión y la absorción del tubo digestivo. Síndrome diarreico

En este capítulo estudiaremos las principales alteraciones de la digestión y la absorción del tubo digestivo. Posteriormente nos referiremos al síndrome diarreico, que puede deberse a una alteración de cualquiera de las funciones del aparato digestivo (motilidad, secreción, digestión y absorción). Finalizaremos este capítulo con una breve mención del síndrome de gastroenteropatía proteinorreica.

Recuerdo fisiológico

Digestión

La digestión consiste en la escisión de los principios inmediatos de los alimentos en sus componentes elementales, de tal forma que sean aptos para ser absorbidos. Este proceso comienza en la boca con la saliva y continúa en el estómago con el jugo gástrico. En general, se asume que estas primeras fases tienen escaso interés fisiopatológico, ya que su fracaso puede ser compensado por las secreciones intestinales y las glándulas anexas. En los siguientes apartados recordaremos la digestión de glúcidos, lípidos y proteínas.

Digestión de glúcidos

En Occidente, la mayor parte de la dieta está formada por glúcidos, que se dividen en dos tipos: absorbibles y no absorbibles; estos últimos se denominan fibra digestiva.

Los principales glúcidos absorbibles son, en orden descendente, el almidón (50%), la sacarosa (30%), la lactosa (6%) y la maltosa (2%). La digestión de los glúcidos se inicia en la boca con la *amilasa salival* y, posteriormente, la *amilasa pancreática* hidroliza los enlaces α1-4 del almidón y el glucógeno en la luz intestinal (v. fig. e38-1). Las α-dextrinasas finalizan la digestión destruyendo los enlaces α1-6. Posteriormente, la acción de las disacaridasas, localizadas en el borde «en cepillo» intestinal, completa la digestión. Así, la *maltasa,* actuando sobre la maltosa o la maltotriosa, da lugar a moléculas de glucosa; la *lactasa* hidroliza la lactosa en glucosa y galactosa, mientras que la *sacarasa-isomaltasa* cataliza la fragmentación de la sacarosa en glucosa y fructosa. De esta forma, los glúcidos se absorben en forma de monosacáridos. Tiene interés señalar que la lactasa no se expresa en la mucosa intestinal más allá del período posnatal, excepto en caucásicos.

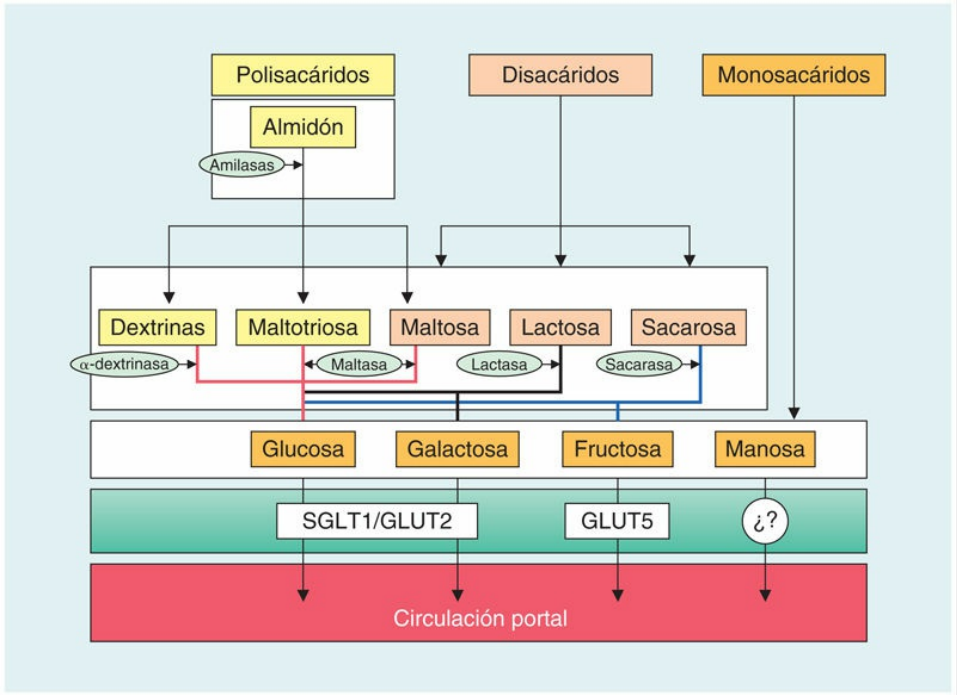


FIGURA E38-1 Digestión y absorción de glúcidos.

La fibra de la dieta está formada por tres tipos de componentes: *a)* polisacáridos no relacionados con el almidón (celulosa, hemicelulosa y pectinas); *b)* almidones resistentes a la degradación, y *c)* fructo- y galactooligosacáridos. Las principales funciones de la fibra de la dieta son el incremento del volumen que accede al colon, la disminución de la absorción de lípidos y la promoción de una flora bacteriana intestinal adecuada. Además, es metabolizada por las bacterias colónicas sintetizando ácidos grasos de cadena corta (AGCC). Los principales son los ácidos butírico, acético y propiónico. El ácido butírico es consumido por los colonocitos, mientras que el ácido acético y el propiónico son absorbidos y utilizados para la gluconeogénesis o síntesis lipídica.

Digestión de proteínas

La digestión de las proteínas se inicia en el estómago por la acción de la *pepsina,* enzima liberada por las células principales como pepsinógeno y convertida en enzima activa por el ácido clorhídrico (v. fig. e38-2). La pepsina es una endopeptidasa (es decir, hidroliza enlaces situados en el interior de la molécula) que actúa sobre enlaces peptídicos formados por aminoácidos aromáticos. La pepsina es desactivada en el medio alcalino del duodeno, momento en el que actúan las proteasas pancreáticas.

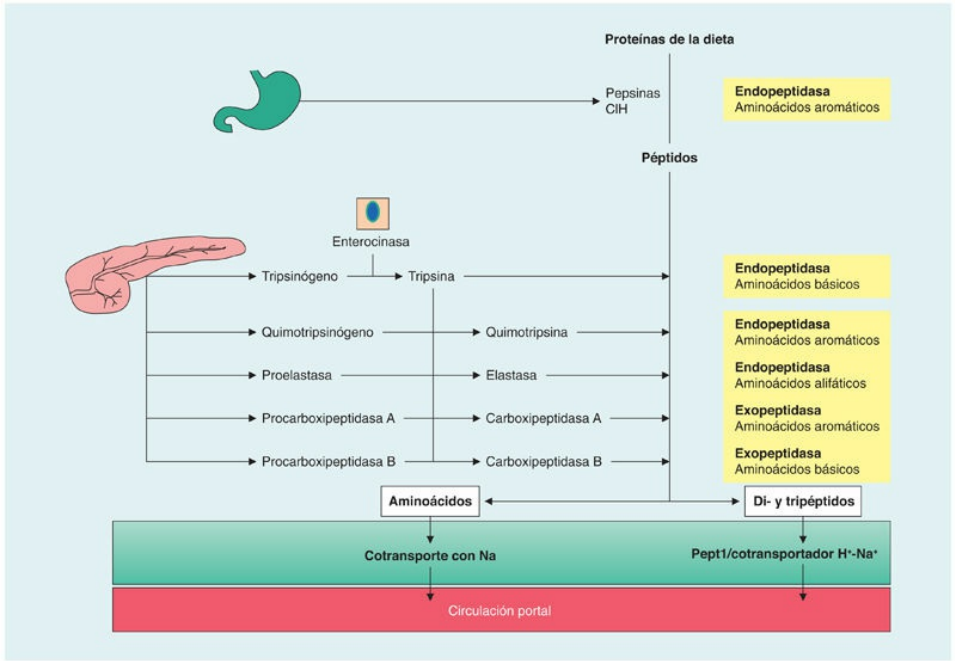


FIGURA E38-2 Digestión y absorción de proteínas.

Las principales proteasas pancreáticas se liberan como proenzimas y son activadas en la luz del duodeno. El tripsinógeno es activado por la enterocinasa de la mucosa duodenal y da lugar a la *tripsina.* Esta ejerce dos tipos de acciones: *a)* activa el resto de proenzimas, convirtiendo quimotripsinógeno en quimotripsina, proelastasa en elastasa, y generando carboxipeptidasas a partir de procarboxipeptidasas A y B, y *b)* escinde los enlaces peptídicos en los que participan aminoácidos básicos. La *quimotripsina* posee selectividad sobre los enlaces peptídicos en los que participa un aminoácido aromático, y la *elastasa,* sobre los enlaces formados por aminoácidos alifáticos. Estas tres enzimas son endopeptidasas y su acción se completa con las *carboxipeptidasas* que actúan sobre enlaces peptídicos en el extremo carboxiterminal. La carboxipeptidasa A libera aminoácidos aromáticos y alifáticos, mientras que la carboxipeptidasa B libera aminoácidos básicos.

Los oligopéptidos liberados por las enzimas gástricas y pancreáticas son degradados a aminoácidos, dipéptidos y tripéptidos por enzimas localizadas en el borde de las microvellosidades intestinales.

Digestión de lípidos

Los principales lípidos de la dieta son los triacilglicéridos (denominación más correcta que la habitual de triglicéridos), algunos fosfolípidos (lisolecitina) y ésteres de colesterol. Aunque la digestión de las grasas comienza en la boca (con la lipasa sublingual) y continúa en el estómago, la mayor parte de este proceso tiene lugar en el intestino delgado.

En el intestino delgado, las sales biliares forman micelas con los triacilglicéridos, los fosfolípidos y el colesterol (fig. 38-1). La *fosfolipasa* A_2,

liberada por el páncreas, en presencia de calcio y sales biliares transforma la lecitina en lisolecitina y ácidos grasos. La actuación de la fosfolipasa A_2 promueve la unión a la micela de la *colipasa* (también segregada por el páncreas), que facilita la unión y la actividad de la lipasa pancreática. La *lipasa* hidroliza los triacilglicéridos a 2-monoacilglicéridos y ácidos grasos. Finalmente, la *colesterol esterasa* hidroliza los ésteres de colesterol a colesterol libre. En la figura 38-1 se representan gráficamente las fases principales de la digestión intestinal de lípidos.

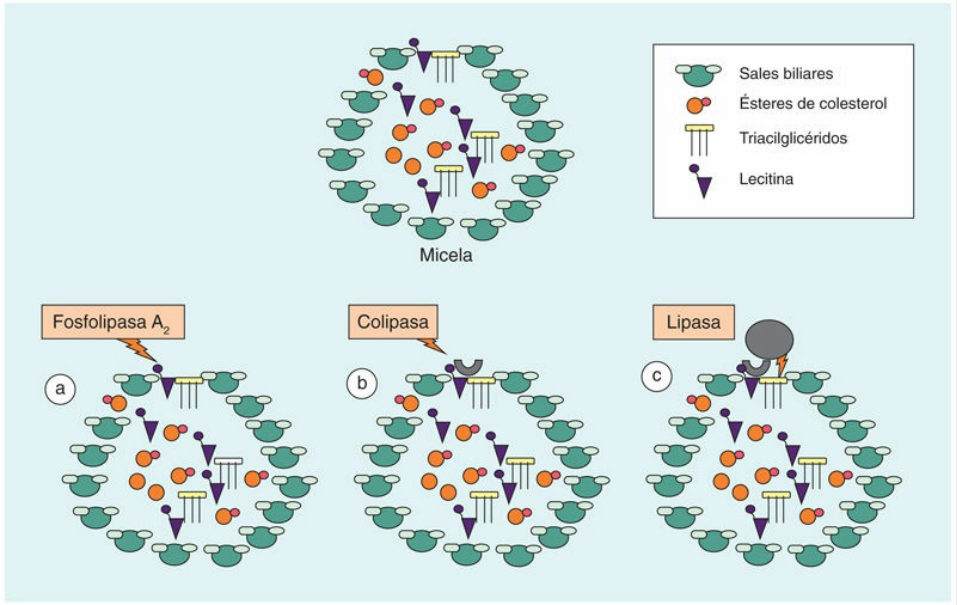


FIGURA 38-1 Digestión de lípidos.

Absorción

En este apartado revisaremos inicialmente los mecanismos de absorción del tubo digestivo, la localización concreta de la absorción de los principios inmediatos, el destino de las sustancias absorbidas y los mecanismos de absorción específicos.

Mecanismos generales de absorción

Existen dos vías principales de absorción intestinal: *a) transcelular,* es decir, atravesando los enterocitos, y *b) paracelular,* que tiene lugar a través de los espacios intercelulares. Según sea la necesidad de energía, la absorción puede ser activa o pasiva. La absorción activa, que requiere energía, siempre es transcelular, mientras que la absorción pasiva puede ser transcelular o paracelular.

La absorción transcelular de componentes no lipídicos necesita tres tipos de

proteínas especializadas: canales, transportadores y bombas (v. fig. e38-3).

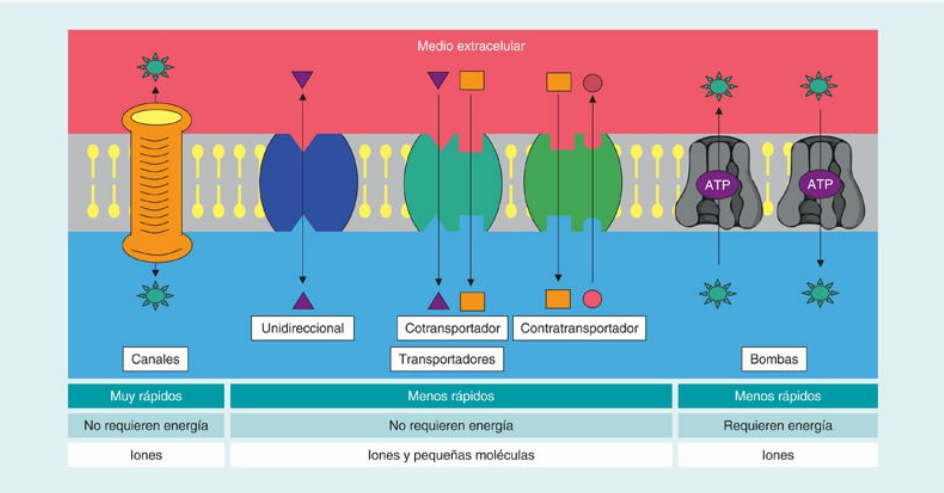


FIGURA E38-3 Canales, transportadores y bombas.

Lugar de absorción de los diferentes compuestos

En el duodeno y el yeyuno proximal se produce la absorción de hierro, calcio, lípidos (incluidas las vitaminas liposolubles) y se inicia la absorción de glúcidos y aminoácidos (v. tabla e38-1). En porciones posteriores del yeyuno finaliza la absorción de glúcidos y aminoácidos y se produce la absorción de ácido fólico y fosfato. En el íleon se produce la absorción de la vitamina B_{12} y de las sales biliares. En el colon finaliza la absorción de agua y electrólitos.

Tabla e38-1

Absorción intestinal

Sustancia	Localización	Mecanismo	Destino
Glúcidos	Duodeno Yeyuno	Cotransporte con sodio	Circulación portal
Aminoácidos	Duodeno Yeyuno	Cotransporte con sodio	Circulación portal
Lípidos y vitaminas liposolubles	Duodeno	Micelas	Vía linfática Circulación portal
Hierro	Duodeno	Complejo	Circulación portal
Calcio	Duodeno	Vitamina D-dependiente	Circulación portal
Ácido fólico	Yeyuno	Recirculación	Circulación portal
Vitamina B_{12}	Íleon terminal	Complejo	Circulación portal
Sales biliares	Íleon terminal	Simple	Circulación portal

Destino de las sustancias absorbidas

Los productos absorbidos acceden a la circulación general de dos formas principales. La mayor parte son liberados a la circulación portal y llegan al hígado. Como excepción, la mayor parte de los lípidos (excepto los triacilglicéridos de cadena media) y las vitaminas liposolubles se vierten a los conductos linfáticos y acceden a la circulación sanguínea a través del conducto linfático.

Mecanismos de absorción específicos

Son diferentes para cada tipo de compuestos, como indicaremos a continuación:

Monosacáridos. La absorción de glucosa y galactosa tiene lugar a través de un cotransportador ligado al sodio (SGLUT1) asociado al transportador de glucosa GLUT2, mientras que la fructosa atraviesa la membrana apical mediante difusión facilitada (GLUT5) (v. fig. e38-1). Los mecanismos de absorción de manosa son poco conocidos.

Aminoácidos y oligopéptidos. Los aminoácidos penetran en los enterocitos a través de cotransportadores específicos ligados al sodio. Se han descrito un gran número de cotransportadores incluidos principalmente en las familias SLC6, SLC3 y SCL36 (v. fig. e38-2). También pueden absorberse directamente los dipéptidos y los tripéptidos a través del receptor Pept1 asociado al cotransportador H^+-Na^+. Estos péptidos son hidrolizados en el enterocito, en cuyo interior generan aminoácidos libres.

Lípidos y vitaminas liposolubles. Son incorporados a las micelas con las sales biliares. La forma básica de absorción es pasiva; cuando las micelas establecen contacto con los enterocitos, difunden pasivamente a través de su pared y en su interior son utilizados para constituir quilomicrones, que son vertidos a los vasos linfáticos (v. cap. 64) (v. fig. e38-4). Como hemos indicado previamente, los ácidos grasos de cadena media y los de cadena corta penetran en la circulación portal. Sin embargo, existen algunos mecanismos asociados. Así, los ácidos grasos de cadena larga pueden ser incorporados por difusión facilitada a través de la molécula CD36. Por otro lado, el colesterol puede ser captado directamente a través del receptor NPC1L1 *(Niemann-Pick C1-Like 1 protein),* utilizado por el enterocito, empleado en la síntesis de quilomicrones o vertido de nuevo a la luz intestinal a través del complejo ABCG5/ABCG8 *(ATP binding cassette).* Este último complejo es el responsable de impedir la absorción de esteroles vegetales al eliminarlos al intestino.

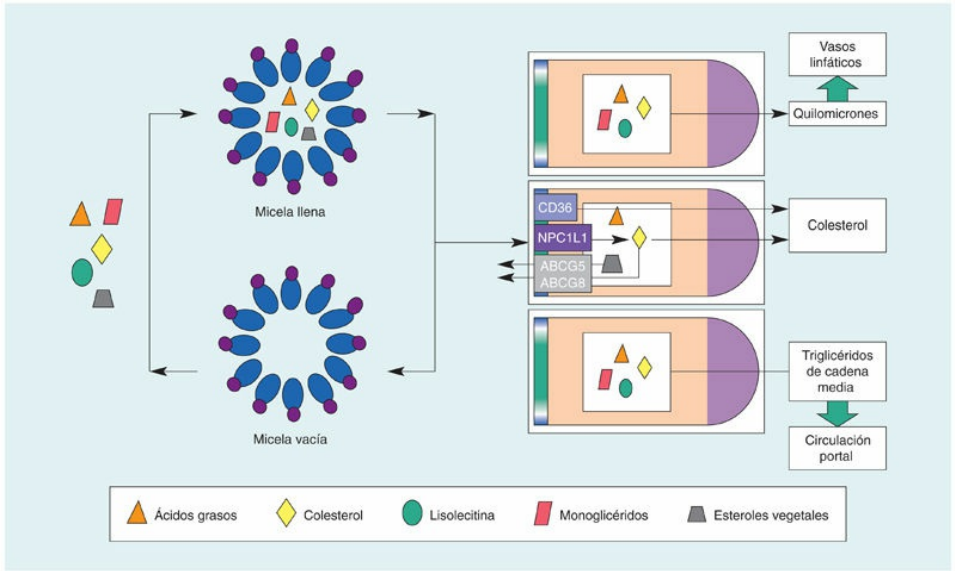


FIGURA E38-4 Absorción de lípidos.

Sodio. Es absorbido de tres formas diferentes. Por un lado, penetra asociado con la glucosa o con los aminoácidos a través de los cotransportadores mencionados. En segundo lugar, sodio y cloro se intercambian mediante contratransportadores con hidrogeniones o bicarbonato, en diferentes porciones del tubo digestivo (v. cap. 37), manteniendo la electroneutralidad. Finalmente, existe una absorción de sodio a través de canales epiteliales, que tiene lugar en el colon.

Potasio. Es absorbido de forma activa, en intercambio con hidrogeniones, a través de la mucosa colónica, y su secreción está regulada por la aldosterona.

Calcio. Su absorción es principalmente activa, gracias a dos proteínas TRPV5 y TRPV6 *(transient receptor potential vanilloid 5/6)* que son sintetizadas bajo la influencia del $1,25(OH)_2D$ (forma activa de la vitamina D) (v. cap. 62). Una pequeña proporción del calcio absorbido lo hace de forma pasiva (v. cap. 62).

Fósforo. La mayor parte del fósforo es absorbido por vía paracelular de forma pasiva. Además, existe un mecanismo activo mediado por el cotransportador Na-Pi2b, regulado positivamente por vitamina D activa y negativamente por el FGF-23 (v. cap. 62).

Hierro. Es absorbido en el duodeno y el comienzo del yeyuno mediante un proceso que, dentro de ciertos límites, adapta la cantidad absorbida a las necesidades del organismo (v. cap. 67).

Vitamina B_{12}. Los aspectos básicos del manejo digestivo de la vitamina B_{12} hasta su absorción en el íleon distal ya han sido descritos en el capítulo 37. En el interior de los enterocitos esta vitamina se libera a la sangre y se une a la transcobalamina II (la forma fisiológicamente activa) o a las haptocorrinas séricas (moléculas conocidas previamente como transcobalaminas I y III).

Ácido fólico. El ácido fólico está distribuido de forma amplia en los alimentos (frutas, verduras, cereales) a modo de poliglutamatos, que deben ser desconjugados en el intestino antes de ser absorbidos. La absorción tiene

lugar en el yeyuno, acceden al hígado y posteriormente presentan circulación enterohepática. La importancia de esta circulación enterohepática se pone de manifiesto por la aparición de deficiencia de folatos en pocas horas si se realiza un drenaje externo, mientras que la disminución brusca de la ingesta ocasiona una deficiencia de folatos al cabo de 3 semanas. Las bacterias intestinales también pueden producir folatos, sobre todo en presencia de sobrecrecimiento.

Exploración

Digestión

Existen varias pruebas que miden de forma directa o indirecta la digestión en diferentes partes del tubo digestivo. Como algunas de las pruebas permiten evaluar no solo la digestión, sino también la absorción, serán señaladas más adelante. Se omitirán pruebas clásicas que no se utilizan en la actualidad por diversas razones (poca sensibilidad o especificidad, problemas técnicos, etc.). Las pruebas que miden la digestión de los principios inmediatos pueden ser clasificadas en varios grupos.

Digestión de glúcidos

Las dos pruebas principales son la detección de hidrógeno en el aire espirado y la prueba de la gaxilosa. En condiciones normales no se produce hidrógeno en el tubo digestivo, ni durante el ayuno ni tras la ingestión de glúcidos, siempre que sean absorbidos en su totalidad. En presencia de una deficiencia de lactasa, este disacárido no es absorbido, accede al colon y en esta región es metabolizado por las bacterias; entonces se genera hidrógeno que pasa a la sangre y es eliminado por el pulmón, por lo que aparece en el aire espirado. También aumenta el hidrógeno en el aire espirado en presencia de sobrecrecimiento bacteriano (v. más adelante), ya que las bacterias degradan los glúcidos de la dieta y generan hidrógeno.

Una prueba más sencilla para el diagnóstico de deficiencia de lactasa es la prueba de la gaxilosa. Consiste en la administración por vía oral de esta molécula, constituida por galactosa y xilosa. En condiciones normales es hidrolizada por la lactasa y la xilosa absorbida por el epitelio intestinal y eliminada por la orina. En la deficiencia de esta disacaridasa se detectan valores infranormales en orina.

Digestión de proteínas

Las principales pruebas de digestión de proteínas son las que miden la secreción exocrina pancreática. Las pruebas indirectas orales (N-benzoil-L-tirosil-*p*-aminobenzoico [NBT-PABA] y Pancreolauryl®) se basan en la capacidad de hidrólisis de las enzimas pancreáticas, aunque no se utilizan en la actualidad. La principal prueba indirecta es la medida de enzimas pancreáticas fecales (quimotripsina y, sobre todo, elastasa), que estarán disminuidas en la insuficiencia pancreática exocrina. Las dos pruebas directas principales son la prueba de la secretina-colecistocinina (CCK) y la prueba de Lundh. Ambas son técnicas invasivas que requieren la intubación

para la recogida de líquido duodenal, en el que se miden la actividad enzimática (principalmente, tripsina) y el contenido de bicarbonato. En la prueba de Lundh (más farragosa técnicamente) el estímulo para la secreción pancreática es una comida de prueba, mientras que en la prueba de la secretina-CCK se administran directamente estas hormonas por vía intravenosa. Ambas pruebas son muy específicas (aunque una lesión duodenal puede alterar la liberación hormonal), pero poco sensibles, ya que la reserva funcional del páncreas es elevada, y además resultan incómodas para el paciente.

Digestión de lípidos

La única prueba, además indirecta, que evalúa de forma exclusiva la digestión de lípidos es el *test del aliento* tras la administración de *glicina-colato carbono 14 (^{14}C).* Consiste en la administración por vía oral de una dosis de esta sal biliar marcada, para posteriormente medir el CO_2 radiactivo eliminado en el aliento. Esta prueba se altera en dos circunstancias: *a)* en el sobrecrecimiento bacteriano, ya que las bacterias desconjugan las sales biliares y generan CO_2, y *b)* en los trastornos del íleon distal, en los que se altera la absorción de las sales biliares, por lo que estas acceden al colon siendo desconjugadas por las bacterias y generando CO_2. El empleo de la capacidad de retención de ^{75}selenio-ácido homotaurocólico (^{75}Se-HCAT) ha sustituido a la anterior por su menor complejidad e irradiación.

Absorción

Existen dos grupos de pruebas para explorar la absorción intestinal. Unas se basan en la determinación en las heces de productos que no han sido absorbidos, y las otras consisten en la medida en sangre, orina o aire espirado de sustancias que han atravesado la barrera intestinal y, por lo tanto, han pasado al medio interno y pueden ser eliminadas por estas vías.

Pruebas que miden la absorción intestinal globalmente

El método clásico es la *prueba de la D-xilosa,* que consiste en administrar una dosis de esta pentosa y medir al cabo de 1 h su concentración en la sangre, así como la cantidad eliminada en la orina emitida en las 5 h siguientes. La D-xilosa es un monosacárido que no es metabolizado por el ser humano. Como su absorción depende directamente de la integridad anatómica de la mucosa intestinal, la medida en diferentes líquidos biológicos aportará datos de interés. De este modo, si la mucosa es normal, se detectará esta sustancia en la sangre y se eliminará por la orina; por el contrario, si la absorción es insuficiente, la eliminación urinaria estará reducida. Debemos señalar que,

en presencia de sobrecrecimiento bacteriano, este azúcar es consumido por los microorganismos, por lo que la D-xilosa no aparecerá ni en la sangre ni en la orina, aunque la mucosa sea normal.

Una prueba más reciente es la determinación sérica de *citrulina,* que es el producto final del metabolismo de la glutamina. Prácticamente toda la citrulina es producida por los enterocitos, por lo que su medida refleja la «masa de mucosa intestinal activa». Tras su liberación en el plasma, es transformada en argirina por el riñón.

Pruebas que miden la digestión y la absorción de forma conjunta

Examen de heces. Permite sugerir o constatar la existencia de una digestión o una absorción insuficientes de los principios inmediatos (v. cap. 35).

Prueba de la trioleína-^{14}C. Consiste en la administración por vía oral de un triacilglicérido (trioleína) en el que los átomos de carbono del glicerol son isótopos. Si la digestión de los triacilglicéridos es normal, el ^{14}C procedente del catabolismo del glicerol se detectará en el CO_2 del aire espirado. Una disminución de la eliminación de CO_2 radiactivo traducirá una disminución de la digestión o de la absorción de triacilglicéridos.

Biopsia intestinal. Puede realizarse mediante endoscopia (evaluando, por lo tanto, la localización exacta de la muestra) o de forma ciega (cápsula de Crosby). El estudio histopatológico e inmunohistoquímico de las muestras puede demostrar alteraciones de la superficie de absorción o alteraciones de las enzimas localizadas en el borde en cepillo.

Trastornos de la digestión y la absorción

Al estudiar los trastornos de la digestión y de la absorción nos vamos a referir en primer lugar al síndrome global de maldigestión-malabsorción, para indicar posteriormente una situación particular debido a su interés fisiopatológico: la deficiencia de lactasa.

Síndrome general de maldigestión-malabsorción

Se denomina *síndrome de malabsorción* al conjunto de síntomas y signos que derivan de la deficiencia de nutrientes, minerales y vitaminas por una mala asimilación de la ingesta. El defecto puede radicar inicialmente en la digestión (maldigestión), con lo que se altera de forma secundaria la absorción, o en la absorción intestinal (malabsorción propiamente dicha).

Aunque en la mayor parte de los síndromes de maldigestión-malabsorción aparecen *diarrea crónica* (> 2 semanas de duración) y *esteatorrea* (pérdida excesiva de grasa en las heces), el dato fundamental en el síndrome de malabsorción es la falta de incorporación de los nutrientes de la dieta, por lo que en sus fases iniciales puede manifestarse sin diarrea ni esteatorrea.

Mecanismos y causas

Estudiaremos de forma separada los correspondientes a la maldigestión y los correspondientes a la malabsorción primaria.

Maldigestión

Los defectos de esta fase pueden corresponder a: *a)* un defecto de origen gástrico; *b)* una deficiencia de las enzimas pancreáticas, o *c)* una disminución de sales biliares activas en la luz intestinal (esta deficiencia perturba, además, la absorción de las grasas, ya que las micelas vehiculan los productos de la lipólisis, el colesterol y las vitaminas liposolubles hasta la proximidad de los enterocitos).

Maldigestión de origen gástrico

Aparece característicamente en la *gastrectomía.*

Esta intervención quirúrgica consiste en la eliminación del antro, asociada a una parte o a todo el cuerpo gástrico, seguida de la anastomosis con el duodeno (Billroth I) o con un asa yeyunal (Billroth II).

Maldigestión de origen pancreático

Aparece en tres circunstancias diferentes: *a)* en la *insuficiencia pancreática*

exocrina primaria (p. ej., en la pancreatitis crónica; v. cap. 44); *b)* en la *insuficiencia pancreática exocrina secundaria,* donde la función pancreática es normal, pero fallan los estímulos para la síntesis de su secreción (como en la asincronía gastropancreática ya descrita o en la lesión de la mucosa duodenal, que no es capaz de segregar CCK y secretina), y *c)* en la *alteración de la actividad de las enzimas pancreáticas* en la luz por la hiperclorhidria (v. cap. 37).

Maldigestión por deficiencia de sales biliares activas en la luz intestinal

Esta situación puede tener lugar en varias circunstancias (fig. 38-2):

- **Disminución de la producción de las sales biliares.** Teniendo en cuenta que la producción de sales biliares tiene lugar en los hepatocitos, en la insuficiencia hepatocelular (v. cap. 42) disminuye la cantidad presente en la luz intestinal.
- **Colestasis.** La obstrucción del flujo biliar (v. cap. 41) impide el acceso de las sales biliares a la luz intestinal.
- **Desactivación de las sales biliares en la luz intestinal.** Esta situación tiene lugar en la hiperclorhidria, en la insuficiencia pancreática y en el sobrecrecimiento bacteriano.

En la *hiperclorhidria* y en la *insuficiencia pancreática exocrina,* el pH ácido resultante de ambas alteraciones es responsable tanto de la precipitación como de la pérdida de la capacidad funcional de las sales biliares.

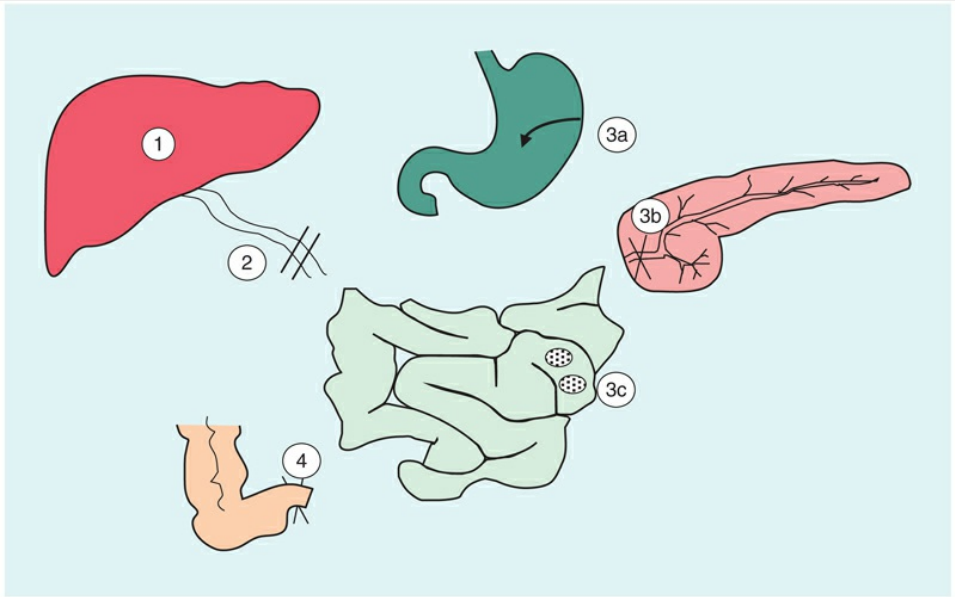


FIGURA 38-2 Causas de deficiencia de sales biliares activas en la luz intestinal. *1,* disminución de la producción de sales biliares; *2,* colestasis; *3,* inactivación de las sales biliares por *a)* hiperclorhidria; *b)* insuficiencia pancreática exocrina, o *c)* sobrecrecimiento bacteriano; *4,* alteración de la absorción en el íleon distal.

El *síndrome de sobrecrecimiento bacteriano* se debe al incremento en el

intestino delgado del número de bacterias gramnegativas y anaerobias en la luz intestinal, que afectan secundariamente y de forma focal a la mucosa. Esta situación aparece cuando se alteran los dos principales mecanismos que controlan el crecimiento bacteriano en el intestino delgado, que son la acidez gástrica y la motilidad intestinal. Por ello, las principales causas de sobrecrecimiento bacteriano son la hipoclorhidria, la hipomotilidad intestinal (p. ej., en la esclerodermia o la diabetes mellitus), las obstrucciones intestinales parciales (postinflamatorias o posquirúrgicas) y los divertículos.

Las consecuencias del sobrecrecimiento bacteriano dan lugar a un síndrome de malabsorción completo. Así, las bacterias presentes en la luz desconjugan las sales biliares, alterando profundamente la formación de micelas y, por consiguiente, la absorción de *lípidos* y *vitaminas liposolubles* (con excepción de la vitamina K, que es sintetizada por las bacterias), lo que da lugar a esteatorrea y datos de deficiencia vitamínica. Por otro lado, algunas bacterias catabolizan las disacaridasas del borde «en cepillo» (particularmente, la lactasa) e impiden la absorción de *glúcidos.* En tercer lugar, la absorción de proteínas se ve alterada por dos razones: *a)* el consumo de proteínas y aminoácidos por las bacterias, y *b)* la desactivación de la enterocinasa y, por lo tanto, de la cascada de activación de proteasas pancreáticas. Asimismo, las bacterias presentes en la luz intestinal consumen directamente vitamina B_{12} unida al factor intrínseco; por tanto, esta vitamina no accede en su forma absorbible al íleon distal; sin embargo, aumenta la concentración de ácido fólico de origen bacteriano. Finalmente, la afectación focal de la mucosa lleva a la pérdida de sangre y, por lo tanto, de hierro.

- **Alteración de la absorción de sales biliares en el íleon distal.** La resección quirúrgica del íleon distal o la inflamación de esta zona conducen a una malabsorción específica de sales biliares y de vitamina B_{12}. Además, las sales biliares que acceden al intestino grueso son desconjugadas y los ácidos biliares producidos estimulan la secreción de agua y electrólitos por el colon, dando lugar a diarrea.

Exceptuando la primera situación (insuficiencia hepatocelular), en el resto de los mecanismos las consecuencias de la disminución de sales biliares pueden ser minimizadas aumentando su síntesis hepática. No obstante, si se supera la capacidad máxima del hígado para sintetizar sales biliares, no se logra la compensación, por lo que se hacen evidentes tanto la maldigestión como la malabsorción de las grasas.

Malabsorción

Los mecanismos y las causas responsables son los que se exponen a continuación.

Disminución de la superficie absorbente

La causa más característica es la resección amplia del intestino delgado. La patogenia de la malabsorción en este caso es evidente.

Lesiones globales de la pared intestinal

La alteración de la mucosa puede aparecer en procesos inflamatorios de la mucosa intestinal, secundarios a bacterias (p. ej., la enfermedad de Whipple o el esprúe tropical), a parásitos (p. ej., *Giardia intestinalis*), a agentes físicos (enteritis por radiación) o a mecanismos autoinmunes (p. ej., la enfermedad celíaca).

La *enfermedad celíaca* es un proceso relativamente frecuente en el que coexisten dos tipos de factores, un factor exógeno (gluten y, específicamente, algunas de sus moléculas como la gliadina) y factores endógenos (una predisposición genética, siendo el dato más característico la expresión de HLA-DQ2 y HLA-DQ8) (v. fig. e38-5). En las circunstancias adecuadas, la gliadina penetra a través del epitelio intestinal y es desaminada por la enzima transglutaminasa. La gliadina desaminada asociada a los HLA descritos estimula la respuesta inmune por linfocitos CD4 y células NK. Los principales marcadores de esta enfermedad se indican en la figura e38-5.

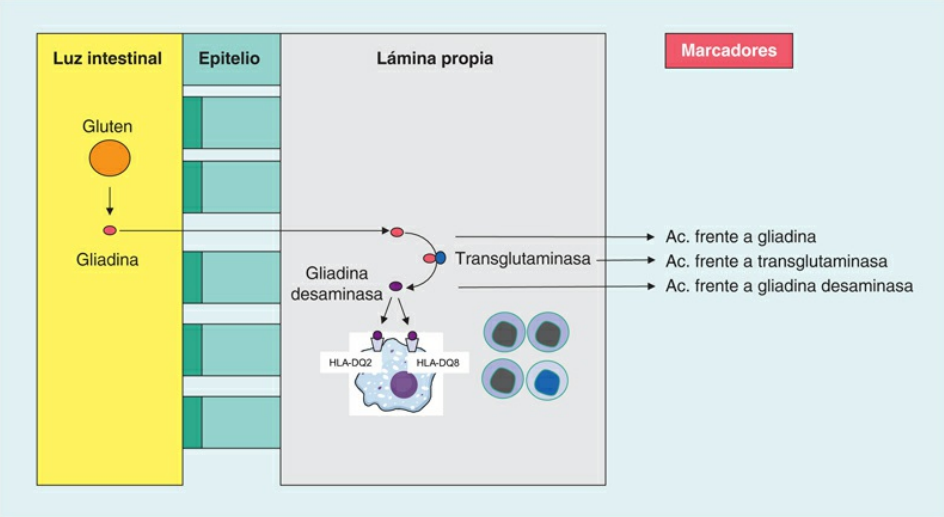


FIGURA E38-5 Patogenia general de la enfermedad celíaca.

En todos ellos se altera la superficie con capacidad absortiva y, aunque la mucosa intenta regenerarse, los enterocitos inmaduros son incapaces de conseguir la absorción total de los nutrientes.

Alteración de sistemas específicos con mucosa morfológicamente normal

Son alteraciones, hereditarias en la mayoría de los casos, de las enzimas implicadas en la digestión (p. ej., deficiencia de lactasa) o la absorción de principios inmediatos. Estas últimas alteraciones serán estudiadas en los

capítulos dedicados a la fisiopatología y patogenia general del metabolismo (v. parte 9).

Insuficiente aporte sanguíneo

Aparece, por ejemplo, en la insuficiencia cardíaca congestiva y en la aterosclerosis de las arterias mesentéricas. En esta circunstancia, la malabsorción ocurre al impedir la última fase de la absorción, es decir, el paso a la sangre de los productos de la digestión que han atravesado la barrera mucosa.

Obstrucción de los conductos linfáticos

Aparece en diferentes alteraciones, tanto congénitas (p. ej., linfangiectasia intestinal) como adquiridas (p. ej., linfomas, tuberculosis), de los vasos linfáticos. El mecanismo de producción de la malabsorción es similar al del aporte sanguíneo insuficiente.

Consecuencias y manifestaciones

Las consecuencias de la maldigestión y de la malabsorción son las mismas: *a)* presencia en la luz intestinal de los nutrientes no digeridos o de sus componentes no absorbidos, y *b)* desnutrición por el fracaso de la asimilación. A continuación, se exponen las manifestaciones mediante las que se expresan.

Presencia en la luz intestinal de los nutrientes mal digeridos o no absorbidos

La consecuencia fundamental es la diarrea y, de menor trascendencia, la hiperoxaluria (fig. 38-3).

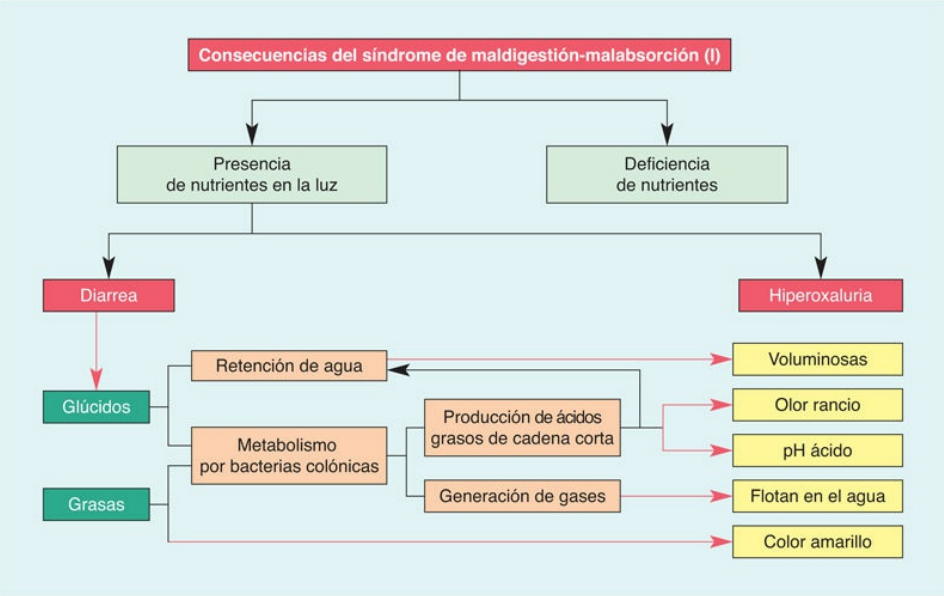


FIGURA 38-3 Consecuencias del síndrome de maldigestión-malabsorción intestinal (I).

La *diarrea* del síndrome de malabsorción posee varios datos característicos. Las heces son muy voluminosas, con aspecto graso, de color pálido amarillento y olor «rancio», y flotan en el agua. El gran volumen se explica por la coexistencia de mecanismos osmóticos y secretores. Así, la presencia de glúcidos no absorbidos retiene agua en la luz intestinal para mantener isoosmolar el contenido. Cuando estos glúcidos no absorbidos alcanzan el colon, son metabolizados por las bacterias y generan AGCC y diversos gases. Los ácidos grasos son responsables de varios datos: *a)* bajo pH de las heces; *b)* olor característico, y *c)* incremento de volumen al desencadenar un componente secretor de la diarrea, ya que atraen hacia la luz agua (por el aumento de la osmolalidad) y cationes (por su carácter aniónico). La producción de gas por las bacterias mediante el empleo de los glúcidos no absorbidos es responsable de que las heces floten en el agua. Finalmente, la malabsorción de las grasas aporta las características propias de la esteatorrea (color y aspecto), además de contribuir al aumento de volumen, ya que los ácidos grasos hidroxilados procedentes de la degradación por las bacterias de las grasas no absorbidas también estimulan la secreción en el colon.

La *hiperoxaluria* se produce mediante dos mecanismos. Por un lado, los ácidos grasos se combinan con el calcio intestinal para formar jabones, de tal forma que no queda calcio libre disponible para fijarse al oxalato e impedir que este sea absorbido. Por lo tanto, el oxalato accede al medio interno, es eliminado por el riñón y puede dar origen a cálculos en las vías urinarias (v. cap. 50). Por otro lado, los ácidos grasos hidroxilados «permeabilizarían» la mucosa colónica, lo cual facilitaría la absorción excesiva del oxalato.

Deficiencia de los nutrientes no asimilados

La malnutrición por deficiencia de principios inmediatos, minerales y vitaminas se expresa mediante varias manifestaciones clínicas y datos bioquímicos (fig. 38-4). Enumeraremos las más importantes, remitiendo a los capítulos del metabolismo (v. parte 9) y la sangre (v. parte 7) para su estudio más detallado.

Malabsorción de glúcidos. Puede dar lugar en ocasiones a hipoglucemia (v. cap. 63).

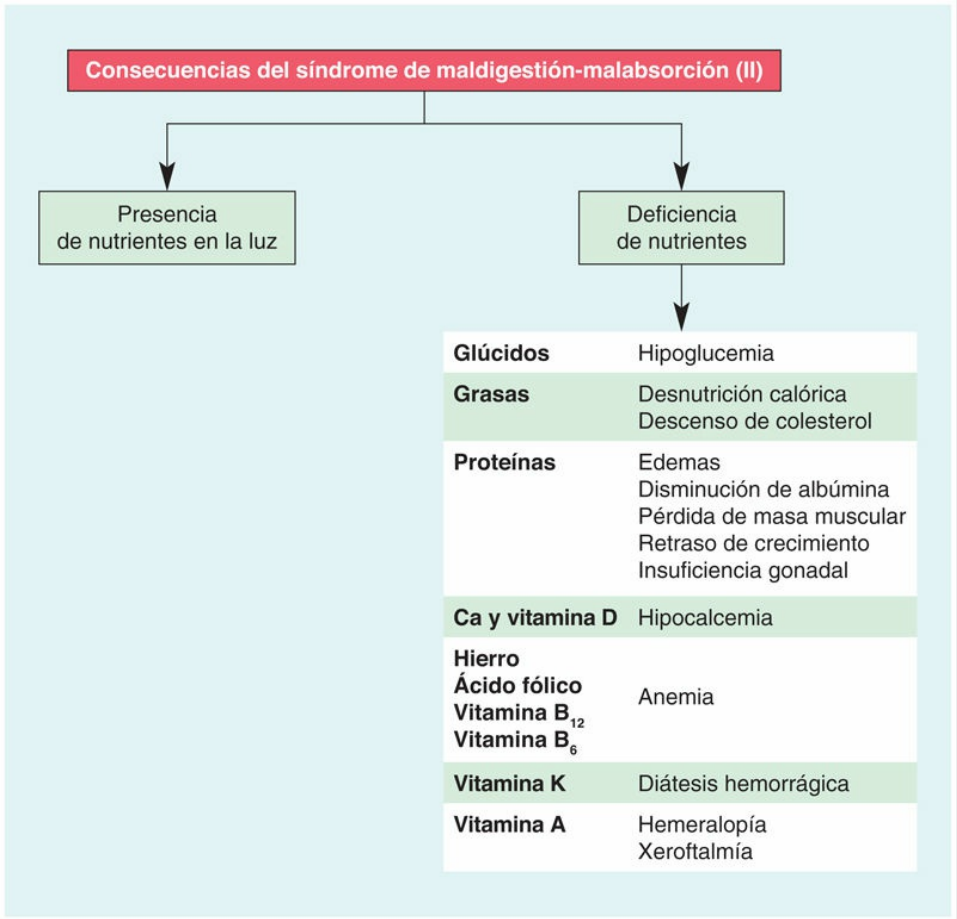


FIGURA 38-4 Consecuencias del síndrome de maldigestión-malabsorción intestinal (II).

Malabsorción de grasas. Conduce a la desnutrición calórica y al descenso de las concentraciones séricas de colesterol. Las alteraciones de las vitaminas liposolubles cursan con sus alteraciones características. Así, la disminución de vitamina A ocasiona hiperqueratosis folicular, hemeralopía y xeroftalmía; el descenso de absorción de vitamina K provoca diátesis hemorrágica, y la disminución de vitamina D causa hipocalcemia y alteraciones óseas (v. cap. 70).

Malabsorción de proteínas. La disminución de las proteínas sanguíneas ocasiona edema y descenso de la concentración de proteínas plasmáticas (albúmina y globulinas). La disminución del aporte proteico al músculo genera la disminución de la masa muscular. Por otro lado, la disminución proteica y calórica ocasiona una disminución de somatomedinas (y, por lo tanto, un retraso del crecimiento) y una alteración hipotalámico-hipofisaria que lleva a insuficiencia gonadal.

Malabsorción de calcio. Se debe a la formación de jabones y a la hipovitaminosis D; en algunos casos, también se debe a la lesión de la mucosa duodenal. Las consecuencias son las de la hipocalcemia (v. cap. 62).

Malabsorción de hierro, ácido fólico, vitamina B_{12} y vitamina B_6. Es responsable de la aparición de anemia. El patrón de la anemia será diferente dependiendo del predominio de una u otra deficiencia.

Malabsorción de otras vitaminas hidrosolubles. Ocasiona las alteraciones características. Así, la deficiencia de vitamina B_1 cursa con neuropatía periférica; la de vitamina B_2, con queilitis y dermatitis seborreica, y la de vitamina C, con fragilidad vascular (v. cap. 70).

Exámenes complementarios

Las principales pruebas útiles son de varios tipos:

- **Identificación general de maldigestión/malabsorción.** Se basa en el examen de las heces al detectar esteatorrea, asociada o no a creatorrea y amilorrea. Además, puede cuantificarse la pérdida fecal de grasa por métodos directos o mediante la prueba del aliento de la trioleína-^{14}C.
- **Pruebas que miden la integridad de la mucosa digestiva.** Las principales son la prueba de la D-xilosa y la medida de citrulina en sangre, cuya alteración sugiere una afectación de la mucosa y cuya normalidad orienta hacia un defecto de enzimas pancreáticas o de eliminación de sales biliares.
- **Pruebas que evalúan la secreción pancreática.** Las principales son la medida de elastasa fecal y, eventualmente, la prueba de la secretina-CCK.
- **Pruebas útiles en la detección de sobrecrecimiento bacteriano.** Las pruebas más utilizadas son la prueba del aliento con colilglicina-^{14}C, la medida de retención de ^{75}Se-HCAT y el cultivo del líquido duodenal.

A continuación se exponen otros exámenes útiles en el estudio del síndrome de maldigestión-malabsorción:

- **Estudio baritado del intestino delgado.** Además de los datos específicos de enfermedades concretas, cuya descripción no tiene sentido en un texto de Patología General, existen varios signos radiológicos que indican la presencia de un síndrome de malabsorción y cuya explicación general consiste en que el contraste baritado se diluye por el aumento de líquido en las asas intestinales.

Los más importantes datos inespecíficos de malabsorción son la segmentación (división de la columna de bario en porciones largas), la fragmentación (división de la columna de bario en porciones cortas), la floculación (aspecto granuloso y difuminado del contraste), el signo de «la nevada» (aspecto puntiforme del contraste) y el signo «del moldeado» o *moulage* (adelgazamiento de la pared, con pérdida de pliegues y apelotonamiento de asas).

- **Biopsia intestinal.** Está indicada cuando el resto de las pruebas indican una alteración de la mucosa intestinal.

Deficiencia de lactasa

La carencia de lactasa, congénita o adquirida, es bastante frecuente. Su consecuencia inmediata es que la lactosa no se desdobla en glucosa y galactosa. Por ello, la lactosa accede intacta al colon, en el que es transformada por las bacterias en AGCC, CO_2 e hidrógeno. Por ello, al ingerir productos lácteos, que son la principal fuente de lactosa, los pacientes presentan despeños diarreicos de heces ácidas y ricas en gases. La causa directa de la diarrea es la acción osmótica de la lactosa y los productos de su degradación.

La deficiencia de lactasa se demuestra con la prueba del hidrógeno en el aliento o la prueba de la gaxilosa.

Síndrome diarreico

Se denomina *diarrea* a la emisión de heces cuyo volumen, fluidez o frecuencia son mayores con respecto al hábito intestinal normal del paciente y, de forma más concreta, cuando el peso de las heces es superior a 200 g/día.

Mecanismos y causas

El dato característico de la diarrea es el aumento de agua en heces con respecto a las condiciones normales.

El movimiento bidireccional de agua y solutos entre el medio interno y la luz intestinal es muy activo. La regulación de estos movimientos debe ser muy estrecha, ya que de los 9 L de líquido (7 L segregados y 2 L ingeridos) solo se eliminan 150 mL en las heces normales. En el intestino delgado se absorbe en torno al 90% del líquido, aunque la capacidad de absorción de esta parte del tubo digestivo es prácticamente ilimitada. Por otro lado, en el colon se absorbe también el 90% del líquido que le llega (1-2 L aproximadamente), aunque su capacidad de absorción máxima es de 5 L (fig. 38-5).

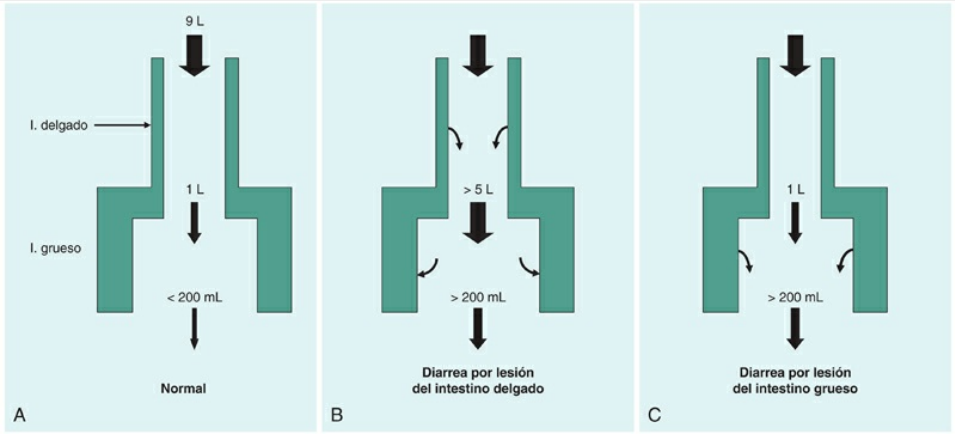


FIGURA 38-5 Formas principales de diarrea.

La diarrea responde a alteraciones de cualquiera de las funciones básicas del tubo digestivo: digestión/absorción, secreción y función motora, ya que la aceleración del tránsito intestinal supone también que la absorción sea insuficiente. Un tipo especial de diarrea, que combina todos los mecanismos previos, es la diarrea exudativa. En la figura 38-6 se indican gráficamente los cuatro tipos básicos de diarrea.

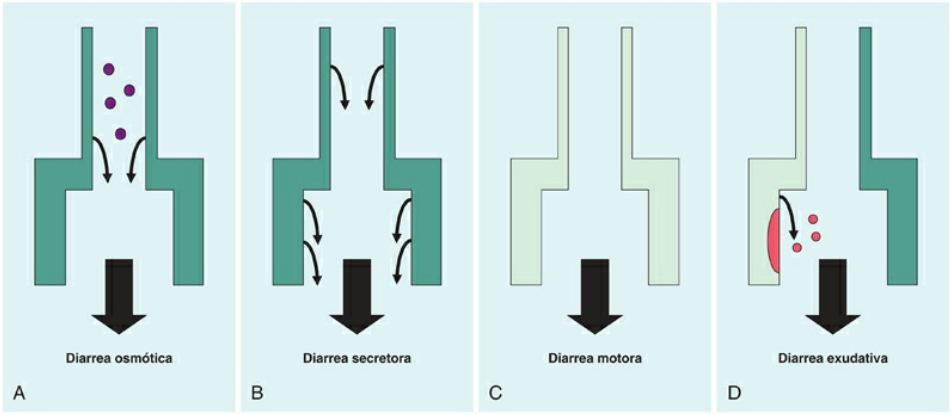


FIGURA 38-6 Tipos fisiopatológicos de diarrea.

Diarrea osmótica (por defecto de digestión/absorción)

Aparece de forma característica cuando se retienen en la luz sustancias no absorbibles, de origen exógeno (p. ej., laxantes, antiácidos, azúcares no absorbibles) o endógeno (síndromes de maldigestión-malabsorción). En estas situaciones, las sustancias no absorbidas retienen agua por su acción osmótica, que es eliminada con las heces.

En este tipo fisiopatológico (tabla 38-1), el ayuno hace desaparecer la diarrea, ya que desaparece el estímulo que da lugar a la retención de agua. Como en la mayoría de los casos los solutos osmóticos son glúcidos (que al acceder al colon son catabolizados por las bacterias intestinales), el pH es ácido. La medida de la osmolalidad es elevada (por definición) y existe un hiato osmolal *(osmolal gap)* superior a 125 mOsm/kg (diferencia entre la osmolalidad medida y la calculada).

Tabla 38-1

Diferencias entre los tipos de diarrea

	Osmótica	Secretora
Efecto del ayuno	Suprime la diarrea	No suprime la diarrea
Osmolalidad de las heces	Elevada	Normal
Hiato osmolar	Elevado	Normal
pH de las heces	Ácido	Normal

La osmolalidad en heces se calcula midiendo directamente la concentración de los cationes (sodio y potasio) y multiplicando por 2 (para calcular la cantidad de aniones, que debe ser igual, ya que el contenido intestinal siempre es electroneutro). En condiciones normales, el hiato osmolal es inferior a 50 mOsm/kg.

Diarrea secretora

Corresponde a las situaciones en las que la secreción de electrólitos y agua supera la capacidad de absorción en términos netos. Si el aumento de la secreción tiene lugar en el intestino delgado, la diarrea surgirá cuando la llegada de líquido al colon supere su capacidad para absorberlo. La hipersecreción neta de origen colónico siempre da lugar a diarrea.

A continuación se exponen los principales mecanismos implicados en este tipo de diarrea.

Exceso de secretagogos endógenos

Es el mecanismo productor de diarrea en las siguientes situaciones.

Fallo de la absorción en el íleon

En las resecciones del íleon y en las lesiones de este segmento intestinal, las sales biliares acceden al intestino grueso y estimulan la secreción (diarrea cológena) de dos formas: aumentando la producción de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) y aumentando la permeabilidad de la membrana y, por lo tanto, el paso de electrólitos y agua a la luz intestinal.

Maldigestión y malabsorción

Los ácidos grasos nativos y los ácidos grasos hidroxilados, producto de la acción de las bacterias intestinales sobre ellos, también estimulan la secreción en el colon.

Hiperproducción de péptidos digestivos

En algunas neoplasias de células neuroendocrinas (p. ej., gastrinoma, vipoma, síndrome carcinoide), aparece diarrea por diferentes mecanismos.

En el capítulo 37 se han mencionado los mecanismos de la diarrea en el gastrinoma. En los tumores productores de péptido vasoactivo intestinal (VIP) (síndrome de Verner-Morrison, también llamado síndrome WDHA *[watery diarrhea, hypokalemia, achlorhydria]*), este péptido inhibe la secreción gástrica y estimula la secreción intestinal. En el síndrome carcinoide, la hiperproducción de serotonina incrementa la secreción de sodio a través de un aumento de la concentración intracelular de calcio.

Presencia de secretagogos exógenos

Los fundamentales son los producidos por bacterias presentes en la luz intestinal. Este efecto no depende de la invasión de la mucosa, sino del efecto de enterotoxinas que incrementan la secreción de líquido en el intestino delgado. Algunas bacterias ejercen su efecto a través de un aumento de la concentración de AMPc (p. ej., la toxina de *Vibrio cholerae*), mientras que otras incrementan la concentración de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) (p. ej., la toxina termoestable de *Escherichia coli*).

Desequilibrio de la inervación simpática-parasimpática del intestino

Teniendo en cuenta que la inervación α-adrenérgica promueve la absorción de electrólitos y agua, su deficiencia es causa de hipersecreción. Este es uno de los mecanismos implicados en la diarrea de la diabetes mellitus, ya que la neuropatía autonómica diabética afecta preferentemente al sistema nervioso simpático.

Apoya esta interpretación la eficacia del tratamiento con clonidina, que es un fármaco α-agonista.

Lesión selectiva de las vellosidades intestinales

La afectación selectiva de los enterocitos de las vellosidades genera un desequilibrio entre la absorción y la secreción. De este modo se impide la absorción, manteniendo la capacidad secretora de las criptas no solo intacta, sino también incrementada (por ser muy activa en ellas la proliferación celular), para tratar de regenerar las células de las vellosidades. Este es el origen de la hipersecreción en algunas enteritis infecciosas (p. ej., por virus) y, como hemos indicado previamente, en la enfermedad celíaca.

Fracaso aislado del mecanismo de transporte de iones desde la luz intestinal hasta la sangre

Un ejemplo es la rara enfermedad denominada cloridorrea congénita, en la que, por alteración del intercambio cloro-bicarbonato, las heces son muy ricas en cloro y agua.

A diferencia de las diarreas osmóticas (v. tabla 38-1), en las diarreas secretoras el ayuno no hace desaparecer la diarrea, pues esta depende de los secretagogos presentes. Una excepción son las diarreas relacionadas con el aumento de sales biliares o ácidos grasos, en las que la disminución de la ingesta conlleva la disminución del secretagogo. En estas situaciones, la osmolalidad de las heces es normal (ya que solo depende de los iones) y el hiato osmolal es menor de 50 mOsm/kg. El pH de las heces es normal (en torno a 7).

Diarrea motora (por modificación del tránsito intestinal)

Tanto el aumento como la disminución de la motilidad intestinal pueden ser responsables de la producción de diarrea.

Aumento de la motilidad

En teoría, la aceleración del tránsito, al reducir el tiempo de contacto entre el contenido intestinal y la mucosa, no da tiempo a que la absorción sea

completa y, por lo tanto, la diarrea resultante es asimilable, en cierto modo, a la del fracaso de la absorción. Probablemente este sea el mecanismo implicado en la diarrea del hipertiroidismo y en el síndrome del «intestino irritable».

Disminución de la motilidad

Ocasiona diarrea de forma indirecta al promover el sobrecrecimiento bacteriano, cuya fisiopatología ya ha sido descrita. Las alteraciones neuropáticas (p. ej., la neuropatía diabética) también pueden ocasionar diarrea por este mecanismo.

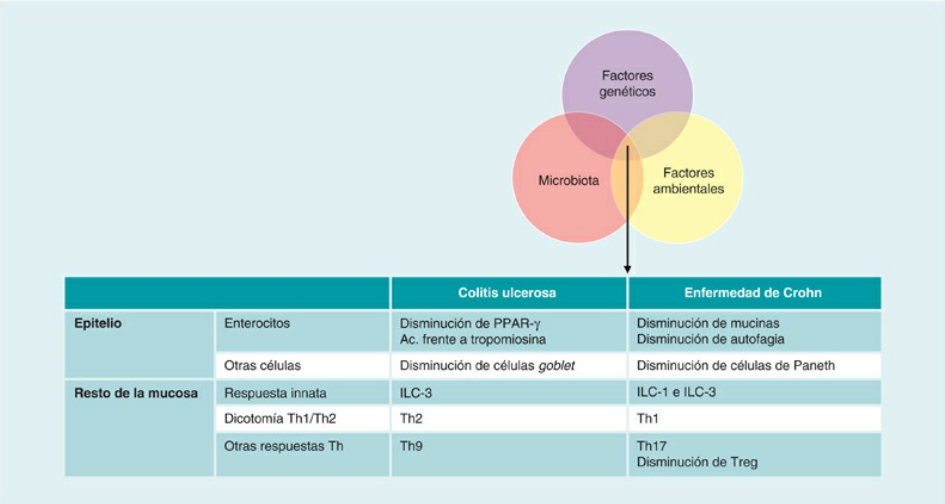
Diarrea exudativa

El dato básico de las diarreas exudativas es la lesión orgánica de la mucosa intestinal, asociada o no a la de otras capas de la pared. Por ello, en este tipo de diarrea se vierten a la luz sangre, pus y moco (en diferentes proporciones, dependiendo de la lesión causal). Cuando la cantidad de estos productos es elevada (y visible directamente), esta forma de diarrea se denomina disentería.

En la patogenia de este tipo de diarrea intervienen los tres mecanismos indicados previamente. Así, la presencia en la luz de las sustancias mencionadas ejerce un efecto osmótico que disminuye la absorción de agua. Por otro lado, varios mediadores inflamatorios (p. ej., prostaglandinas, cininas, histamina) tienen capacidad de secretagogos. Por último, la inflamación de cualquier región intestinal incrementa la movilidad de dicho fragmento. Sin embargo, la contribución del líquido del exudado propiamente dicho es mínima.

Las causas de la diarrea exudativa son múltiples, pero pueden englobarse en cuatro grupos principales: infecciosas (sobre todo bacterianas o protozoarias), inflamatorias (p. ej., enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa), isquémicas y neoplásicas.

La *colitis ulcerosa* y la *enfermedad de Crohn* son dos enfermedades inflamatorias del tracto digestivo que presentan importantes diferencias clínicas (localización, alteración histopatológica, evolución y complicaciones) y varias similitudes fisiopatológicas como la presencia de diarrea exudativa. Desde un punto de vista patogénico, en ambas entidades se describe la participación de tres tipos de factores: genéticos (historia familiar en algunos casos, etnia judía, polimorfismos genéticos de moléculas de la respuesta innata o adquirida), ambientales (p. ej., tabaco, «protector» en la colitis ulcerosa, «facilitador» en la enfermedad de Crohn) y alteraciones de la microbiota (disminución de *Firmicutes* y *Bacteroides,* con aumento de γ-proteobacterias y enterobacterias). Las consecuencias de estos factores afectan al epitelio y el resto de la mucosa intestinal como se indica en la figura e38-6.



		Colitis ulcerosa	Enfermedad de Crohn
Epitelio	Enterocitos	Disminución de PPAR-γ Ac. frente a tropomiosina	Disminución de mucinas Disminución de autofagia
	Otras células	Disminución de células *goblet*	Disminución de células de Paneth
Resto de la mucosa	Respuesta innata	ILC-3	ILC-1 e ILC-3
	Dicotomía Th1/Th2	Th2	Th1
	Otras respuestas Th	Th9	Th17 Disminución de Treg

FIGURA E38-6 Patogenia general de la enfermedad inflamatoria intestinal.

Consecuencias

Las principales consecuencias de las diarreas son:

- **Pérdida de agua y sodio.** En las diarreas de intensidad leve o moderada, esta pérdida puede ser compensada mediante la ingesta y la retención renal. Sin embargo, aquellas situaciones con pérdidas muy abundantes y que tengan lugar de forma rápida pueden conducir a una hipovolemia suficiente para desencadenar un shock.
- **Hipopotasemia.** Se debe a la eliminación de potasio con las heces. Aunque puede aparecer en todos los tipos de diarrea, es especialmente habitual en algunas situaciones como el síndrome de Verner-Morrison y en los adenomas vellosos de recto (que producen una gran cantidad de moco).
- **Acidosis metabólica.** Debida a la pérdida de bicarbonato con las heces.

Datos de interés semiológico

Además del estudio de las heces (v. cap. 35) y de los datos mencionados previamente (influencia del ayuno, osmolalidad, pH, presencia de moco, sangre o pus), otras características, como las expuestas a continuación, pueden tener valor orientador.

Duración. Una diarrea aguda es aquella cuya duración es menor de 2 semanas. Habitualmente, se debe a infecciones o tóxicos (incluidos los fármacos). La diarrea crónica dura más de 2 semanas y puede deberse a múltiples causas.

Diarrea nocturna. Indica un carácter orgánico.

Cantidad y frecuencia de las deposiciones. En general, la diarrea originada

en el intestino delgado suele ser de heces voluminosas en escaso número, por su notable capacidad secretora, mientras que la del grueso se caracteriza por deposiciones frecuentes de escasa cantidad, ya que la afectación de los segmentos distales del intestino despierta el reflejo de la defecación.

Pérdida de peso. En cualquier diarrea crónica es frecuente la pérdida de peso, proporcional a la duración y la magnitud de la diarrea. No obstante, si es mayor de lo que correspondería, debe hacer sospechar un síndrome de maldigestión-malabsorción o una enfermedad sistémica (p. ej., diabetes mellitus).

Gastroenteropatía proteinorreica

Este síndrome consiste en un aumento de la eliminación de proteínas plasmáticas hacia la luz gastrointestinal.

Mecanismos y causas

Existen tres mecanismos fundamentales: *a)* exudación de proteínas sin lesiones ulcerosas (p. ej., en la enfermedad de Ménétrier, en la que se produce hipertrofia de la mucosa gástrica); *b)* ulceración de la mucosa (p. ej., tumores ulcerados o colitis ulcerosa), y *c)* obstrucción linfática (p. ej., en la rara enfermedad denominada linfangiectasia intestinal —en la que los vasos linfáticos se dilatan y se rompen—, en los linfomas o en la tuberculosis intestinal).

Consecuencias y manifestaciones

En todas las situaciones mencionadas, las proteínas vertidas a la luz son digeridas y sus aminoácidos son reabsorbidos y reutilizados por el hígado. Sin embargo, en caso de que la pérdida proteica supere la capacidad hepática para la síntesis de albúmina, aparece hipoproteinemia, cuyas consecuencias son una disminución de la presión oncótica y la aparición de derrame pleural, ascitis y edemas periféricos.

En los casos de obstrucción linfática, a las manifestaciones previas se añade: *a)* inmunodeficiencia celular (por pérdida de linfocitos hacia la luz intestinal), y *b)* datos de malabsorción de lípidos (incluidas vitaminas liposolubles).

Exámenes complementarios

La medida de la concentración de α_1-antitripsina en las heces permite evaluar la pérdida proteica intestinal.

Una excepción es la gastroenteropatía proteinorreica de origen gástrico, ya que el pH < 3 se asocia a destrucción de la α_1-antitripsina.

Otro método útil en la demostración de este síndrome consiste en administrar por vía intravenosa una dosis de ^{51}Cr-albúmina midiendo la eliminación de ^{51}Cr en las heces.

Autoevaluación

Preguntas

1. ¿Cuál de los siguientes es el glúcido absorbible más abundante en la dieta?
    a) Fibra
    b) Glucógeno
    c) Almidón
    d) Lactosa
    e) Sacarosa
2. ¿Cuál de los siguientes ácidos grasos de cadena corta es consumido de forma prioritaria por los colonocitos?
    a) Acético
    b) Butírico
    c) Propiónico
    d) Todos los anteriores
    e) Ninguno de los anteriores
3. El paso muy rápido de iones a través de la membrana plasmática que no requiere energía tiene lugar a través de:
    a) Bombas
    b) Cotransportadores
    c) Contratransportadores
    d) Canales
    e) Ninguna de las anteriores
4. ¿Cuál de las siguientes sustancias se absorbe de forma prácticamente exclusiva en el yeyuno?
    a) Hierro
    b) Calcio
    c) Vitamina B_{12}
    d) Ácido fólico
    e) Sales biliares
5. No es una causa de deficiencia de sales biliares en el intestino:
    a) Colectomía
    b) Insuficiencia hepatocelular
    c) Colestasis
    d) Sobrecrecimiento bacteriano
    e) Hiperclorhidria
6. La enfermedad celíaca es una entidad autoinmune que cursa con malabsorción. ¿Cuál de los mecanismos siguientes no interviene en ella?

a) Presencia de anticuerpos frente a factor intrínseco
b) Lesión global de la mucosa intestinal
c) Desarrollo tras la ingesta de gluten
d) Presencia de factores genéticos específicos HLA-DR2 y HLA-DR8
e) Presencia de anticuerpos frente a la transglutaminasa

7. La hiperqueratosis folicular es una manifestación del síndrome de malabsorción intestinal asociada a:
   a) Deficiencia proteica
   b) Hiperoxaluria
   c) Deficiencia de vitaminas hidrosolubles
   d) Cualquiera de las anteriores
   e) Ninguna de las anteriores
8. La mejor prueba complementaria de las siguientes para evaluar de forma general la absorción de la mucosa intestinal es:
   a) Test de van de Kamer
   b) Medida de hidrógeno en el aire espirado
   c) Prueba de la D-xilosa o medida de citrulina sanguínea
   d) Tránsito intestinal
   e) Ninguna de las anteriores
9. El síndrome de Verner-Morrison *(watery diarrhea, hypokalemia, achlorhydria)* es un ejemplo clásico de diarrea:
   a) Osmótica
   b) Secretora
   c) Motora
   d) Inflamatoria
   e) Ninguna de las anteriores
10. Un paciente presenta diarrea. No tiene productos patológicos en las heces y la diarrea no cede tras la suspensión de la ingesta. En las heces se demuestra un hiato osmolar normal. Las heces son muy abundantes, pero en escaso número. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es correcta?
    a) La lesión indica claramente un origen gástrico
    b) Probablemente el agente causal afecta al intestino delgado
    c) Típicamente corresponde a una diarrea de origen pancreático
    d) Debe asumirse un origen colónico
    e) Ninguna de las anteriores

Respuestas

1. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: en Occidente, la mayor parte de la dieta está formada por glúcidos, que se dividen en dos tipos: absorbibles y no absorbibles; estos

últimos se denominan fibra digestiva. Los principales glúcidos absorbibles son, en orden descendente, el almidón (50%), la sacarosa (30%), la lactosa (6%) y la maltosa (2%).

2. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: la fibra digestiva es metabolizada por las bacterias colónicas sintetizando ácidos grasos de cadena corta (AGCC). Los principales son los ácidos butírico, acético y propiónico. El ácido butírico es consumido por los colonocitos, mientras que el ácido acético y el propiónico son absorbidos y utilizados para la gluconeogénesis o síntesis lipídica.

3. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: los iones pueden atravesar la membrana plasmática a través de canales, transportadores o bombas. En el primer caso, el paso es muy rápido y no requiere energía.

4. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: en el duodeno y el yeyuno proximal se produce la absorción de hierro, calcio, lípidos (incluidas las vitaminas liposolubles) y se inicia la absorción de glúcidos y aminoácidos. En porciones posteriores del yeyuno finaliza la absorción de glúcidos y aminoácidos y se produce la absorción de ácido fólico. En el íleon se produce la absorción de la vitamina B_{12} y de las sales biliares. En el colon finaliza la absorción de agua y electrólitos.

5. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: la maldigestión por deficiencia de sales biliares activas en la luz intestinal puede tener lugar en varias circunstancias: 1) disminución de la producción de las sales biliares; teniendo en cuenta que la producción de sales biliares tiene lugar en los hepatocitos, en la insuficiencia hepatocelular disminuye la cantidad presente en la luz intestinal; 2) colestasis, donde la obstrucción del flujo biliar impide el acceso de las sales biliares a la luz intestinal; 3) desactivación de las sales biliares en la luz intestinal, que tiene lugar en la hiperclorhidria, en la insuficiencia pancreática y en el sobrecrecimiento bacteriano, y 4) alteración de la absorción de sales biliares en el íleon distal. La resección quirúrgica del íleon distal o la inflamación de esta zona conducen a una malabsorción específica de sales biliares y de vitamina B_{12}.

6. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: la enfermedad celíaca es un proceso relativamente frecuente en el que coexisten dos tipos de factores, un factor exógeno (gluten y, específicamente, algunas de sus moléculas, como la gliadina) y factores endógenos (una predisposición genética, siendo el dato más característico la expresión de HLA-DQ2 y HLA-DQ8) (v. fig. e38-5). En las circunstancias adecuadas, la gliadina penetra a través del epitelio intestinal y es desaminada por la enzima transglutaminasa. La gliadina desaminada asociada a los HLA descritos estimula la respuesta inmune por linfocitos CD4 y células NK.

7. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: la malabsorción de grasas conduce a la desnutrición calórica y al descenso de las concentraciones séricas de colesterol. Las alteraciones de las vitaminas liposolubles cursan con sus alteraciones características. Así, la disminución de vitamina A ocasiona hiperqueratosis folicular, hemeralopía y xeroftalmía; el descenso de absorción de vitamina K provoca diátesis hemorrágica, y la disminución de vitamina D causa hipocalcemia y alteraciones óseas.

8. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: la principal es la prueba de la D-xilosa, que consiste en administrar una dosis de esta pentosa y medir al cabo de 1 h su concentración en la sangre y la cantidad eliminada en la orina emitida en las 5 h siguientes. La D-xilosa es un monosacárido que no es metabolizado por el ser humano. Como su absorción depende directamente de la integridad anatómica de la mucosa intestinal, la medida en diferentes líquidos biológicos aportará datos de interés. De este modo, si la mucosa es normal, se detectará esta sustancia en la sangre y se eliminará por la orina; por el contrario, si la absorción es insuficiente, la eliminación urinaria estará reducida. Una prueba más reciente es la determinación sérica de *citrulina,* que es el producto final del metabolismo de la glutamina. Prácticamente toda la citrulina es producida por los enterocitos, por lo que su medida refleja la «masa de mucosa intestinal activa». Tras su liberación al plasma, es transformada en argirina por el riñón.

9. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: en algunas neoplasias de células neuroendocrinas (p. ej., gastrinoma, vipoma, síndrome carcinoide), aparece diarrea por diferentes mecanismos. En los tumores productores de péptido vasoactivo intestinal

(VIP) (síndrome de Verner-Morrison, también llamado síndrome WDHA *[watery diarrhea, hypokalemia, achlorhydria]*), este péptido inhibe la secreción gástrica y estimula la secreción intestinal.

10. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: en general, la diarrea originada en el intestino delgado suele ser de heces voluminosas en escaso número, por su notable capacidad secretora, mientras que la del grueso se caracteriza por deposiciones frecuentes de escasa cantidad. En el tipo secretor de diarrea, el hiato osmolar es normal.

CAPÍTULO 39

Fisiopatología de la circulación del tubo digestivo. Dolor de origen digestivo. Fisiopatología del gas intestinal. Halitosis

En este último capítulo dedicado a la fisiopatología del tubo digestivo consideraremos inicialmente las alteraciones de su circulación. A continuación, revisaremos las características generales del dolor originado en estructuras propias del aparato digestivo, así como algunas formas específicas de este. Finalmente, nos referiremos de forma breve a las características de los gases intestinales y su fisiopatología y a la halitosis.

Fisiopatología de la circulación del tubo digestivo

De la circulación del tubo digestivo tienen un interés fisiopatológico y clínico principal la arterial y, específicamente, la de los órganos abdominales.

Recuerdo anatómico y fisiológico

Recuerdo anatómico

La circulación de los órganos digestivos abdominales depende de tres sistemas principales: el tronco celíaco, la arteria mesentérica superior y la arteria mesentérica inferior.

El *tronco celíaco* posee tres ramas: *a)* la *arteria hepática* (de la que derivan la arteria hepática propiamente dicha y la arteria gastroduodenal, que irriga parcialmente la región pancreático-duodenal y la curvatura mayor del estómago); *b)* la *arteria coronaria estomáquica,* que irriga la curvatura menor del estómago, y *c)* la *arteria esplénica,* que irriga el bazo y parte de la curvatura mayor (v. fig. e39-1). Existen anastomosis entre estos sistemas arteriales (ambas arterias gastroepiploicas), así como con las ramas de la arteria mesentérica superior, lo que asegura una excelente perfusión del estómago, por lo que esta víscera raramente sufre isquemia.

La *arteria mesentérica superior* es un vaso de gran calibre que se origina en la cara anterior de la aorta abdominal, por lo que es muy frecuente que los émbolos arteriales se localicen en esta arteria o en sus ramas (v. fig. e39-2). Esta arteria irriga parcialmente el páncreas, todo el intestino delgado y el intestino grueso proximal hasta la mitad del colon transverso. En la región yeyunal e ileal las arterias forman arcadas; las más próximas a la serosa intestinal son las arterias marginales, de las que derivan los vasos rectos.

La *arteria mesentérica inferior* es la rama de menor calibre de la que parten tres ramas: *a)* arteria cólica izquierda, que irriga el resto del colon transverso y el colon descendente; *b)* arteria sigmoidea, que irriga el sigma, y *c)* arteria rectal superior, responsable de la irrigación de la parte proximal del recto. Debemos indicar que el resto del recto está irrigado por vasos dependientes de la ilíaca interna.

Todas estas arterias presentan múltiples anastomosis extraparietales e intraparietales. Además, existen conexiones entre los tres sistemas mencionados y con la ilíaca interna. Las principales conexiones son: *a)* las arcadas pancreático-duodenales, que ponen en contacto el tronco celíaco y la arteria mesentérica superior; *b)* la arcada de Riolano, que conecta la arteria cólica media (derivada de la mesentérica superior) con la arteria cólica izquierda (derivada de la mesentérica inferior), y *c)* la arteria marginal de Drummond, que conecta la arteria sigmoidea con varias ramas de la arteria

mesentérica superior.

El drenaje venoso tiene lugar a través de las venas mesentéricas, que desembocan finalmente en la vena porta (v. cap. 43).

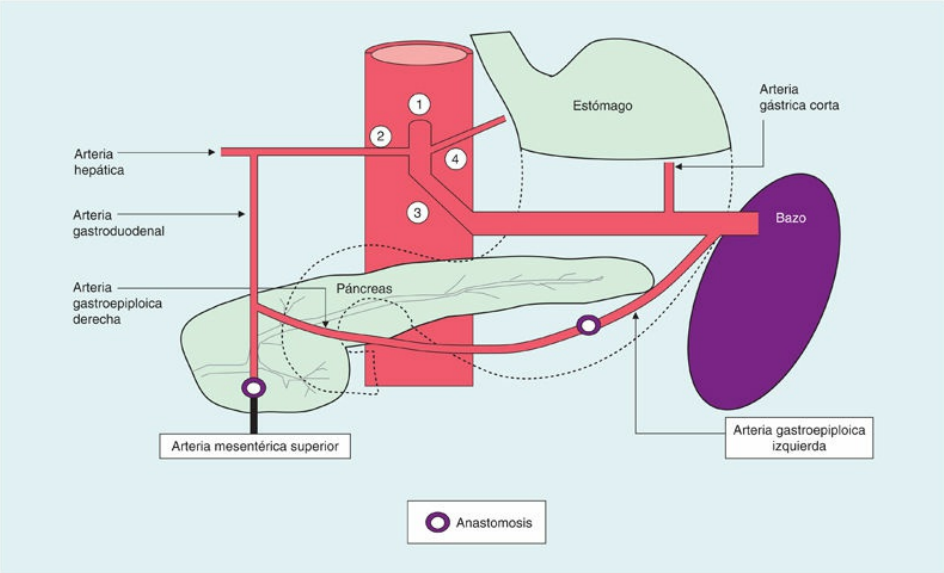


FIGURA E39-1 Estructura del tronco celíaco. *1,* tronco celíaco; *2,* arteria hepática; *3,* arteria esplénica; *4,* arteria coronaria estomáquica.

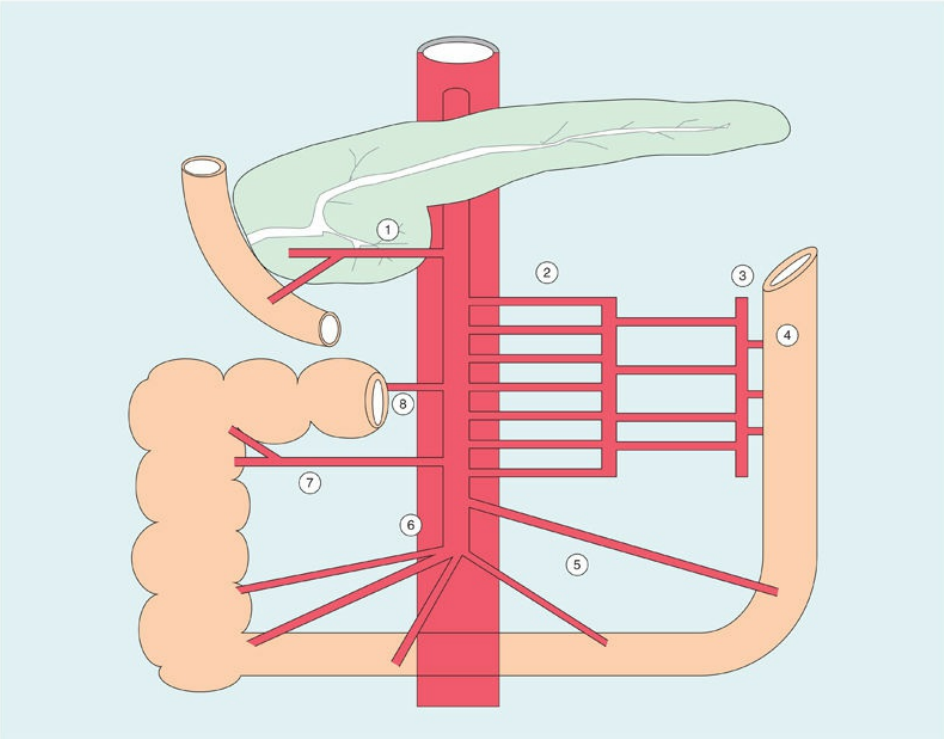


FIGURA E39-2 Ramas de la arteria mesentérica superior. *1,* arteria pancreático-duodenal inferior; *2,* arterias yeyunales; *3,* arteria marginal; *4,* vasos rectos; *5,* ramas ileales; *6,* arteria ileocólica; *7,* arteria cólica derecha; *8,* arteria cólica media.

Recuerdo fisiológico

El flujo arterial a través de los tres sistemas arteriales mencionados es elevado y corresponde aproximadamente al 20-25% del gasto cardíaco durante el ayuno. Sin embargo, durante la ingesta, y en relación directa con el paso del quimo, aumenta al doble. La distribución del flujo es variable a lo largo de la pared del tubo digestivo y sigue una distribución en paralelo que permite una regulación diferenciada. En reposo, el 75% corresponde a la mucosa, y el 25%, al resto de las capas.

El control de la irrigación intestinal depende de la eficacia de la bomba cardíaca, así como de dos grupos de factores (tabla 39-1): *a)* extrínsecos como la influencia de factores neurales (p. ej., sistema simpático o péptidos digestivos) y humorales circulantes (angiotensina II, vasopresina y catecolaminas), y *b)* intrínsecos que pueden ser metabólicos o miogénicos (v. fig. e39-3). En la situación de ayuno, el control de la circulación depende principalmente de factores nerviosos y humorales. Durante la ingesta, aumenta el flujo esplácnico en relación directa con el tipo de nutriente presente en la luz intestinal (el más importante es la glucosa) y en los vasos intestinales (ocasionan vasodilatación principalmente los lípidos). Los mediadores implicados en la vasodilatación en relación con la ingesta son el óxido nítrico y la adenosina.

Tabla 39-1

Regulación de la circulación intestinal

Factores	Tipo	Vasoconstricción	Vasodilatación
Extrínsecos	Neurales	Aumento del tono adrenérgico Disminución del tono colinérgico Neuropéptido Y	Disminución del tono adrenérgico Aumento del tono colinérgico Sustancia P Péptido vasoactivo intestinal (VIP)
	Humorales	Angiotensina II Vasopresina Noradrenalina Adrenalina en dosis altas (α)	Adrenalina en dosis bajas (β)
Intrínsecos	Metabólicos	Aumento de la pO_2 Aumento del pH Disminución de metabolitos (K^+, adenosina)	Disminución de la pO_2 Disminución del pH Aumento de metabolitos (K^+, adenosina) Óxido nítrico
	Miogénicos	Aumento de la presión arterial o venosa	Disminución de la presión arterial o venosa

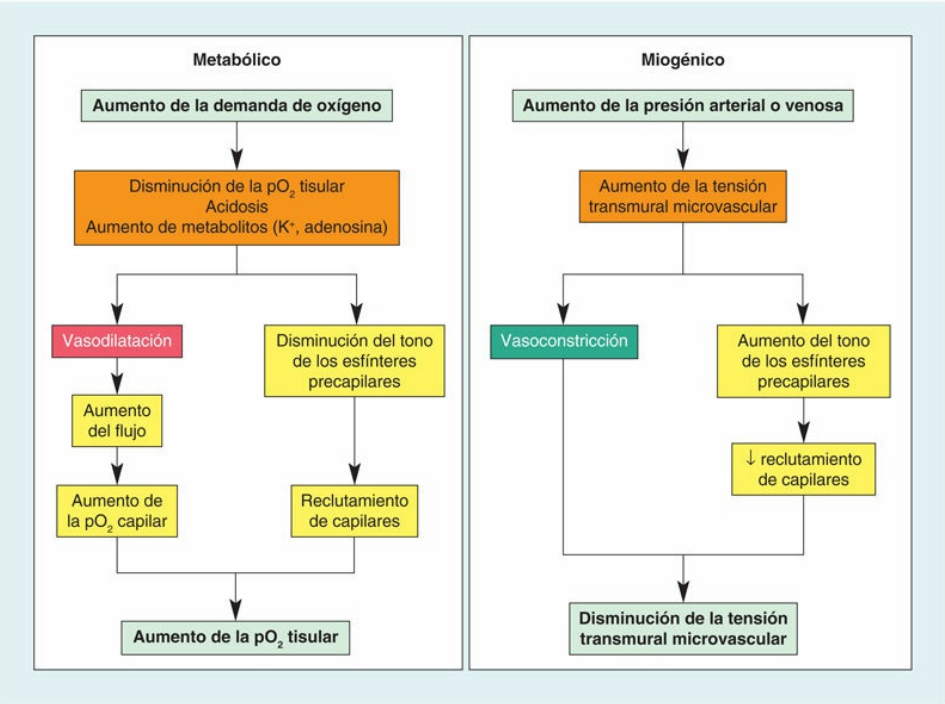


FIGURA E39-3 Control intrínseco de la circulación intestinal.

Exploración de la circulación del tubo digestivo

La exploración de la circulación digestiva puede realizarse por varios métodos, que se exponen a continuación.

Endoscopia digestiva. Permite visualizar directamente alteraciones de los vasos submucosos (p. ej., varices esofágicas, hemorroides, lesiones ulceradas) de las regiones accesibles (hasta el duodeno en la endoscopia alta y hasta el ciego en la endoscopia baja). Mediante el empleo de una cápsula endoscópica, también puede obtenerse información de la morfología del intestino delgado.

Estudios vasculares indirectos. La ecografía con efecto Doppler, la tomografía computarizada (TC) helicoidal y la resonancia magnética (RM) con medios de contraste específicos permiten evaluar las características de los vasos.

Angiografía. Consiste en la introducción de contraste en el árbol vascular que, al rellenarlo, permite evaluar su morfología y la pérdida del contraste en lesiones vasculares.

Estudios isotópicos. Consisten en la introducción de eritrocitos del propio paciente marcados con tecnecio 99 (^{99}Tc) para registrar posteriormente la radiactividad presente en la cavidad abdominal. Esta técnica permite detectar pequeñas pérdidas de sangre.

Técnicas de detección de sangre oculta en heces. Existen tres tipos de técnicas: las basadas en la prueba del guayaco, que miden la actividad peroxidásica de la hemoglobina; las inmunoquímicas, que emplean anticuerpos frente a la hemoglobina (específicamente globina) humana, y la

medición de hemo/porfirinas (fig. 39-1). De acuerdo con las características de la técnica, existen diferencias atendiendo a la especificidad y al lugar del sangrado (v. más adelante). Así, la menos específica es la prueba del guayaco, que aporta falsos positivos en presencia de alimentos con actividad peroxidasa (frutas, verdura, carne roja) o fármacos (cimetidina, sucralfato) y falsos negativos (p. ej., vitamina C, antiácidos). La determinación de porfirinas aumenta la especificidad (solo es falsamente positiva tras el consumo de carne roja) y la más específica de todas es la determinación inmunoquímica.

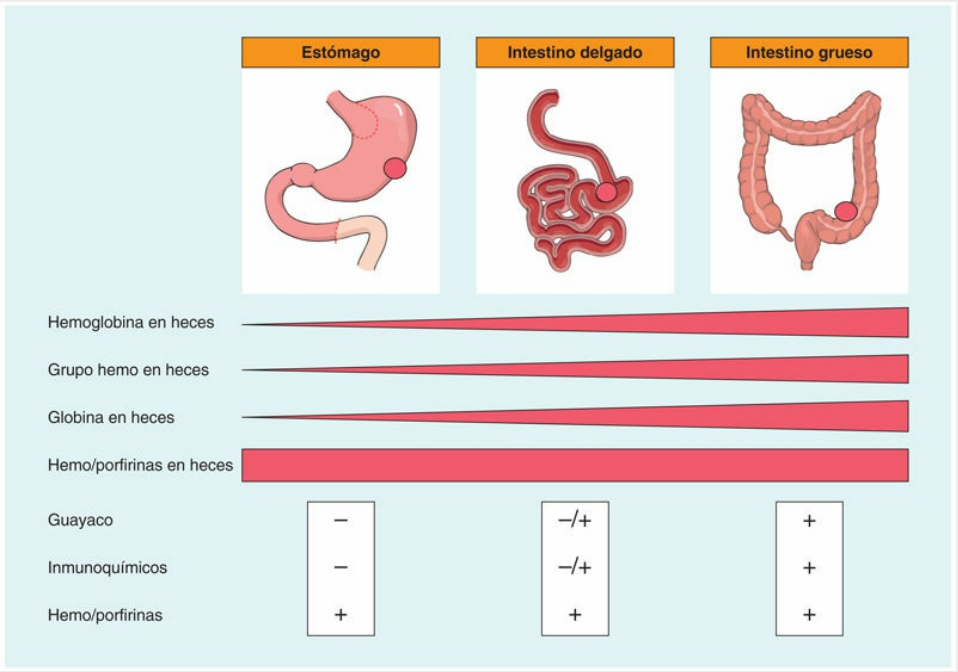


FIGURA 39-1 Métodos de detección de sangre oculta en heces y localización del sangrado.

Síndromes de afectación de la circulación del tubo digestivo

Los dos síndromes principales en los que se altera la circulación del tubo digestivo son el de *hemorragia digestiva,* en el que se produce un sangrado anormal hacia la luz intestinal, y el de *isquemia intestinal,* en el que el aporte sanguíneo es insuficiente.

Síndrome de hemorragia digestiva

En condiciones normales, la cantidad de sangre perdida normalmente por el tubo digestivo es de 0,5-1,5 mL aproximadamente. Cualquier pérdida superior a esta cantidad se denomina hemorragia digestiva.

Tipos

Existen cuatro formas principales por las que se manifiesta la hemorragia digestiva: *a) hematemesis,* que consiste en la emisión de la sangre por la boca (bien de color rojo, bien en forma de «posos de café»); *b) melenas,* caracterizadas por la emisión de heces negruzcas, pastosas y pegajosas debidas a sangre transformada por el ácido clorhídrico; *c)* expulsión de sangre roja por el ano, bien mezclada con las heces *(hematoquecia),* bien aislada *(rectorragia),* y *d) sangrado oculto en heces,* que se manifiesta por una anemia ferropénica (v. cap. 52).

Atendiendo al lugar de origen, las hemorragias digestivas se clasifican en tres grupos: *altas, intermedias* y *bajas.* En las altas, el lugar de sangrado está por encima del ángulo de Treitz; en las intermedias, entre esta estructura y la válvula ileocecal, y en las bajas, en zonas distales.

Mecanismos y causas

La hemorragia digestiva puede corresponder a tres tipos de lesiones, que describimos a continuación.

Afectación extrínseca de la pared vascular

Tiene lugar en lesiones erosivas de la mucosa y la submucosa del tubo digestivo que destruyen la capa muscular del vaso. Son ejemplos de causas que actúan por este mecanismo las úlceras pépticas, los tumores ulcerados, la enfermedad inflamatoria intestinal y las erosiones de las mucosas (p. ej., por fármacos, infecciones o radiación).

Afectación intrínseca de los vasos

Tiene lugar de forma característica en: *a)* las dilataciones venosas, como las varices esofágicas del síndrome de hipertensión portal (v. cap. 43), o las

hemorroides, y *b)* las malformaciones vasculares (p. ej., la angiodisplasia intestinal).

Diátesis hemorrágicas

Puesto que la tendencia a sangrar es difusa, es posible que surjan hemorragias en las mucosas del tubo digestivo, principalmente en las alteraciones de la hemostasia primaria (v. cap. 55).

Consecuencias y manifestaciones

Las consecuencias del vertido de sangre al tubo digestivo son de dos tipos principales: *a)* las derivadas de la pérdida de volumen y/o de hemoglobina, y *b)* las que dependen de la presencia de sangre en el tubo digestivo.

Hipovolemia y anemia posthemorrágica

Si el volumen de sangre es elevado y se produce de forma rápida, pueden aparecer inicialmente un shock hipovolémico (v. cap. 32) y una anemia posthemorrágica, que se desarrolla posteriormente, a medida que penetra líquido intersticial en el espacio intravascular para restablecer la volemia normal.

Anemia ferropénica

Si el sangrado es de pequeña intensidad y larga duración (p. ej., sangrado oculto), al cabo de un tiempo aparecen manifestaciones derivadas de la pérdida de hierro por las heces.

Aumento de proteínas en la luz intestinal

La presencia de sangre en el intestino supone una sobrecarga proteica (hemoglobina y proteínas séricas). Las proteínas vertidas dan lugar a un aumento de la urea (v. cap. 46), amoníaco y otros productos nitrogenados (v. cap. 42), especialmente en las hemorragias que ocurren en el tracto digestivo alto. Por ello, en presencia de insuficiencia hepatocelular o de cortocircuitos portosistémicos, la hemorragia digestiva puede desencadenar una encefalopatía hepática.

Características de interés semiológico

Las *hemorragias digestivas altas* pueden manifestarse por hematemesis, melena o sangre oculta. La *hematemesis* traduce una hemorragia digestiva alta importante, pudiendo ser de color rojo o en forma de «posos de café». Si es de color rojo, indica que la hemorragia es muy reciente, mientras que el color negro indica la transformación de la hemoglobina en hematina por el ácido clorhídrico. La hematemesis puede diferenciarse de la hemoptisis (v. cap. 21) por varios datos: en la hematemesis, la sangre es de color más oscuro, se

elimina mezclada con alimentos, se asocia a náuseas y el pH es ácido, mientras que en la hemoptisis es de color rojo vivo (mezclada o no con esputo), se elimina tosiendo y el pH es neutro o alcalino.

La presencia de *melenas* implica el contacto de la sangre con ácido clorhídrico, por lo que suele coexistir con hematemesis. En esta situación, la regla es que primero aparezca la hematemesis y más tarde la melena. Teniendo en cuenta que son precisos entre 2 y 4 días para que aparezca una melena, su presencia no indica que la hemorragia digestiva sea activa.

Finalmente, el *sangrado oculto alto* lleva a la degradación de la hemoglobina (tanto del grupo hemo como de la globina), por lo que las técnicas basadas en la prueba del guayaco o inmunoquímicas pueden ser negativas. Sin embargo, se mantiene el anillo porfirínico, por lo que puede detectarse mediante las pruebas específicas (v. fig. 39-1).

Aunque la *hematoquecia* es un dato más sugerente de hemorragia digestiva baja, si el tránsito digestivo es rápido, puede ser la manifestación de una hemorragia alta.

Las *hemorragias digestivas bajas* habitualmente se manifiestan como hematoquecia, rectorragia o sangre oculta. La rectorragia sugiere un origen distal, mientras que la hematoquecia traduce un origen proximal. En las hemorragias digestivas bajas, la hemoglobina está poco degradada, por lo que todas las pruebas que detectan «sangre oculta en heces» suelen ser positivas (v. fig. 39-1).

Síndrome de isquemia intestinal

De forma similar a otros órganos, aparece isquemia intestinal cuando el aporte de sangre es insuficiente para responder a las demandas metabólicas.

Mecanismos y causas

Existen dos tipos de isquemia intestinal: *a) obstructiva,* debida a la estenosis u obstrucción de las arterias intestinales, y *b) no obstructiva.*

Mecanismos obstructivos

Pueden corresponder, a su vez, a lesiones parietales (habitualmente por aterosclerosis, más rara vez por vasculitis) o luminales. Además, las lesiones luminales pueden deberse a trombosis o a embolismos procedentes de las cavidades cardíacas izquierdas.

Mecanismos no obstructivos

Aparece isquemia no obstructiva cuando se asocian varios factores, principalmente, la disminución de la presión de perfusión cardíaca y el aumento del tono simpático, que desencadena una importante arterioloconstricción. Aunque esta situación puede afectar a cualquier porción del intestino, es más frecuente que tenga lugar en las zonas límites

entre los territorios vasculares, es decir, el ángulo esplénico del colon y la zona media del recto.

En la aparición de las lesiones intestinales, como en otros tipos de isquemia, desempeñan un papel importante los radicales libres de oxígeno (v. cap. 4). El motivo de detallarlo en este contexto es que la isquemia intestinal experimental ha sido muy utilizada para estudiar la acción de estos agentes.

Los radicales libres ocasionan lesiones tanto durante la fase de isquemia como en caso de producirse la reperfusión de la zona (fig. 39-2). Durante la isquemia, las células inflamatorias acumuladas en el área isquémica son la fuente principal de radicales libres de oxígeno. Durante la reperfusión tras la isquemia (o mejor, reoxigenación), el mecanismo de generación de radicales libres es diferente. Las células intestinales poseen una abundante dotación de la enzima xantina deshidrogenasa, implicada en el metabolismo de las purinas. Durante la isquemia aumenta la permeabilidad de calcio, por lo que aumenta la concentración intracelular de este catión. El aumento de calcio intracelular activa una proteasa que transforma la xantina deshidrogenasa en xantina oxidasa. Cuando se produce la reoxigenación, la xantina oxidasa es capaz de generar superóxido y, a partir de esta molécula, el resto de los radicales libres. Avalan esta interpretación el papel protector que sobre la isquemia ejercen varios sistemas antioxidantes (superóxido dismutasa o catalasa) y la inhibición de la xantina oxidasa con alopurinol.

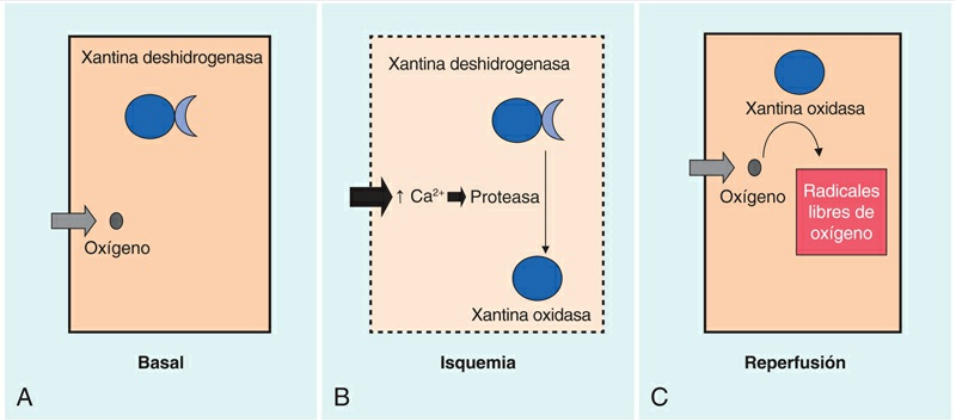


FIGURA 39-2 Generación de radicales libres de oxígeno durante la isquemia-reperfusión.

Manifestaciones y fisiopatología

Las manifestaciones son diferentes en la forma aguda y en la crónica.

Isquemia aguda

Aparece en aquellas circunstancias en las que la disminución del aporte sanguíneo es lo suficientemente intensa como para que tenga lugar la necrosis

de la pared intestinal (infarto intestinal). Característicamente, corresponden a la obstrucción de un único vaso (habitualmente la arteria mesentérica superior). La mitad de los casos corresponden a embolismo arterial y el resto se reparten entre la trombosis arterial y la isquemia no oclusiva. Los datos característicos son: *a) dolor abdominal* de inicio súbito, localización periumbilical, muy intenso, persistente, no asociado inicialmente a signos locales de irritación peritoneal (v. más adelante) y atribuible a la necrosis de la pared intestinal; a continuación, pueden aparecer manifestaciones que corresponden a la irritación del peritoneo que cubre la pared intestinal necrosada; *b) íleo paralítico,* como consecuencia de la irritación peritoneal; *c) shock,* debido tanto a la hipovolemia por acumulación de plasma y sangre en la zona infartada como a la absorción de toxinas bacterianas y agentes vasoactivos, y *d) hematoquecia* o *melena,* porque la sangre vertida a la luz intestinal es expulsada por el ano.

Isquemia crónica

En estos casos, el aporte sanguíneo es suficiente para las necesidades de la pared intestinal en reposo, pero no cuando desarrolla su función digestiva. Debido al desarrollo de colaterales, únicamente aparece cuando se obstruyen dos o más vasos. Por la semejanza con la angina de pecho, en la que el dolor también surge cuando aumentan las necesidades de sangre del miocardio, este cuadro es conocido como *angina intestinal.* La causa más frecuente es la estenosis del sistema arterial, siendo preciso que estén afectados al menos dos de los tres troncos principales. La manifestación principal es el *dolor abdominal,* de localización periumbilical, que aparece después de comer y dura entre 1 y 4 h. El motivo de esta cronología es evidente, ya que, como hemos mencionado anteriormente, tras la ingesta debe incrementarse notablemente el aporte sanguíneo. La causa inmediata del dolor es la acumulación de metabolitos del metabolismo anaerobio y/o un espasmo de la musculatura intestinal, pues la isquemia estimula su contractilidad. Otra consecuencia de la deficiencia de irrigación es la *malabsorción,* aunque no es constante, y, si los pacientes pierden peso, se debe principalmente a la *sitofobia,* o abstención de comer por miedo al dolor.

Dolor originado en el aparato digestivo

Aspectos generales

El dolor del tubo digestivo puede ser de dos tipos: visceral o somático (v. cap. 73), que se diferencian por los estímulos que los desencadenan y las características clínicas (tabla 39-2).

Tabla 39-2

Tipos de dolor abdominal

Dolor visceral	Dolor parietal
Sordo	Agudo
Mal localizado	Bien localizado
Referido a la línea media («simétrico»)	En la región de la lesión («asimétrico»)
No asociado a contractura abdominal	Asociado a contractura abdominal
Asociado a inquietud y agitación	Tendencia del enfermo a la inmovilidad
No modificado por los movimientos	Aumenta con los movimientos
Presencia de dolor referido	Ausencia de dolor referido

El *dolor visceral* se origina en la pared del tubo digestivo por la estimulación de terminaciones nerviosas que responden a varios tipos de factores: *a) aumento de la presión intramural* (bien por la contracción violenta de la musculatura, bien por la distensión cuando se acumula el contenido en la estenosis u obstrucción); *b) isquemia,* y *c) inflamación o ulceración* de la mucosa. Estos estímulos viajan a través de las fibras simpáticas hasta la médula y, desde esta, hacia centros superiores.

El dolor visceral posee varias características. En primer lugar, es *sordo y mal localizado en la línea media del abdomen,* aproximadamente a la altura de la víscera de la que procede; así pues, el dolor del «intestino anterior» (estómago, duodeno, vía biliar y pancreática) se aprecia en la región epigástrica, el originado en el «intestino medio» (intestino delgado, apéndice, mitad derecha del colon) se percibe en la región periumbilical y el del «intestino inferior» (colon transverso, derecho y sigma) en la zona hipogástrica. La explicación del carácter sordo es que las fibras nerviosas, preferentemente de tipo C, conducen de forma lenta. Por otro lado, la mala localización se atribuye a tres hechos: *a)* la escasa inervación de la víscera (comparándola con la piel); *b)* la inervación bilateral de cada víscera (excepto uréteres y genitales), y *c)* las aferencias de diferentes vísceras, que acceden a través del mismo segmento. La percepción del dolor en la línea media se explica porque durante el desarrollo embrionario todas las vísceras abdominales tienen el mesenterio en la zona central del abdomen, por lo que, independientemente de su posición final, el dolor se interpreta localizado en esa región. Asimismo, es un dolor que *no se asocia a contractura abdominal, pero sí a inquietud y agitación, sin experimentar un incremento con los movimientos.* Finalmente, si el estímulo doloroso es muy intenso, además del dolor

mencionado, puede aparecer un *dolor referido,* que surge en zonas alejadas de la víscera que la origina (no es conceptualmente un dolor irradiado; v. cap. 73). Este dolor referido es más agudo y mejor localizado que el dolor visceral acompañante. La explicación del dolor referido consiste en la «mala interpretación» en la corteza cerebral del origen de los estímulos dolorosos, ya que los procedentes de diversos dermatomas tienen la misma vía de entrada en la médula que los originados de las vísceras correspondientes. En la tabla 39-3 se indica la correspondencia entre la inervación de las vísceras y los dermatomas.

Tabla 39-3

Localización del dolor referido

Vísceras	Dermatomas
Cápsula de Glisson (hígado) Cápsula esplénica Pericardio	De C3 a C5
Vesícula biliar Estómago Páncreas Intestino delgado	De D6 a D9
Apéndice Colon Vísceras pélvicas	De D10 a D11
Sigma Recto Riñón y uréter Testículo	De D11 a L1
Vejiga urinaria	De S2 a S4

El *dolor parietal* se origina en la serosa peritoneal por la estimulación de terminaciones nerviosas, principalmente por inflamación (química o infecciosa). Estos estímulos viajan al sistema nervioso central a través de fibras A y C de los nervios somáticos (frénico, nervios intercostales y lumbares).

El dolor parietal, a diferencia del visceral, tiene otras características: *a)* es un dolor *agudo, continuo* y *bien localizado* (como el somático en general); *b)* se asocia a *contractura abdominal* (siendo máxima en presencia de infección bacteriana y mínima por sangre); *c) se exacerba con los movimientos* (p. ej., con la respiración y con la tos) y con la presión, por lo que el enfermo tiende a la inmovilidad; la razón se debe a que todas estas maniobras aumentan el contacto del agente irritante con la serosa, y *d) no se asocia a dolor referido.*

No es infrecuente que una lesión de las vísceras abdominales ocasione en un primer momento un dolor de características viscerales y, a continuación, evolucione hacia un dolor parietal (fenómeno conocido como «conversión»).

Aspectos específicos

Las características específicas del dolor por afectación de cada uno de los

segmentos del tubo digestivo serán contempladas en los siguientes apartados.

Dolor de origen esofágico

Existen tres formas principales de expresión del dolor de origen esofágico: odinofagia, pirosis y dolor cólico esofágico. En general, el dolor esofágico se localiza a la altura de la lesión o de la anormalidad funcional y puede irradiarse hacia la espalda (excepcionalmente, al cuello y a los brazos), remedando el dolor de la insuficiencia coronaria, lo que no es extraño si tenemos en cuenta que las vías nerviosas implicadas son las mismas.

Pirosis

La pirosis, una de las consecuencias del reflujo gastroesofágico, es una sensación de ardor que asciende desde el epigastrio hasta el cuello por detrás del esternón en forma de «oleadas». Como ya se ha mencionado con anterioridad (v. cap. 36), el reflujo suele ir acompañado de sialorrea.

Son circunstancias desencadenantes las que favorecen el reflujo al esófago del contenido gástrico, es decir: *a)* la presencia de contenido gástrico en la parte alta del estómago (p. ej., al inclinarse hacia delante o al adoptar el decúbito supino), lo que explica un dato aparentemente paradójico, la aparición de pirosis en el período posprandial, cuando el pH gástrico es menor; se ha comprobado que esto se debe a la presencia de un «bolsillo ácido» que ocupa la parte superior de la cámara gástrica; *b)* la repleción del estómago tras comidas copiosas o cuando se vacía lentamente (p. ej., en la estenosis pilórica o en la gastroparesia), y *c)* el aumento de la presión intraabdominal —y, por lo tanto, intragástrica— (p. ej., por el embarazo o el uso de ropa ajustada).

La demostración de la presencia de pirosis puede realizarse mediante la prueba de Bernstein, que consiste en instilar en la porción distal del esófago una cantidad conocida de ácido clorhídrico y evaluar si desencadena un dolor similar al que espontáneamente refiere el paciente.

Odinofagia

Se denomina odinofagia a la presencia de dolor al deglutir. Este síntoma se debe a la inflamación de la mucosa esofágica, principalmente de causa infecciosa o tóxica.

Dolor cólico esofágico

Es un dolor intenso debido a la presencia de contracciones musculares potentes, persistentes o repetitivas. Puede aparecer de forma espontánea (en las alteraciones motoras esofágicas) o ser desencadenado por la ingesta de alimentos y líquidos que irritan la mucosa (p. ej., si son muy fríos o calientes, son ácidos o contienen alcohol).

Dolor de origen gástrico

Puede adoptar dos patrones diferentes: el dolor característico del *ulcus* péptico (bien definido) y las molestias peor definidas, encuadradas bajo el término «dispepsia no ulcerosa».

Dolor del *ulcus* péptico

Tiene unas características bien definidas: *a)* es de carácter variable, aunque por regla general de tipo urente; *b)* se localiza en el epigastrio y no se irradia; *c)* aparece de 30 min a 3 h después de la comida, período correspondiente al vaciamiento gástrico de la comida, por lo que el ácido clorhídrico irrita las terminaciones nerviosas del fondo y de los bordes de la úlcera; *d)* aparece en forma de brotes temporales, característicamente en primavera y otoño, y *e)* se alivia con la ingesta de alimentos y antiácidos, que neutralizan el ácido clorhídrico.

Dispepsia no ulcerosa

Las molestias de otras gastropatías (inflamaciones, neoplasias, trastornos funcionales), relacionadas con anormalidades de la motilidad y del vaciamiento del estómago, son calificadas de dispepsia o de indigestión. Ambos términos son equivalentes, incluso etimológicamente, para designar estas sensaciones patológicas que los pacientes, de forma equivocada, atribuyen a que la digestión no es normal y que, si están en relación con la ingesta, es porque surgen cuando el estómago está repleto. Las molestias dispépticas nada tienen de característico, salvo la localización imprecisa en el epigastrio y el carácter de sordas, como corresponde a un dolor visceral. El paciente es incapaz de señalar circunstancias que le alivien. Claramente es un síndrome, con diferentes manifestaciones (tipo reflujo, tipo *ulcus,* tipo dismotilidad) y con una patogenia similar a la del intestino irritable.

Dolor intestinal

Como todos los dolores viscerales, es sordo y mal localizado en la región periumbilical si procede del intestino delgado y en la mitad inferior del abdomen si tiene su origen en el intestino grueso.

Un tipo especial de dolor intestinal es el *dolor cólico,* es decir, con exacerbaciones y remisiones; las primeras coinciden con actividad contráctil intensa de la pared que aumenta la tensión intramural, y las segundas, con la ausencia de esta actividad. Es expresión de hiperperistaltismo, generalmente desencadenado por el intento de hacer pasar el contenido intestinal acumulado delante de un obstáculo. Este dolor se alivia con la defecación, que significa que el contenido intestinal ha logrado atravesar la zona estenosada.

Dolor de origen rectal. Tenesmo

El tenesmo es una sensación de ocupación y ardor en el recto, acompañada de

la impresión de que la evacuación ha sido incompleta. Es la expresión de la irritación de la mucosa porque está inflamada y/o ulcerada, o bien existe una ocupación de la luz.

Fisiopatología de los gases intestinales

Recuerdo fisiológico

El tubo digestivo contiene, en condiciones normales, entre 30 y 200 mL de gas. El 99% de este volumen está formado por una proporción muy variable de cinco gases: nitrógeno, oxígeno, anhídrido carbónico, hidrógeno y metano. Estos gases son inodoros, siendo una combinación de otros gases (ácido sulfhídrico, amoníaco, aminoácidos volátiles), que se encuentran en baja concentración (< 1%), la responsable del olor característico del flato.

El origen de los gases intestinales es múltiple: *a)* el aire deglutido (O_2, N_2), que es el principal componente cuantitativo, o el contenido en las bebidas gaseosas; *b)* el producido en la luz intestinal (anhídrido carbónico, hidrógeno y metano) como consecuencia del metabolismo de principios inmediatos, la acción bacteriana (p. ej., *Methanobrevibacter smithii,* que genera metano) o la neutralización del ácido por bicarbonato, y *c)* la difusión de gases desde la sangre.

La eliminación también tiene lugar de tres formas: *a)* directamente al exterior por la boca mediante los eructos y, sobre todo, por el ano; *b)* por difusión a la sangre y, desde ella, al aire espirado, y *c)* por el consumo de las bacterias del colon.

En la figura e39-4 se indican de forma esquemática los movimientos de los gases intestinales.

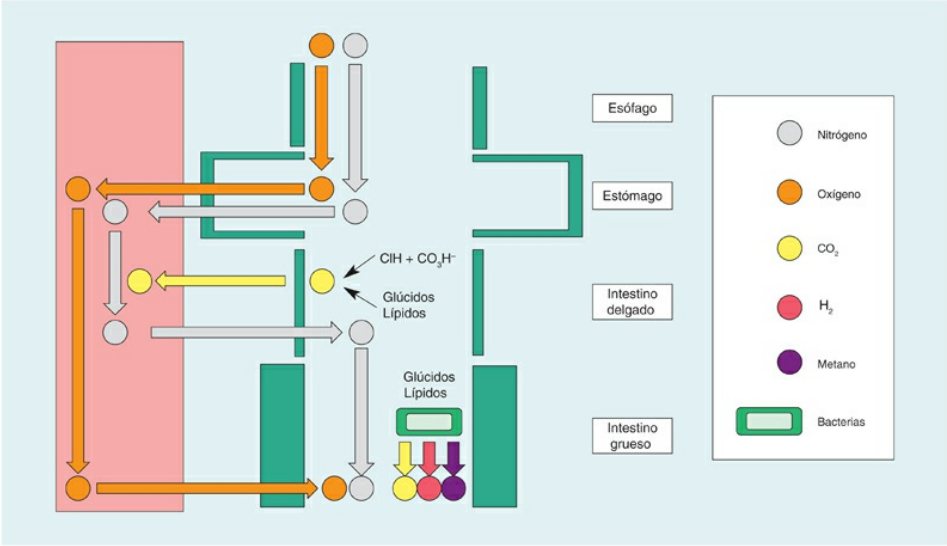


FIGURA E39-4 Gases en el tubo digestivo.

Exploración de los gases intestinales

El exceso de gas, o meteorismo, se puede demostrar percutiendo el abdomen para comprobar el timpanismo característico o mediante el examen radiológico simple.

Aumento del gas en el tubo digestivo

Mecanismos y causas

Teniendo en cuenta el origen del gas intestinal, existen cuatro mecanismos principales por los que aumenta su cantidad: *a)* el aumento del gas deglutido (habitualmente por hábito nervioso o por ingesta rápida), conocido como aerofagia; *b)* la hiperclorhidria (que aumenta la cantidad de ácido neutralizado en el duodeno); *c)* la excesiva ingesta de bebidas gaseosas, y *d)* el aumento de la producción de gases por las bacterias del colon como consecuencia de la mayor cantidad de sustratos (oligosacáridos no absorbibles —p. ej., legumbres— o glúcidos no digeridos o absorbidos).

Consecuencias

Las consecuencias del exceso de gases son de cuatro tipos.

Eructos

Consisten en la expulsión sonora de gas por la boca. Pueden corresponder al consumo de bebidas gaseosas, a la excesiva deglución de aire o a la transformación de glúcidos sobre sustratos retenidos. La fetidez del eructo sugiere principalmente este último mecanismo.

Distensión abdominal

Tiene de particular que es intermitente, por las variaciones de la cantidad de gas acumulado.

Dolor

No tiene características especiales y, aunque se suele atribuir a la distensión de la pared intestinal, es posible que sea expresión de una disfunción motora, ya que se ha comprobado que no está en relación con la cantidad de gas albergado en el intestino.

Flatulencia excesiva

El aumento de la expulsión de gases por el ano no tiene trascendencia médica, aunque sí puede ocasionar problemas sociales.

Halitosis

Se define halitosis como el mal olor del aliento emitido desde la cavidad oral.

En un tanto por ciento importante de casos, no se objetiva este signo, correspondiendo a alteraciones psicológicas, como el delirio halitósico o la halitofobia.

Mecanismos y causas

Existen dos formas principales de halitosis: transitorias y persistentes (v. fig. e39-5).

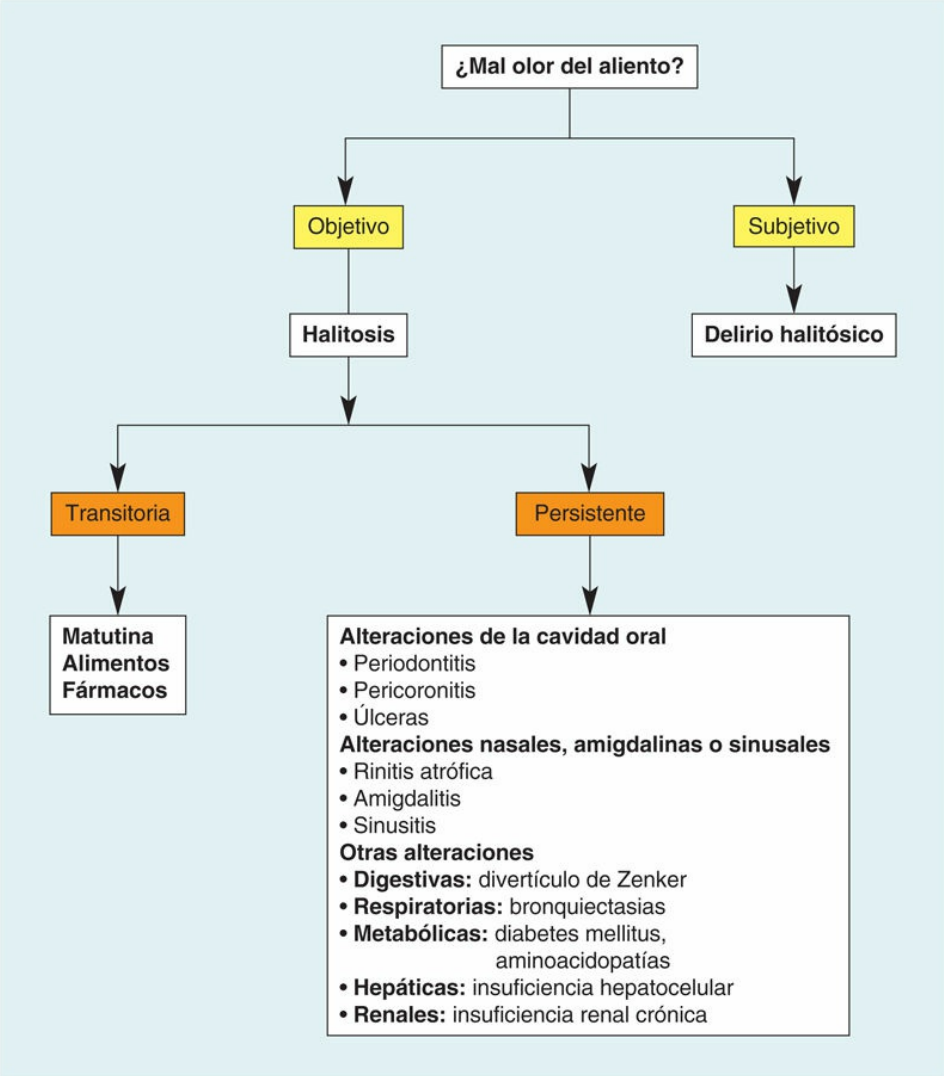


FIGURA E39-5 Halitosis.

Las *formas transitorias* incluyen la halitosis matutina (relacionada con el estancamiento de la saliva y la putrefacción de restos de comida y células epiteliales por bacterias acumuladas en el dorso de la lengua) y las asociadas a consumo de diferentes sustancias (p. ej., ajo, cebolla, tabaco, alcohol) o fármacos (p. ej., metronidazol, nitritos).

Las *formas persistentes* corresponden en su mayor parte (80-85%) a problemas de la cavidad oral, especialmente a periodontitis y pericoronitis, siendo las moléculas responsables del mal olor los compuestos volátiles de azufre. Aproximadamente un 10% de las causas de halitosis corresponden a problemas nasales (p. ej., rinitis atrófica, amigdalitis o sinusitis). El resto de los casos corresponde a problemas esofágicos (p. ej., divertículo de Zenker), respiratorios (bronquiectasias), metabólicos (diabetes mellitus, aminoacidopatías), hepáticos (insuficiencia hepatocelular) o renales (insuficiencia renal crónica).

Consecuencias y manifestaciones

La halitosis, por sí misma, no tiene consecuencias patológicas, aunque supone en muchos casos un problema social muy importante.

Atendiendo al mecanismo causal, se distinguen distintos olores que han sido o serán mencionados en los capítulos 5, 42, 49, 63 y 65 de este manual.

Autoevaluación

Preguntas

1. ¿Cuál de las siguientes arterias no deriva del tronco celíaco?
    a) Hepática
    b) Esplénica
    c) Coronaria estomáquica
    d) Mesentérica superior
    e) Ninguna de las anteriores
2. La anastomosis que conecta la arteria sigmoidea con varias ramas de la arteria mesentérica superior se denomina:
    a) Arteria de Dieulafoy
    b) Arco de Brunner
    c) Arcada de Riolano
    d) Arteria marginal de Drummond
    e) Ninguna de las anteriores
3. Con respecto a la fisiología de la circulación intestinal:
    a) Supone el 50% del gasto cardíaco durante el ayuno
    b) Durante la ingesta aumenta un 200% el flujo arterial
    c) La adenosina tiene un efecto vasoconstrictor
    d) El flujo se reparte en un 25% en la capa mucosa y en un 75% en el resto

e) Ninguna de las anteriores

4. En un paciente con anemia ferropénica se sospecha una hemorragia digestiva alta, aunque no se detecta mediante endoscopia. Para la detección de sangre oculta en heces emplearía:
   a) Prueba del guayaco
   b) Técnicas inmunoquímicas
   c) Detección química del grupo hemo y porfirinas
   d) Cualquiera de las anteriores
   e) Ninguna de las anteriores
5. La expulsión de sangre visible mezclada con heces se denomina:
   a) Melenas
   b) Hematemesis
   c) Hematoquecia
   d) Rectorragia
   e) Ninguna de las anteriores
6. En un paciente con aclorhidria no esperaría encontrar:
   a) Melenas
   b) Hematemesis
   c) Hematoquecia
   d) Rectorragia
   e) Ninguna de las anteriores
7. No es una manifestación característica de la isquemia intestinal aguda:
   a) Dolor abdominal de inicio súbito
   b) Sitofobia
   c) Íleo paralítico
   d) Shock
   e) Hematoquecia
8. No es una característica propia del dolor abdominal de origen parietal:
   a) Carácter agudo
   b) Localización precisa
   c) Asociación a contractura abdominal
   d) Asociación a dolor referido
   e) Aumento con los movimientos
9. El mal olor presente en el flato depende de la presencia del siguiente gas:
   a) Nitrógeno
   b) Oxígeno
   c) Hidrógeno
   d) Metano
   e) Ninguno de los anteriores
10. La causa más frecuente de halitosis verdadera persistente es:
   a) Divertículo de Zenker
   b) Bronquiectasias
   c) Encefalopatía hepática
   d) Rinitis atrófica

e) Ninguna de las anteriores

Respuestas

1. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: el tronco celíaco posee tres ramas: 1) la arteria hepática (de la que derivan la arteria hepática propiamente dicha y la arteria gastroduodenal, que irriga parcialmente la región pancreático-duodenal y la curvatura mayor del estómago); 2) la arteria coronaria estomáquica que irriga la curvatura menor del estómago, y 3) la arteria esplénica (que irriga el bazo y parte de la curvatura mayor).

2. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: las principales conexiones entre las arterias digestivas son: 1) las arcadas pancreático-duodenales, que ponen en contacto el tronco celíaco y la arteria mesentérica superior; 2) la arcada de Riolano, que conecta la arteria cólica media (derivada de la mesentérica superior) con la arteria cólica izquierda (derivada de la mesentérica inferior), y 3) la arteria marginal de Drummond, que conecta la arteria sigmoidea con varias ramas de la arteria mesentérica superior.

3. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: el flujo arterial a través de los tres sistemas arteriales mencionados es elevado y corresponde aproximadamente al 20-25% del gasto cardíaco durante el ayuno. Sin embargo, durante la ingesta, y en relación directa con el paso del quimo, aumenta en un 200%. La distribución del flujo es variable a lo largo de la pared del tubo digestivo; el 75% corresponde a la mucosa, y el 25%, al resto de las capas. Los mediadores implicados en la vasodilatación en relación con la ingesta son el óxido nítrico y la adenosina.

4. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: existen tres tipos de técnicas: las basadas en la prueba del guayaco, que miden la actividad peroxidásica de la hemoglobina; las inmunoquímicas, que emplean anticuerpos frente a la hemoglobina (específicamente globina) humana, y la medición de hemo/porfirinas. El *sangrado oculto alto* lleva a la degradación de la hemoglobina (tanto del grupo hemo como de la globina), por lo que las técnicas basadas en la prueba del guayaco o inmunoquímicas pueden ser negativas. Sin embargo, se mantiene

el anillo porfirínico, por lo que puede detectarse mediante las pruebas específicas.

5. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: existen cuatro formas principales por las que se manifiesta la hemorragia digestiva: 1) hematemesis, que consiste en la emisión de la sangre por la boca, bien de color rojo, bien en forma de «posos de café»; 2) melenas, caracterizadas por la emisión de heces negruzcas, pastosas y pegajosas debidas a sangre transformada por el ácido clorhídrico; 3) expulsión de sangre roja por el ano, ya sea mezclada con las heces (hematoquecia) o aislada (rectorragia), y 4) sangrado oculto en heces, que se manifiesta por una anemia ferropénica.

6. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: la presencia de melenas implica el contacto de la sangre con ácido clorhídrico, por lo que suele coexistir con hematemesis. En esta situación, la regla es que primero aparezca la hematemesis y más tarde la melena. Teniendo en cuenta que son precisos entre 2 y 4 días para que aparezca una melena, su presencia no indica que la hemorragia digestiva sea activa.

7. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: la sitofobia es característica de la isquemia intestinal crónica, ya que la ingesta pone de manifiesto la insuficiencia arterial y genera dolor.

8. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: el dolor parietal, a diferencia del visceral, tiene otras características: 1) es un dolor agudo, continuo y bien localizado (como el somático en general); 2) se asocia a contractura abdominal (siendo máxima en presencia de infección bacteriana y mínima por sangre); 3) se exacerba con los movimientos (p. ej., con la respiración y con la tos) y con la presión, por lo que el enfermo tiende a la inmovilidad; la razón se debe a que todas estas maniobras aumentan el contacto del agente irritante con la serosa, y 4) no se asocia a dolor referido.

9. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: nitrógeno, oxígeno, anhídrido carbónico, hidrógeno y

metano son inodoros, siendo una combinación de otros gases (sulfhídrico, amoníaco, aminoácidos volátiles), que se encuentran en baja concentración (< 1%), la responsable del olor característico del flato.

10. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: las *formas persistentes* de halitosis corresponden en su mayor parte (80-85%) a problemas de la cavidad oral, especialmente a periodontitis y pericoronitis, siendo las moléculas responsables del mal olor los compuestos volátiles de azufre. Aproximadamente un 10% de las causas de halitosis corresponden a problemas nasales (p. ej., rinitis atrófica, amigdalitis o sinusitis). El resto de los casos corresponde a problemas esofágicos (p. ej., divertículo de Zenker), respiratorios (bronquiectasias), metabólicos (diabetes mellitus, aminoacidopatías), hepáticos (insuficiencia hepatocelular) o renales (insuficiencia renal crónica).

CAPÍTULO 40

Recuerdo anatómico y fisiológico del hígado. Manifestaciones de la patología hepática. Exploración del hígado

Recuerdo anatómico

Características macroscópicas

El hígado es un órgano de aproximadamente 1.500 g de peso, situado debajo del hemidiafragma derecho y rodeado por una capa densa de tejido conjuntivo (cápsula de Glisson). En la cara anterior, el ligamento falciforme divide el hígado en dos lóbulos asimétricos (derecho e izquierdo) y, en la cara inferior, presenta dos lóbulos más: cuadrado y caudado. Sin embargo, desde un punto de vista funcional (irrigación y drenaje biliar), el hígado está dividido en dos lóbulos de tamaño similar, subdivididos en varios segmentos. En el hilio hepático se encuentran tres tipos de estructuras: *a)* la arteria hepática, procedente del tronco celíaco; *b)* la vena porta, que aporta sangre desde el intestino, y *c)* el conducto hepático, encargado de vehicular la bilis hacia la vesícula biliar y el duodeno (v. fig. e40-1). La sangre venosa es drenada por las venas suprahepáticas, que desembocan en la vena cava inferior.

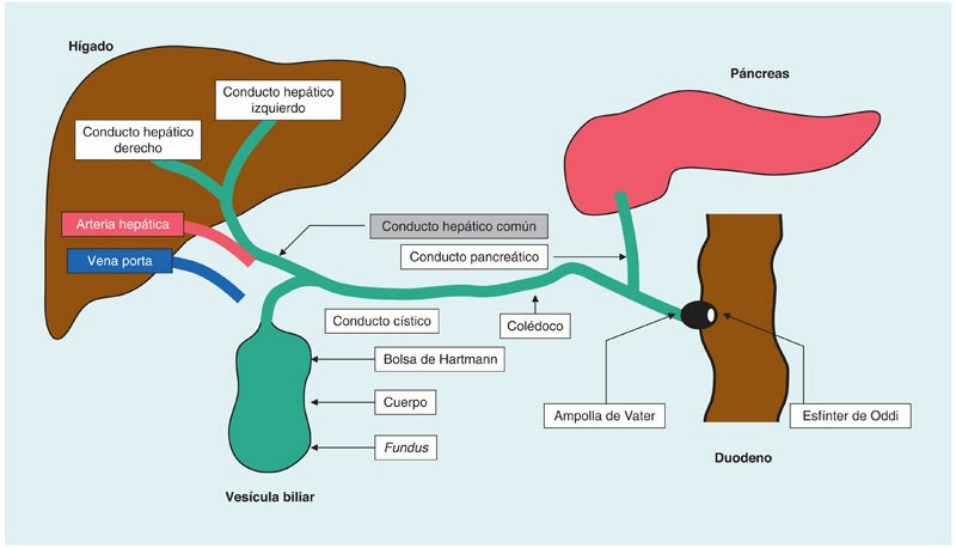


FIGURA E40-1 Esquema anatómico general.

Tipos celulares

El hígado está constituido por cinco tipos celulares que se relacionan anatómica y funcionalmente entre sí para realizar sus funciones: hepatocitos, células de los conductos biliares, células endoteliales, células de Ito y células de Kupffer (v. fig. e40-2).

Los *hepatocitos* son células poligonales, muy ricas en orgánulos: *a)* retículo

endoplásmico rugoso y ribosomas libres, encargados de la síntesis proteica; *b)* retículo endoplásmico liso y peroxisomas, con funciones destoxificadoras; *c)* gránulos de glucógeno; *d)* vacuolas de lípidos, y *e)* un importante citoesqueleto formado por microtúbulos y microfilamentos, con una participación esencial en la secreción biliar. Estas células presentan una polarización funcional, con tres superficies funcionales diferentes: *a)* la región apical o canalicular, encargada de la secreción de bilis; *b)* la región basolateral, en contacto con los sinusoides vasculares, y *c)* la superficie lateral.

Las *células de los conductos biliares* son cuboidales en un principio y posteriormente cilíndricas. Forman estructuras tubulares que son reconocibles inicialmente en los espacios porta y que se denominan colangíolos, conductillos o conductos de Hering.

Las *células endoteliales* tapizan los sinusoides hepáticos y están separadas de la cara basolateral de los hepatocitos por los espacios de Disse. Este endotelio tiene varias particularidades: es fenestrado (lo que facilita el contacto de la sangre con los hepatocitos, aunque evita el paso de moléculas grandes como los quilomicrones), posee una membrana basal incompleta y presenta capacidad de contraerse en respuesta a diversos estímulos.

Las *células perisinusoidales o de Ito* se localizan en los espacios de Disse y desempeñan tres funciones fundamentales: *a)* almacenan vitamina A; *b)* regulan el flujo sanguíneo por medio de su capacidad contráctil, y *c)* participan en la fibrogénesis hepática, sintetizando tanto elementos de la matriz extracelular como factores de crecimiento.

Las *células de Kupffer* se localizan de forma intercalada entre las células endoteliales y son las representantes del sistema mononuclear fagocítico en el hígado; desempeñan las funciones propias de esta estirpe celular (p. ej., fagocitosis, presentación antigénica, producción de citocinas).

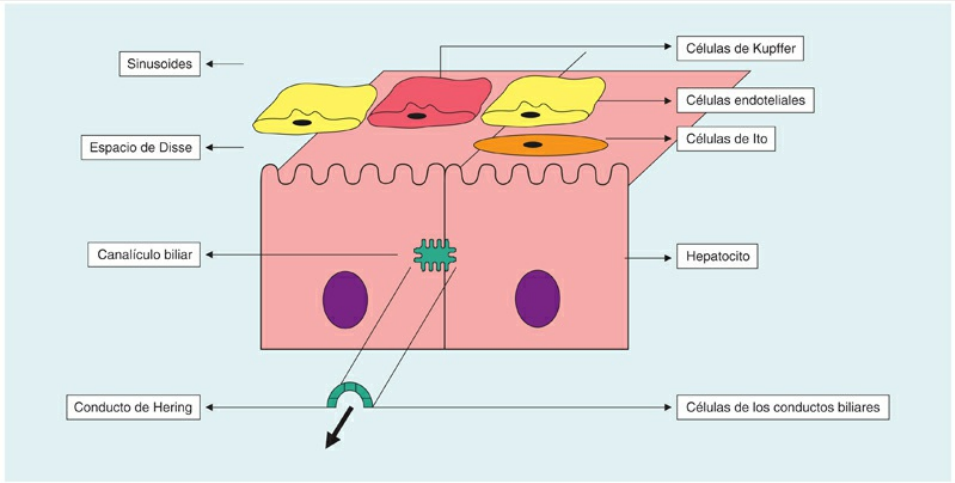


FIGURA E40-2 Tipos de células hepáticas.

Organización estructural y funcional

Los diferentes tipos celulares se disponen de forma ordenada y constituyen el parénquima hepático. El estudio histológico y funcional hepático ha permitido definir dos tipos de estructuras delimitadas por las venas centrolobulillares y los espacios porta (fig. 40-1): los lobulillos y los ácinos. Un *espacio porta* es una región de tejido conjuntivo, flanqueada por hepatocitos (que constituyen la placa limitante), que contiene tres elementos: un canalículo biliar, una arteriola derivada de la arteria hepática y una vénula derivada de la vena porta. Los *lobulillos hepáticos* (de Kiernan) son fragmentos de 1-2 mm de diámetro, de forma hexagonal y bordes imprecisos en el hígado humano, limitados por espacios porta. Los *ácinos hepáticos* (de Rappaport) presentan una mayor correlación funcional que los lobulillos. Su estructura es romboidal, con el eje mayor delimitado por dos espacios porta, y el eje menor, por dos venas centrolobulillares. En este modelo se describen tres zonas (1, 2 y 3) de acuerdo con su mayor o menor vascularización. Esta distribución zonal tiene importancia fisiopatológica, ya que las lesiones isquémicas afectarán predominantemente a las zonas peor vascularizadas (zona 3), mientras que el daño tóxico por sustancias que acceden por vía hemática será mayor en las zonas mejor vascularizadas (zona 1).

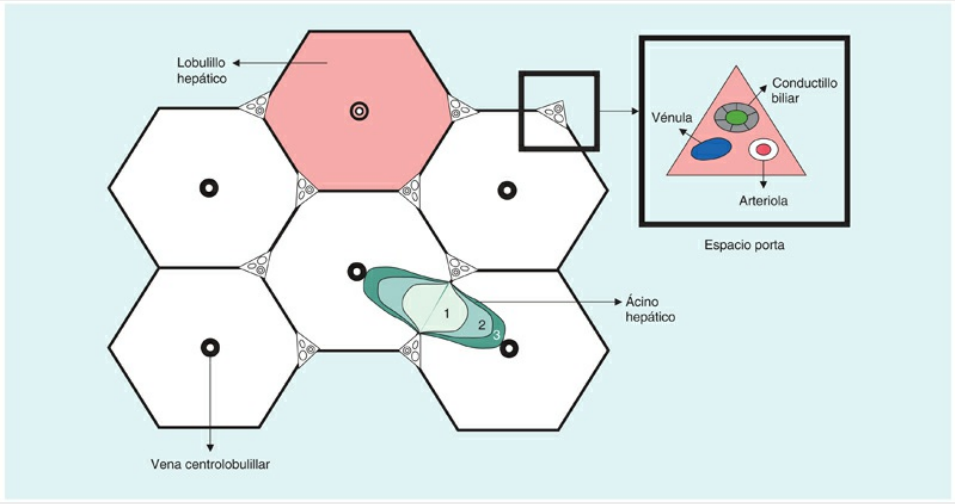


FIGURA 40-1 Organización estructural y funcional del hígado. *1*, BSEP *(bile salt export pump)*; *2*, ASBT *(apical sodium-dependent bile salt transporter)*.

La sangre de las ramas de la porta y de la arteria hepática confluye en los sinusoides y avanza hacia el centro del lobulillo para drenar en las venas centrolobulillares y, a través de las suprahepáticas, en la cava inferior.

La bilis, segregada por los hepatocitos a los canalículos biliares, es recogida por los conductillos de los espacios porta, que se unen con otros para dar origen a conductos de calibre cada vez mayor.

Circulación hepática

La perfusión hepática es peculiar, ya que este órgano recibe un doble aporte sanguíneo, es decir: *a)* un sistema de alta presión, rico en oxígeno, dependiente de la arteria hepática, y *b)* un sistema de baja presión, pobre en oxígeno y rico en nutrientes, procedente de la vena porta. Ambos sistemas, como ya ha sido mencionado, confluyen en los sinusoides hepáticos.

El flujo hepático es elevado, lo que supone aproximadamente una cuarta parte del gasto cardíaco total (1.400-1.600 mL de sangre por minuto). Aunque el aporte sanguíneo hepático oscila a lo largo del día (en relación con la circulación esplácnica), aproximadamente dos tercios corresponden al flujo portal y un tercio a la circulación arterial.

El hígado posee además un rico drenaje linfático, cuya función básica es eliminar el exceso de líquido acumulado en los espacios de Disse. Los primeros vasos linfáticos aparecen en la periferia de los espacios porta y van confluyendo hasta desembocar en el conducto linfático.

Regeneración hepática

El hígado es un órgano que posee una gran capacidad de regeneración, aunque esta no se pone de manifiesto en condiciones normales. Cuando existe una lesión hepática, los hepatocitos son capaces de desarrollar dos tipos de respuesta diferentes: la hiperplasia y la hipertrofia. La respuesta hipertrófica, con aumento notable del retículo endoplásmico liso, es característica tras lesiones tóxicas o alteraciones del metabolismo lipídico o glucídico. La hiperplásica (aumento del número de células) aparece tras la necrosis o apoptosis de hepatocitos; las responsables de este proceso son un tipo especial de células pluripotenciales denominadas células ovales.

Recuerdo fisiológico

El hígado desempeña múltiples funciones esenciales para el organismo. En este apartado recordaremos brevemente las más importantes.

Funciones metabólicas

El hígado desempeña un papel central en el metabolismo de los principios inmediatos, las vitaminas, los oligoelementos, y un papel indirecto en el balance hidrosalino. En general, después de las comidas, consume y almacena los sustratos que serán utilizados en períodos interdigestivos o en situaciones extraordinarias (p. ej., estrés). Aunque muchas de estas funciones serán consideradas con más detalle en los capítulos sobre metabolismo (v. parte 9), citaremos los aspectos más importantes.

Metabolismo de los glúcidos

Después de las comidas, los oligosacáridos acceden a los hepatocitos. El oligosacárido absorbido más importante es la glucosa, ya que los otros dos (galactosa y fructosa) siguen una ruta metabólica diferente (v. cap. 63). Así, la galactosa es transformada en glucosa, mientras que la fructosa es degradada a través de la glucólisis. En el período posprandial, la glucosa se utiliza para la síntesis de sustancias de almacenamiento (glucógeno o triacilglicéridos) o es consumida por la glucólisis para generar acetil coenzima A (acetil-CoA). Esta última puede entrar en el ciclo de Krebs (generando energía) o utilizarse en la síntesis de otras moléculas. Sin embargo, durante el período de ayuno, el hígado pasa de ser un consumidor de glucosa a ser un productor de este oligosacárido por medio de dos mecanismos: la degradación del glucógeno (glucogenólisis) o la síntesis de glucosa (gluconeogénesis) a partir de aminoácidos (sobre todo alanina), lactato y glicerol.

Un aspecto interesante es la diferenciación funcional en el ácino en lo que respecta al manejo de los glúcidos, de tal forma que los procesos que requieren mucha energía (glucogenogénesis y gluconeogénesis) predominan en regiones bien irrigadas (zona 1), mientras que la glucólisis predomina en la zona 3.

Metabolismo de los lípidos

El hígado desempeña múltiples funciones en el metabolismo lipídico (v. cap. 64). De este modo: *a)* produce y libera lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL, *very low density lipoproteins*) a expensas de triacilglicéridos

(generados a partir del exceso de glucosa y aminoácidos) y colesterol (partiendo de acetil-CoA); *b)* sintetiza lipoproteínas de alta densidad (HDL, *high density lipoproteins*) «nacientes»; *c)* capta el colesterol de la dieta (vehiculado por los remanentes de quilomicrones) y el exceso de colesterol tisular (vehiculado por lipoproteínas de baja densidad [LDL, *low density lipoproteins*]); *d)* libera la enzima lecitina-colesterol aciltransferasa (LCAT), que esterifica el colesterol sanguíneo; *e)* sintetiza, a partir de colesterol, las sales biliares que son eliminadas por la bilis (v. más adelante), y *f)* es el único órgano capaz de emplear los ácidos grasos para formar cuerpos cetónicos.

Metabolismo de las proteínas

Los diferentes aminoácidos absorbidos (con excepción de los ramificados, que son consumidos por el músculo estriado) son captados por los hepatocitos (v. cap. 65). En el interior de los hepatocitos se produce la transaminación, de tal forma que se libera el esqueleto carbonado (que es degradado o utilizado en la gluconeogénesis) y el grupo amino es «empaquetado» en forma de glutamina. La glutamina es metabolizada posteriormente liberando amoníaco (NH_3). Como el amoníaco es tóxico para el organismo, en condiciones normales, es transformado en urea gracias a un conjunto de reacciones enzimáticas, exclusivas del hígado, que constituyen el «ciclo de la urea» (v. cap. 65).

Por otro lado, en los hepatocitos se produce la síntesis de aminoácidos no esenciales mediante el empleo de los grupos amino.

Además, el hígado es el órgano encargado de la síntesis de la mayor parte de las proteínas plasmáticas (con excepción de las inmunoglobulinas) (v. fig. e40-3). Entre las proteínas sintetizadas por el hígado, debemos destacar algunos tipos: *a)* albúmina, la proteína más abundante; *b)* componentes del sistema plasmático de la coagulación (v. cap. 55); *c)* proteínas transportadoras (p. ej., transferrina, globulina fijadora de tiroxina [TBG, *thyroxine binding globulin*], transcortina y proteína transportadora de hormonas sexuales); *d)* reactantes de fase aguda (v. cap. 11), y *e)* hormonas como el angiotensinógeno o el factor de crecimiento parecido a la insulina 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*).

Finalmente, los hepatocitos captan y degradan tanto proteínas dañadas como factores de la coagulación activados.

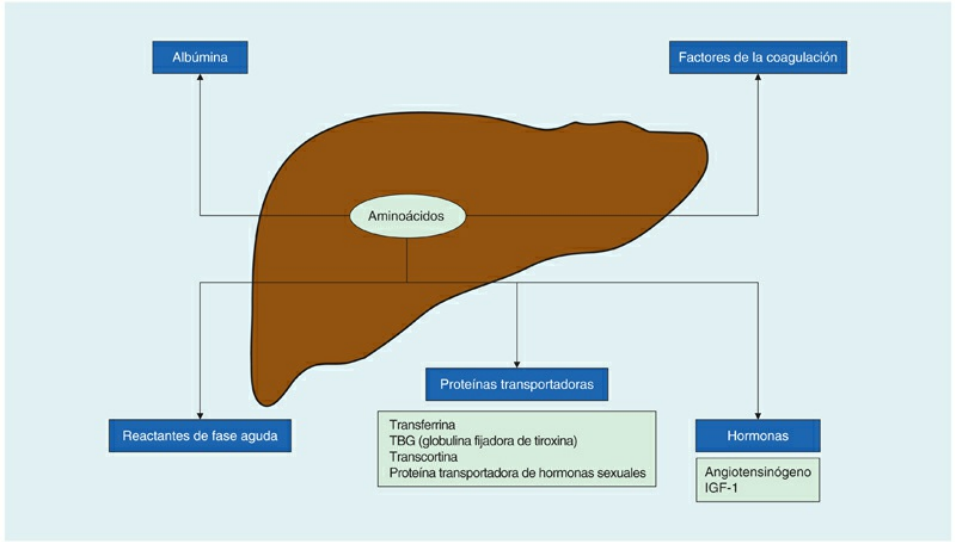


FIGURA E40-3 Síntesis hepática de proteínas.

Manejo de las vitaminas

El hígado participa en el manejo de diferentes vitaminas de varias formas (v. cap. 70): *a)* es el órgano de almacenamiento de una gran parte de estos compuestos (p. ej., A, D, B_{12} y folatos); *b)* participa en el metabolismo de la vitamina D, ya que la hidroxila en el carbono 25, iniciando su conversión en el metabolito activo (v. cap. 62), y *c)* sintetiza varias proteínas transportadoras.

Manejo de los oligoelementos

En el hígado se produce el depósito de oligoelementos como el hierro (en forma de ferritina o de hemosiderina), el cinc y el cobre (unidos a la proteína metalotioneína) (v. cap. 67). Como hemos mencionado previamente, los hepatocitos también sintetizan proteínas transportadoras de metales; por ejemplo, transferrina para el hierro o ceruloplasmina para el cobre.

Balance hidrosalino

La actuación del hígado es indirecta y consiste en la retención de agua en el espacio intravascular mediante el efecto osmótico de la síntesis de albúmina, y en el metabolismo o síntesis de moléculas reguladoras.

Síntesis de la bilis inicial

La bilis es un líquido segregado inicialmente por los hepatocitos, cuya composición es modificada por el epitelio de los conductos biliares y la

vesícula biliar. La cantidad total de bilis vertida al intestino delgado es de aproximadamente 500 mL/día. La bilis está formada por agua y varios componentes solubles, principalmente, sales biliares, fosfolípidos, colesterol y bilirrubina, en diferentes proporciones (v. tabla e40-1).

Las *sales biliares* constituyen un 70% de los solutos presentes en la bilis y son sustancias anfipáticas, es decir, poseen una región hidrosoluble y una liposoluble. Se clasifican, desde un *punto de vista químico,* atendiendo a dos criterios: *a)* la presencia o no de una cadena lateral (glicina o taurina) que permite su clasificación en conjugadas o no conjugadas, y *b)* el núcleo esteroideo, que se clasifica a partir del número, la posición y la configuración de los grupos hidroxilo. Por otro lado, *según su función,* las sales biliares se clasifican en primarias (sintetizadas por los hepatocitos) y secundarias (producto de la actuación de las bacterias del colon sobre las sales biliares primarias).

Las sales biliares primarias son sintetizadas por los hepatocitos a partir del colesterol, siendo la enzima limitante la 7α-hidroxilasa, que añade un grupo hidroxilo. Los dos principales ácidos biliares primarios son el ácido quenodesoxicólico y el ácido cólico. Estos ácidos biliares se conjugan con glicina o taurina (en los seres humanos claramente predomina la conjugación con glicina) para formar las sales biliares, modificando las características en dos aspectos: aumentan la hidrosolubilidad y disminuyen el pKa de forma notable, por lo que a pH fisiológico se encuentran ionizadas y no son capaces de absorberse de forma pasiva. Las sales biliares se liberan a los canalículos por un mecanismo activo a través de un sistema específico llamado BSEP *(bile salt export pump)* (fig. 40-2). Estas moléculas ejercen sus acciones en la vía biliar y en el intestino delgado, y son reabsorbidas en el íleon distal mediante un sistema activo denominado ASBT *(apical sodium-dependent bile salt transporter).* Las sales biliares que acceden al colon son transformadas por las bacterias intestinales de dos formas: se producen la desconjugación (liberación de glicina o taurina) y la pérdida del grupo hidroxilo (el ácido quenodesoxicólico se transforma en litocólico y el ácido cólico en desoxicólico). Ambos ácidos biliares secundarios pueden reabsorberse, en mayor o menor cantidad, en el colon y volver a ser captados por los hepatocitos. El ácido desoxicólico es conjugado de nuevo y excretado a la vía biliar, sufriendo un nuevo circuito enterohepático, mientras que el ácido litocólico es sulfatado y conjugado, siendo finalmente eliminado por las heces. Los sistemas de captación hepática de sales biliares son de dos tipos: *a)* dependientes de sodio (polipéptidos cotransportadores de sodio-taurocolato [NTCP, *Na^+-taurocholate cotransporter polypeptides*]), cuantitativamente más importantes, y *b)* independientes (polipéptidos cotransportadores de aniones orgánicos [OATP, *organic anion transporting polypeptides*]) (fig. 40-3). De esta forma existe un *pool* de sales biliares, de aproximadamente 4 g, que recircula diariamente, siendo la excreción fecal diaria de un 10% (400 mg) la que debe ser resintetizada por el hígado.

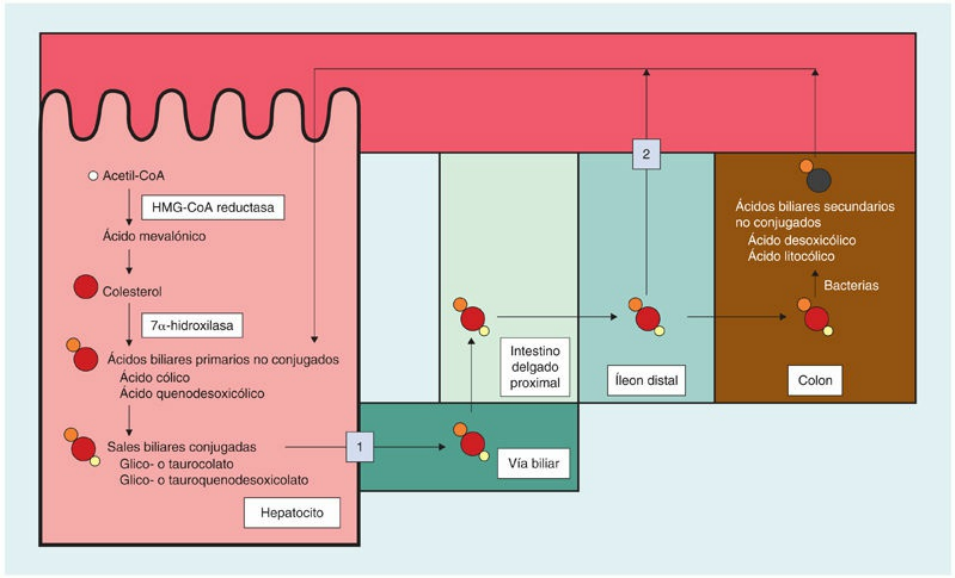


FIGURA 40-2 Síntesis y circulación de las sales biliares. *ASBT, apical sodium-dependent bile salt transporter; Bsep, bile salt expulsión pump.*

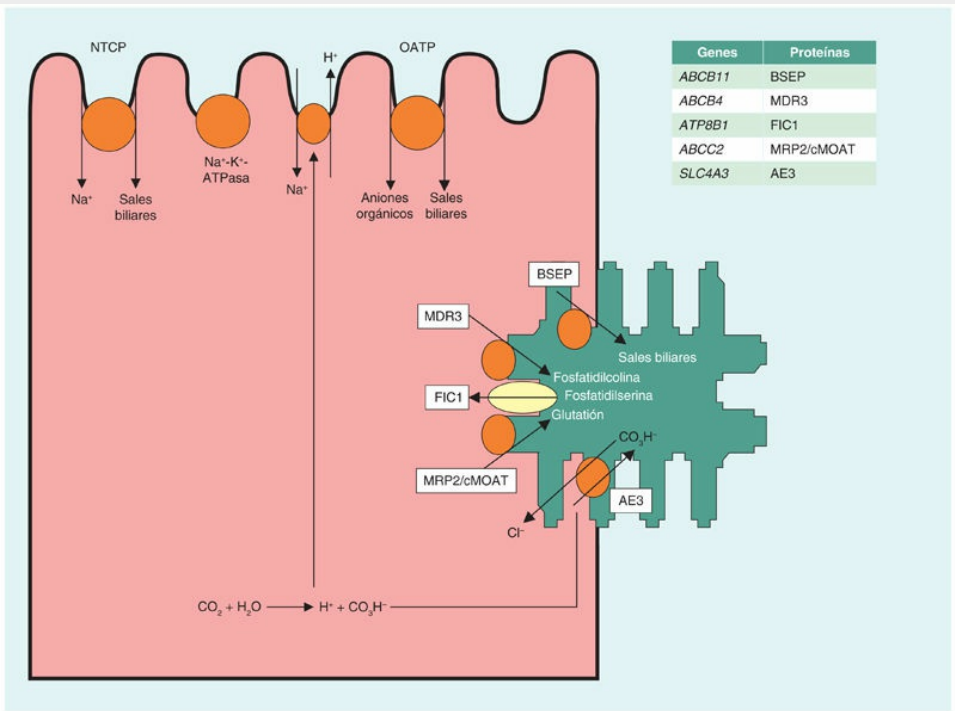


FIGURA 40-3 Sistemas transportadores en los sinusoides y el canalículo biliar. *AE3, anion exchanger 3; BSEP, bile salt export pump; FIC1, familiar intrahepatic cholestasis 1; MDR3, multidrug resistance protein type 3; MRP2/cMOAT, multidrug resistance-associated protein type 2/canalicular multispecific organic anion transporter; NTCP, Na^+-taurocholate cotransporter polypeptides; OATP, organic anion transporting polypeptides.*

Las sales biliares desempeñan funciones diferentes en las porciones del aparato digestivo en las que se encuentran. Así, en el *hígado* regulan la síntesis y la eliminación de colesterol corporal de varias formas. Por un lado, facilitan

la eliminación de colesterol, ya que por cada molécula que se sintetiza de ácido biliar se consume una de colesterol; por otro, solubilizan el colesterol, facilitando su eliminación a bilis. Asimismo, influyen directamente sobre la síntesis de colesterol a través de la enzima hidroximetilglutaril-CoA (HMG-CoA) reductasa. De esta forma, los ácidos biliares mencionados (cólico, quenodesoxicólico, desoxicólico) inhiben la HMG-CoA reductasa, mientras que el ácido cólico y su derivado desconjugado (desoxicólico) inhiben la 7α-hidroxilasa (v. fig. e40-4). En este último proceso, el principal factor regulador procede de las células ileales, en las que la unión de las sales biliares al receptor nuclear del farnesilo da lugar a la liberación de FGF-19. Esta molécula accede a los hepatocitos y, a través de su unión con una molécula heterodimérica formada por las proteínas β-Klotho y el receptor de tipo 4 del FGF, inhibe la 7α-hidroxilasa.

En la *vía biliar*, los ácidos biliares facilitan la solubilidad del colesterol, promueven la secreción de fosfolípidos y estimulan el flujo biliar (v. más adelante). Por último, en el *intestino delgado,* las sales biliares facilitan la absorción de lípidos y vitaminas liposolubles (v. cap. 38).

La eliminación de *fosfolípidos (fosfatidilcolina)* también es un proceso activo mediado por la proteína multirresistente de tipo 3 (MDR3, *multidrug resistance protein type 3*). Existe también un transporte inverso de fosfatidilserina mediado por la proteína FIC1, esencial en el mantenimiento en la fluidez de la membrana (v. fig. 40-3).

La secreción de *colesterol* depende de dos sistemas ya descritos en el intestino (ABCG5/ABCG8, que facilita la salida de colesterol, y NPC1L1, que promueve su reabsorción), mientras que la de *bilirrubina* se explicará de forma precisa en el capítulo 41.

El *agua* pasa a los canalículos biliares de dos formas diferentes: *a)* un flujo dependiente de las sales biliares (aproximadamente del 70%), ya que su transporte activo genera un gradiente osmótico hacia el canalículo, y *b)* un flujo independiente de las sales biliares (30% del total) que depende de la secreción de glutatión y de bicarbonato. La secreción de glutatión se produce a través de la proteína multirresistente de tipo 2 (MRP2, *multidrug resistance-associated protein type 2*) que también transporta glucurónidos y sales divalentes. Finalmente, la secreción de bicarbonato se lleva a cabo por el contratransportador Cl^-/HCO_3^- (intercambiador de iones 3 [AE3, *anion exchanger 3*]) localizado en la membrana canalicular. Este sistema funciona acoplado a otro contratransportador Na^+/K^+ y a una bomba Na^+-K^+-ATPasa, ambos localizados en la membrana sinusoidal (v. fig. 40-3).

Tabla e40-1

Composición de los solutos de la bilis

Componentes	Porcentaje
Sales biliares	70%
Fosfolípidos	20%

Colesterol	5%
Proteínas	4%
Bilirrubina	< 1%
Otras sustancias	< 1%

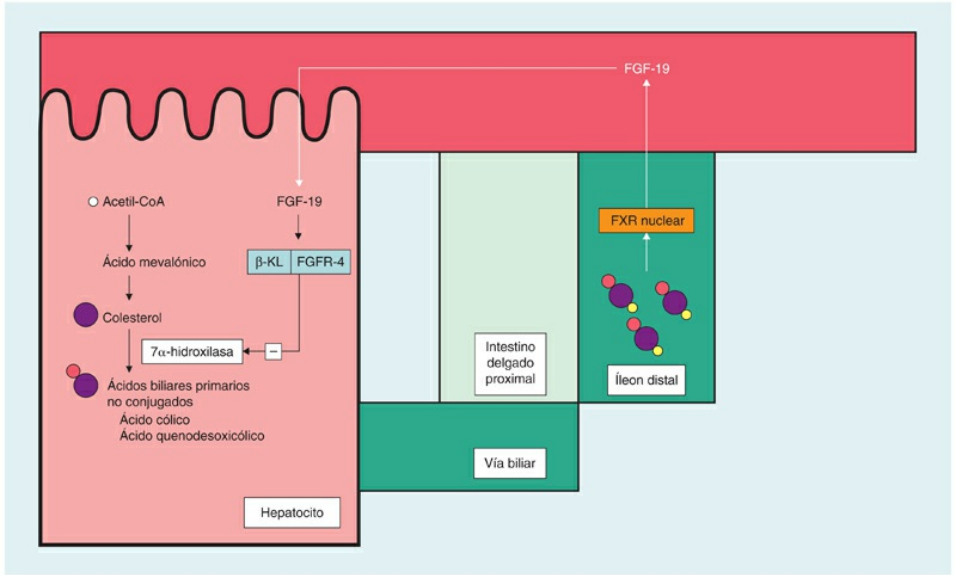


FIGURA E40-4 Regulación de la síntesis de ácidos biliares. *FGF-19, fibroblast growth factor 19; FGFR-4, fibroblast growth factor receptor 4; FXR, farnesoid X receptor; β-KL, β-Klotho.*

Biotransformación (función destoxificadora)

El hígado es capaz de transformar los productos extraños al organismo (tóxicos y drogas) y algunos productos endógenos (como la bilirrubina), modificando su actividad y transformándolos de liposolubles a hidrosolubles y, por lo tanto, fácilmente eliminables en la orina. En el capítulo 5 se han indicado las características generales de la destoxificación.

Función hormonal

El hígado desempeña dos tipos de acciones con respecto a la función hormonal. Por un lado, como ya hemos mencionado previamente, sintetiza proteínas transportadoras de hormonas en la sangre (p. ej., la proteína fijadora de hormonas sexuales). Por otra parte, degrada las hormonas esteroideas siguiendo los mecanismos de destoxificación habituales. También degrada algunas hormonas peptídicas (p. ej., hormona del crecimiento, insulina o glucagón).

Funciones del sistema mononuclear fagocítico

Teniendo en cuenta que las células de Kupffer pertenecen a este sistema, el hígado participa de sus funciones, especialmente en la fagocitosis de elementos extraños y en la síntesis de bilirrubina.

Manifestaciones de la patología hepática

Las enfermedades hepáticas ocasionan múltiples manifestaciones clínicas, ya que esta víscera desempeña muchas actividades funcionales. No obstante, la mayor parte de las manifestaciones de la patología hepática no son específicas, por lo que también pueden aparecer en la afectación de otros órganos y sistemas. Citaremos, a modo de ejemplo, la ictericia (v. cap. 41), la ascitis (v. cap. 43), las hemorragias digestivas (v. cap. 39), algunas alteraciones endocrinológicas (p. ej., ginecomastia, atrofia testicular), alteraciones neurológicas (v. cap. 42) o problemas hematológicos (p. ej., anemia, diátesis hemorrágica). Por ello, en este apartado solo nos referiremos al dolor hepático.

El *dolor hepático (hepatalgia)* deriva de la irritación de la cápsula de Glisson, ya que es la única zona del hígado que posee receptores para el dolor. No todas las lesiones del hígado ocasionan hepatalgia; el factor más importante para que aparezca este síntoma es la rapidez del aumento del tamaño de la víscera (p. ej., en la insuficiencia cardíaca derecha o en la hepatitis alcohólica). Por el contrario, si el aumento de volumen es lento, la cápsula se va adaptando a la nueva situación y no se despierta la sensación dolorosa, lo que explica que no haya dolor en tumores en los que la hepatomegalia es masiva.

Exploración física

Como en todos los órganos, la exploración física hepática incluye la inspección, la palpación, la percusión y la auscultación. La *inspección* en individuos delgados puede poner de manifiesto hepatomegalias de gran tamaño. La *palpación* y la *percusión* son útiles en la detección del aumento del tamaño del hígado (hepatomegalia). Además, mediante la palpación pueden evaluarse otros aspectos, como la sensibilidad (hepatalgia), la consistencia (normal; disminuida, como en el hígado graso, o aumentada, como en la cirrosis) o la regularidad de la superficie (lisa o nodular, como en la cirrosis o en presencia de metástasis). La *auscultación* hepática tiene valor por dos razones: en primer lugar, porque puede detectar roces (perihepatitis) o soplos (hepatitis alcohólica o hepatocarcinoma) y, en segundo lugar, porque permite la comprobación de una hepatomegalia mediante la técnica de percusión-auscultación.

La *técnica de percusión-auscultación* consiste en aplicar la membrana del fonendoscopio en la apófisis xifoides mientras se efectúa un «rascado» en el hemiabdomen derecho, desde abajo hacia arriba. El cambio brusco del sonido auscultatorio sugiere la presencia de una masa sólida (habitualmente el hígado).

El signo físico de mayor interés en la patología hepática es la *hepatomegalia*, es decir, el aumento del tamaño del hígado que sobrepasa el reborde costal. Existen dos tipos principales de hepatomegalia: *a)* hepatomegalia con lesiones ocupantes de espacio (lesiones focales), y *b)* hepatomegalia difusa.

La *hepatomegalia con lesiones focales* aparece en presencia de hematomas, quistes, abscesos o tumores. La *hepatomegalia difusa* se debe al aumento de tejido por componentes normales o anormales. Específicamente pueden distinguirse varias situaciones: *a) acumulación de sangre,* que aparece en la insuficiencia cardíaca y en la obstrucción de las venas suprahepáticas; *b) acumulación de bilis,* que tiene lugar en la colestasis extrahepática por obstrucción de las vías biliares (v. cap. 41); *c) presencia de tejido inflamatorio,* responsable del aumento de volumen del hígado en las hepatitis; *d) aumento de tejido conjuntivo y nódulos de regeneración,* que son el sustrato anatómico de la hepatomegalia de las cirrosis; *e) infiltración por células extrañas,* como en los linfomas, las leucemias y algunas hemopatías en las que se desarrollan focos hematopoyéticos en el hígado, y *f) depósito de otras sustancias* tanto en el interior de las células (p. ej., grasa en la esteatosis hepática, hierro en la hemocromatosis o glucógeno en las glucogenosis) como en el medio extracelular (p. ej., en la amiloidosis).

Exploración funcional

Las «pruebas hepáticas» son muy numerosas, ya que el hígado participa en múltiples funciones biológicas. No obstante, la denominación de «pruebas funcionales hepáticas» es incorrecta, ya que en muchos casos aportan información de aspectos poco relacionados con la función de este órgano (p. ej., la permeabilidad de las vías biliares). En esta edición se han excluido aquellas pruebas de escasa utilidad práctica en la actualidad. Básicamente existen cinco grupos de pruebas.

Función hepatocelular

En este apartado se incluyen las principales pruebas que exploran las funciones metabólicas hepáticas. La combinación de algunas de ellas (con o sin otros datos clínicos) es la base de sistemas de puntuación global (p. ej., Child-Pugh o MELD), diseñados originalmente con fines pronósticos.

Determinación de la bilirrubina total

Teniendo en cuenta el metabolismo de la bilirrubina (v. cap. 41), la hiperbilirrubinemia mixta (directa e indirecta) puede ser expresión del fracaso de la captación, conjugación y eliminación del pigmento, lo que indica una insuficiencia hepatocelular.

Determinación de la albúmina plasmática

Esta proteína es sintetizada por los hepatocitos, y su producción depende de varios factores: el aporte de aminoácidos, la presión oncótica del plasma, el número de hepatocitos funcionantes y la presencia de citocinas (que inhiben su síntesis). Como su vida media es prolongada (19-21 días), la medida de la concentración plasmática de esta proteína no es útil en la valoración de una insuficiencia hepática de instauración reciente. Otras causas que disminuyen la concentración plasmática de albúmina se indican en la figura 40-4.

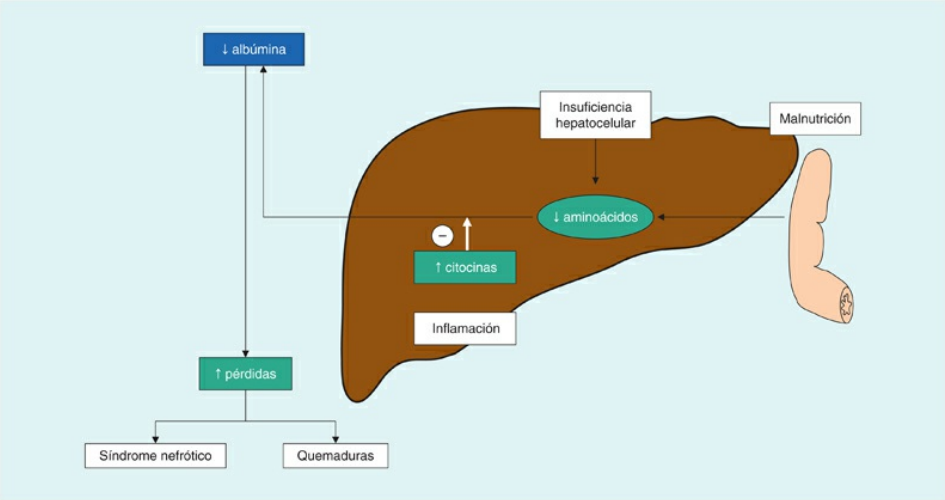


FIGURA 40-4 Mecanismos de hipoalbuminemia.

No todos los métodos empleados para la medida de albúmina aportan resultados equivalentes. Así, por ejemplo, su determinación mediante el proteinograma sobrestima la concentración real de albúmina.

Tiempo de protrombina

El tiempo de protrombina depende de la adecuada cantidad, de la normalidad funcional y de la ausencia de inhibidores de los factores de la coagulación I, II, V, VII y X (v. cap. 55). En las hepatopatías, esta magnitud puede estar alargada por dos razones: la insuficiencia hepatocelular y la malabsorción de vitamina K. En la insuficiencia hepatocelular, el motivo del alargamiento es la ausencia de la síntesis de estos factores, mientras que en la malabsorción de vitamina K (por colestasis) se altera la síntesis de factores dependientes de vitamina K (factores II, VII, IX y X).

Una forma sencilla de distinguir entre ambas situaciones es el *test de Koller*, que consiste en la administración parenteral de vitamina K y la repetición de la prueba. En la deficiencia de vitamina K se corregirá el tiempo de protrombina, mientras que en la insuficiencia hepatocelular permanecerá alargado.

A diferencia de la albúmina, la vida media de estos factores es breve, por lo que esta prueba permite detectar la insuficiencia hepatocelular reciente.

Determinación de la concentración de amoníaco plasmático (amoniemia)

En condiciones normales, el amoníaco, que deriva de las bacterias intestinales y de la degradación de los aminoácidos, es transformado en los hepatocitos a urea. Por ello, la elevación de los niveles de este compuesto en la sangre

indica una de estas alteraciones: *a) insuficiencia hepatocelular*, en la que el deterioro global de la función hepática impide su entrada en el ciclo de la urea; *b) alteraciones enzimáticas* específicas del ciclo de la urea, y *c) cortocircuitos portosistémicos* en los que el amoníaco de origen intestinal pasa a la circulación sistémica a través de colaterales, eludiendo el tránsito por el hígado (v. fig. e40-5).

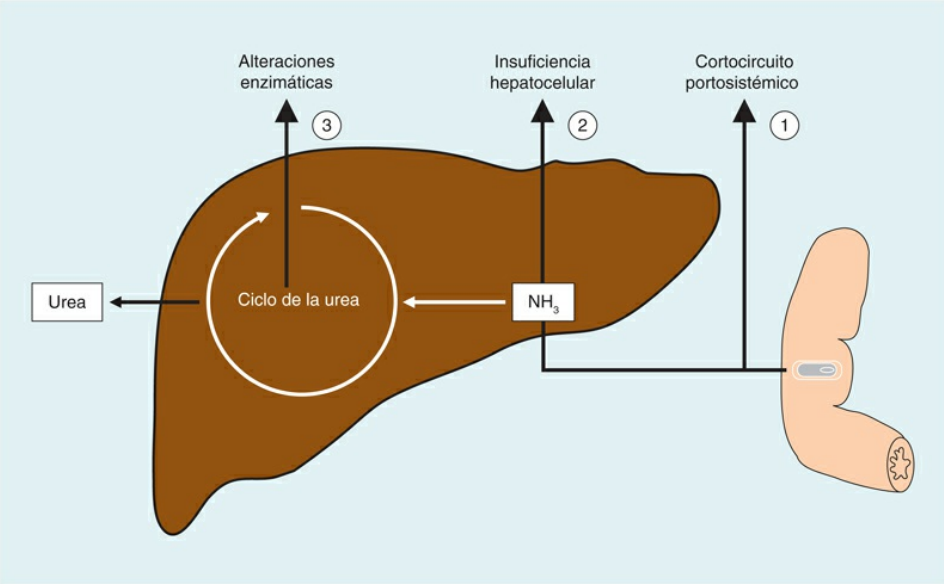


FIGURA E40-5 Causas de aumento de amoníaco en sangre.

Pruebas de colestasis

A continuación se indican las tres pruebas más utilizadas para demostrar la detención del flujo biliar.

Determinación de la bilirrubina conjugada

La hiperbilirrubinemia conjugada indica que esta molécula, que no puede ser conducida al intestino, regurgita a la sangre (v. cap. 41).

Determinación de la actividad de la fosfatasa alcalina

Las fosfatasas alcalinas son enzimas relacionadas con el transporte de metabolitos a través de membranas. Se encuentran (en orden decreciente) en la placenta, la mucosa ileal, el riñón, el hueso y el hígado (canalículos biliares); tienen una vida media plasmática de aproximadamente 3 días. Esta actividad enzimática aumenta en el plasma durante el *embarazo* (origen placentario), tras la *ingesta* en personas con los grupos sanguíneos O y B (origen ileal), en situaciones de *osteogénesis* (crecimiento fisiológico, algunas enfermedades óseas) y en la *colestasis*, debido a que, por un lado, se incrementa su síntesis y, por otro, las sales biliares, debido a su efecto

detergente, facilitan su liberación de la membrana plasmática.

Habitualmente, la principal consideración ante una elevación de la fosfatasa alcalina es distinguir si su origen es óseo o hepático. Para distinguir entre estas posibilidades existen dos métodos: *a)* evaluar la movilidad electroforética, y *b)* medir otras enzimas de colestasis como la 5'-nucleotidasa, la leucina aminopeptidasa o, más habitualmente, la γ-glutamiltranspeptidasa (GGT).

Determinación de la actividad de la γ-glutamiltranspeptidasa

La GGT es una enzima de membrana presente en el túbulo proximal renal, el hígado (canalículos y conductillos), el páncreas y el intestino. Su vida media normal es de 7 a 10 días, aunque en presencia de hepatopatía alcohólica la vida media puede incrementarse hasta 28 días, probablemente por una alteración del aclaramiento. En la práctica, un aumento de la actividad de la GGT sugiere colestasis (siendo los mecanismos responsables los mismos que en la fosfatasa alcalina), el consumo de alcohol (que libera la enzima) o el empleo de fármacos inductores.

La consideración conjunta de las tres pruebas de colestasis mencionadas tiene una gran utilidad en la evaluación clínica (v. fig. e40-6). Así:

- Un aumento de las tres magnitudes aparece en las *colestasis verdaderas.*
- El aumento de fosfatasa alcalina y GGT, con normalidad de la bilirrubina conjugada, se denomina *colestasis disociada.* Las principales alteraciones en las que aparece esta situación son: *a)* la obstrucción intermitente de la vía biliar en la que, mientras persiste la obstrucción, se acumulan las tres moléculas en la sangre, eliminándose la bilirrubina cuando la obstrucción desaparece, y *b)* la ocupación de algunos espacios porta por granulomas o metástasis, ya que en las zonas afectadas se retienen todos los componentes, pudiendo eliminarse la bilirrubina por los canalículos normales.
- Un aumento aislado de la bilirrubina directa con fosfatasa alcalina y GGT normales se denomina «*colestasis disociada inversa*» y aparece en algunas alteraciones selectivas de la eliminación de bilirrubina. Como señalaremos en el capítulo 41, en estas situaciones no existe conceptualmente colestasis, es decir, alteraciones de la eliminación de la bilis.
- Un aumento aislado de fosfatasa alcalina, con GGT y bilirrubina conjugada normales, indica que su origen es extrahepático, habitualmente óseo.
- Un aumento aislado de GGT, con fosfatasa alcalina y bilirrubina conjugada normales, sugiere un consumo elevado de alcohol o fármacos

inductores.

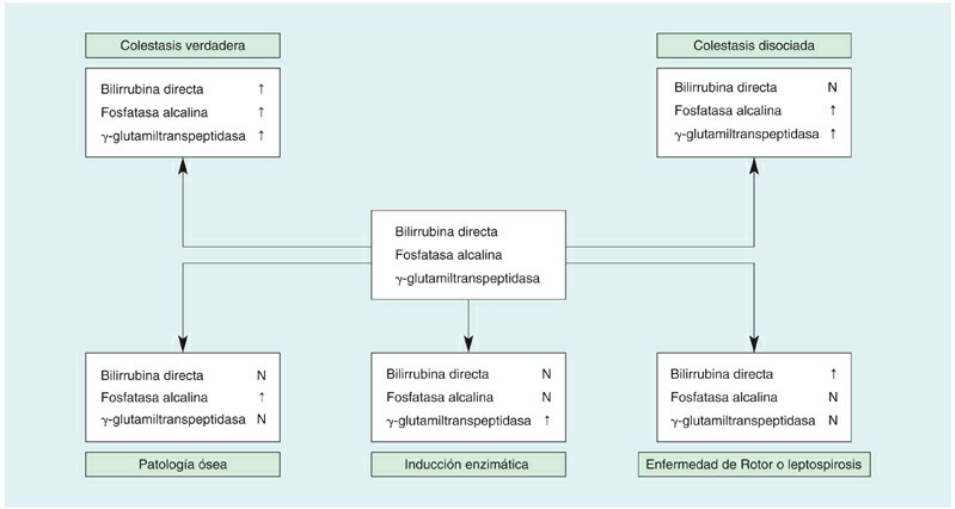


FIGURA E40-6 Interpretación de las pruebas de «colestasis».

Pruebas de citólisis (hepatólisis)

Las dos pruebas fundamentales que evalúan la lesión de los hepatocitos son la medida de la actividad enzimática de las transaminasas y de la lactato deshidrogenasa (LDH).

Determinación de las enzimas con actividad transaminasa

Las dos enzimas principales son A***S***AT/G***O***T (aspartato aminotransferasa/transaminasa glutámica oxaloacética) y G***P***T/A***L***AT (glutámico-pirúvico transaminasa/alanina aminotransferasa). La regla mnemotécnica ***SOPLE*** permite recordar la correspondencia entre las dos denominaciones de las enzimas.

Estas enzimas son responsables del «empaquetamiento» de los grupos amino para la posterior eliminación a través del ciclo de la urea. Ambas enzimas son vertidas al plasma tras la destrucción de los hepatocitos, aunque también pueden ser liberadas por alteraciones de la membrana sin necrosis celular.

Existen algunas diferencias entre ambas enzimas (tabla 40-1) que condicionan la mayor utilidad de la GPT, con respecto a la GOT, en la evaluación de la afectación hepática. Por otro lado, algunas características de la elevación de las transaminasas pueden tener un valor orientador acerca de la causa que origina la lesión hepática. Así, elevaciones superiores a 10 veces el límite superior de la normalidad solo se encuentran en las lesiones tóxicas, isquémicas o virales. Por otro lado, el cociente GOT/GPT suele ser inferior a 2 en la mayoría de las hepatopatías, con la excepción de las lesiones hepáticas

inducidas por alcohol etílico. Este hecho se debe a que la ingesta crónica de etanol disminuye los niveles de vitamina B_6, más necesaria para la actividad enzimática de GPT.

Tabla 40-1

Diferencias entre las transaminasas

	GOT (ASAT)	GPT (ALAT)
Distribución celular	Citoplasma Mitocondria	Citoplasma
Distribución tisular	Amplia Corazón Hígado Músculo esquelético Riñón	Limitada Hígado Riñón
Vida media	17 ± 5 h	47 ± 10 h
Dependencia de vitamina B_6	Menor	Mayor

Determinación de la actividad de la lactato deshidrogenasa

La enzima LDH participa en la interconversión de piruvato a lactato y se expresa en la mayor parte de los tejidos corporales. Por ello, su elevación global en el plasma, aunque indica citólisis, no permite conocer su origen. Sin embargo, el estudio de las isoenzimas de LDH posee mayor valor orientador. De este modo, las mayores concentraciones de LDH_1 se encuentran en el músculo cardíaco y en los eritroblastos; las de LDH_2, en los leucocitos; las de LDH_3, en el pulmón; las de LDH_4, en el riñón, la placenta y el páncreas, y las de LDH_5, en el hígado y el músculo esquelético. Por este motivo, la determinación de estas isoenzimas puede sugerir qué órgano es el que está afectado primariamente.

Pruebas de insuficiencia de las células de Kupffer

La consecuencia más importante de la alteración funcional de las células de Kupffer es la hipergammaglobulinemia, que se debe a la ausencia de aclaramiento de los antígenos procedentes del intestino, los cuales estimulan la respuesta inmune al acceder a la circulación sistémica. Esta situación también aparece en presencia de cortocircuitos portosistémicos, en los que se elude el contacto de los antígenos con las células de Kupffer.

Pruebas que evalúan la fibrosis hepática

La fibrosis es uno de los mecanismos patogénicos básicos en la patogenia de las enfermedades hepáticas crónicas. El patrón áureo para su detección es la biopsia hepática, aunque se trata de una prueba cruenta. Por ello, se han diseñado métodos indirectos que incluyen técnicas de imagen (v. más

adelante) y datos de laboratorio. Dentro de ellos se incluyen varios índices que, empleando datos clínicos, pruebas habituales de laboratorio o determinaciones específicas, permiten evaluar de forma presuntiva la posibilidad de fibrosis, desde F0 (ausencia) hasta F4 (cirrosis) (v. tabla e40-2). En Internet es posible acceder a calculadoras que aplican las diferentes fórmulas utilizadas.

Tabla e40-2

Índices de fibrosis hepática

	FIB-4	APRI	Índice de Forns	Fibrotest®	NAFLD Fibrosis Score
Edad	×		×	×	×
Sexo				×	
Índice de masa corporal					×
Diabetes					×
GOT	×	×			×
GPT	×				×
Plaquetas	×	×	×		×
GGT			×	×	
Colesterol			×		
Bilirrubina				×	
Albúmina					×
Haptoglobina				×	
α_2-macroglobulina				×	
Apolipoproteína A1				×	

APRI, AST to Platelet Ratio Index; FIB-4, fibrosis 4; NAFLD, *non alcoholic fatty liver disease.*

Exploración complementaria

Los estudios de imagen son muy útiles en la evaluación del paciente con enfermedad hepática. Seguidamente se exponen las pruebas más utilizadas.

Radiografía simple de abdomen

Los hallazgos radiológicos más sugestivos de hepatomegalia son: *a)* la elevación del hemidiafragma derecho; *b)* el desplazamiento del estómago y del colon hacia la izquierda, y *c)* el desplazamiento del borde hepático inferior por debajo de la cresta ilíaca.

Gammagrafía

Consiste en la administración de isótopos que son distribuidos en diferentes compartimentos hepáticos y que informan de sus características anatómicas y funcionales. Según el tipo de radiofármaco, pueden obtenerse diferentes datos.

Así, el tecnecio 99 con ácido iminodiacético hepatobiliar *(^{99m}Tc-HIDA)* es captado por los hepatocitos, transportado hasta los canalículos y eliminado por la vía biliar hasta el duodeno. Por ello, el empleo de este isótopo permite la visualización del parénquima hepático y de la vía biliar. La utilización de radiocoloides (p. ej., *^{99m}Tc-sulfuro coloidal*) permite evaluar la captación por las células del sistema fagocítico. El empleo de *eritrocitos marcados con ^{99m}Tc* permite conocer el flujo y el volumen de las lesiones hepáticas. Finalmente, el *galio 67* (^{67}Ga), administrado en forma de citrato, es captado por las lesiones inflamatorias y tumorales.

Ecografía

Es especialmente útil para averiguar si una lesión hepática es sólida o contiene líquido (abscesos y quistes); asimismo, aporta información muy significativa del calibre de los conductos biliares intrahepáticos.

Tomografía computarizada

La tomografía computarizada (TC) informa de la morfología y del tamaño del hígado, así como de la presencia de lesiones y, hasta cierto punto, de su naturaleza y del calibre de las vías biliares.

Resonancia magnética

Esta técnica permite una mayor discriminación tisular que la TC. Puede realizarse sin contraste o empleando diferentes sustancias (p. ej., gadolinio).

Fibroelastografía

Es una técnica incruenta que evalúa el estado de rigidez o elasticidad de un tejido. Para ello se envía inicialmente un pulso mecánico de baja frecuencia que se transmite al tejido y posteriormente una onda de ultrasonidos (5 MHz) y un pulso mecánico de vibración de baja frecuencia (50 Hz). La sonda evalúa la velocidad de propagación de la onda elástica a nivel intrahepático, de tal forma que, cuanto más duro sea el tejido, más rápidamente se difunde la onda. Los resultados se expresan en kilopascales (kPa).

Laparoscopia

Consiste en introducir un instrumento óptico en la cavidad abdominal para observar directamente las vísceras albergadas en ella (en este caso, el hígado).

Biopsia

Puede realizarse por vía percutánea (a ciegas o guiada por ecografía), mediante laparoscopia o por vía transyugular. Empleando estudios convencionales y técnicas de tinción especiales, es posible detectar lesiones específicas.

Autoevaluación

Preguntas

1. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es falsa?
    a) Las células de Ito tienen propiedades contráctiles
    b) Las células de Kupffer desempeñan una función esencial en la fagocitosis de antígenos procedentes del aparato digestivo
    c) Para la adecuada función hepática, el endotelio que recubre el espacio de Disse presenta uniones intercelulares fuertes
    d) Las lesiones hipóxicas afectan principalmente a las regiones 3 de los ácinos de Rappaport
    e) Los agentes tóxicos afectan principalmente a las regiones 1 de los ácinos de Rappaport
2. El principal transportador de sales biliares a la bilis es:
    a) ASBT *(apical sodium-dependent bile salt transporter)*
    b) NTCP *(Na^+-taurocholate cotransporter polypeptides)*
    c) MDR3 *(multidrug resistance protein type 3)*
    d) MRP2 *(multidrug resistance-associated protein type 2)*
    e) Ninguno de las anteriores

3. La presencia de hipergammaglobulinemia en el contexto de una enfermedad hepática indica:
    a) Colestasis
    b) Citólisis
    c) Insuficiencia hepatocelular
    d) Alteración de las células de Kupffer
    e) Ninguna de las anteriores
4. En lo que respecta a la interpretación de una elevación de transaminasas:
    a) Una elevación superior a 10 veces los valores normales sugiere una etiología alcohólica
    b) La actividad de la transaminasa glutámica oxaloacética (GOT) es especialmente dependiente de la presencia de vitamina B_6
    c) En la hepatitis isquémica es característico que las transaminasas sean normales
    d) Todas las anteriores son correctas
    e) Todas las anteriores son falsas
5. ¿Cuál de los siguientes solutos es el que presenta una mayor concentración en la bilis?
    a) Sales biliares
    b) Fosfolípidos
    c) Colesterol
    d) Bilirrubina
    e) Proteínas
6. ¿Cuál de las siguientes moléculas es responsable de la inhibición de la actividad 7α-hidroxilasa en respuesta a la elevación de las sales biliares?
    a) Glutatión
    b) Colesterol
    c) FGF-19
    d) Urobilinógeno
    e) Ninguna de los anteriores
7. El roce detectado en la auscultación hepática debe hacer sospechar:
    a) Hepatocarcinoma
    b) Hepatitis alcohólica
    c) Cirrosis hepática
    d) Hepatitis vírica
    e) Ninguna de las anteriores
8. Aumenta la concentración plasmática de albúmina:
    a) Malabsorción
    b) Citocinas
    c) Descenso de la presión osmótica sanguínea
    d) Síndrome nefrótico
    e) Insuficiencia hepatocelular

9. ¿Cuál de los siguientes isótopos le permite evaluar la función de las células de Kupffer?
    a) Tecnecio 99 con ácido iminodiacético hepatobiliar (^{99m}Tc-HIDA)
    b) ^{99m}Tc-sulfuro coloidal
    c) Eritrocitos marcados con ^{99m}Tc
    d) ^{67}Ga
    e) Ninguno de los anteriores
10. Un aumento aislado de fosfatasa alcalina, con GGT y bilirrubina conjugada normales, indica:
    a) Colestasis completa
    b) Colestasis disociada
    c) Colestasis disociada inversa
    d) Consumo de alcohol
    e) Ninguna de las anteriores

Respuestas

1. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: las células endoteliales tapizan los sinusoides hepáticos y están separadas de la cara basolateral de los hepatocitos por los espacios de Disse. Este endotelio es fenestrado (lo que facilita el contacto de la sangre con los hepatocitos) y posee una membrana basal incompleta.

2. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: las sales biliares se liberan a los canalículos por un mecanismo activo a través de un sistema específico llamado BSEP *(bile salt export pump).*

3. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: la consecuencia más importante de la alteración funcional de las células de Kupffer es la hipergammaglobulinemia, que se debe a la ausencia de aclaramiento de los antígenos procedentes del intestino, los cuales estimulan la respuesta inmune al acceder a la circulación sistémica. Esta situación también aparece en presencia de cortocircuitos portosistémicos, en los que se elude el contacto de los antígenos con las células de Kupffer.

4. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: algunas características de la elevación de las transaminasas pueden tener un valor orientador acerca de la causa que origina la lesión hepática. Así, elevaciones superiores a 10 veces el límite superior de la normalidad solo se encuentran en las lesiones tóxicas, isquémicas o virales. Por otro lado, el cociente GOT/GPT suele ser inferior a 2 en la mayor parte de las hepatopatías, con la excepción de las lesiones hepáticas inducidas por alcohol etílico. Este hecho se debe a que la ingesta crónica de etanol disminuye los niveles de vitamina B_6, necesaria para la actividad enzimática de GPT.

5. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: la bilis es un líquido segregado inicialmente por los hepatocitos, cuya composición es modificada por el epitelio de los conductos biliares y la vesícula biliar. Las sales biliares constituyen un 70% de los solutos presentes en la bilis.

6. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: los ácidos biliares (cólico y desoxicólico) inhiben la 7α-hidroxilasa. En este último proceso, el principal factor regulador procede de las células ileales, en las que la unión de las sales biliares al receptor nuclear del farnesilo da lugar a la liberación de FGF-19. Esta molécula accede a los hepatocitos y, a través de su unión con una molécula heterodimérica formada por las proteínas β-Klotho y el receptor de tipo 4 del FGF, inhibe la 7α-hidroxilasa.

7. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: la auscultación hepática tiene valor por dos razones: en primer lugar, porque puede detectar roces (perihepatitis) o soplos (hepatitis alcohólica o hepatocarcinoma) y, en segundo lugar, porque permite la comprobación de una hepatomegalia mediante la técnica de percusión-auscultación.

8. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: la albúmina es sintetizada por los hepatocitos, y su producción depende de varios factores: el aporte de aminoácidos, la presión oncótica del plasma, el número de hepatocitos funcionantes y la presencia de citocinas (que inhiben su síntesis).

9. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: el ^{99m}Tc-HIDA es captado por los hepatocitos, transportado hasta los canalículos y eliminado por la vía biliar hasta el duodeno. Por ello, el empleo de este isótopo permite la visualización del parénquima hepático y de la vía biliar. La utilización de radiocoloides (p. ej., ^{99m}Tc-sulfuro coloidal) permite evaluar la captación por las células del sistema fagocítico. El empleo de eritrocitos marcados con ^{99m}Tc permite conocer el flujo y el volumen de las lesiones hepáticas. Finalmente, el galio 67 (^{67}Ga), administrado en forma de citrato, es captado por las lesiones inflamatorias y tumorales.

10. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: un aumento aislado de fosfatasa alcalina, con GGT y bilirrubina conjugada normales, indica que su origen es extrahepático, habitualmente óseo.

CAPÍTULO 41

Ictericia y colestasis

Sin duda alguna, la ictericia, que expresa trastornos de la formación o de la captación, conjugación y eliminación de la bilirrubina por el hígado, es la más característica de las manifestaciones de la patología hepática. Iniciamos este capítulo con su estudio y posteriormente indicamos las características de otro síndrome (colestasis) muy relacionado con algunos tipos de ictericia.

Ictericia

Se denomina ictericia a la coloración amarillenta de la piel y las mucosas debida al depósito de bilirrubina que aparece como consecuencia de un aumento de sus niveles plasmáticos. La bilirrubina tiene una especial afinidad por las fibras elásticas, por lo que en las fases iniciales esta coloración es más evidente en tejidos especialmente ricos en ellas (como la esclerótica). Para que aparezca ictericia, es preciso que la concentración de bilirrubina total sea superior a 2,5 mg/dL. Sin embargo, valores entre 1 y 2,5 mg/dL, aunque no se manifiesten en la clínica en forma de ictericia, deben ser considerados anormales.

Algunas circunstancias diferentes de la ictericia, como la carotenemia (consumo elevado de zanahorias, tomates o naranja) o el uso de ciertos fármacos, son capaces de ocasionar coloración amarillenta de la piel (sobre todo palmas y plantas) sin afectación de las mucosas.

Las modificaciones evolutivas de la ictericia son más lentas que las correspondientes a la bilirrubina sérica, de tal forma que puede existir hiperbilirrubinemia intensa sin ictericia al inicio o, por otro lado, tras la resolución del problema, persistir la ictericia al disminuir la bilirrubinemia.

Recuerdo fisiológico

Los procesos básicos de la síntesis y la eliminación de la bilirrubina se resumen en la figura 41-1.

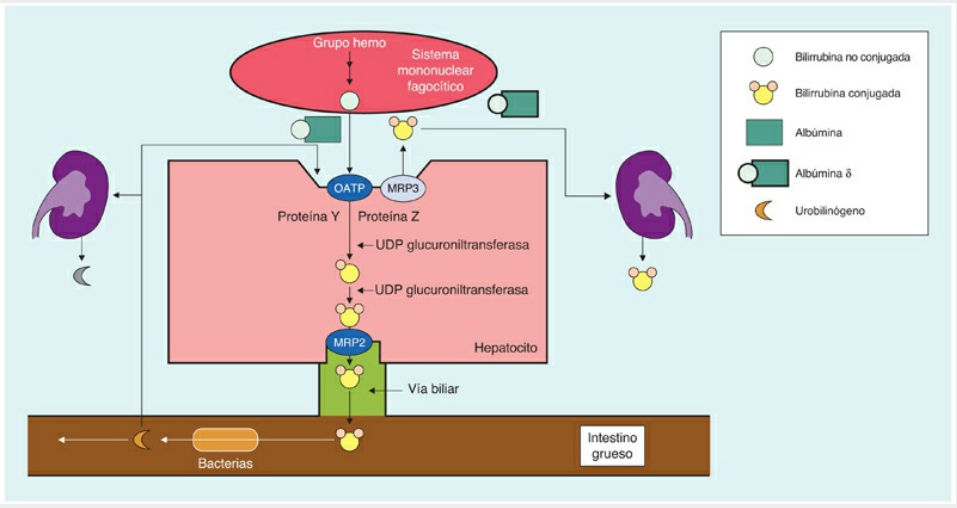


FIGURA 41-1 Metabolismo de la bilirrubina.

Síntesis de la bilirrubina no conjugada

La bilirrubina deriva del catabolismo de los grupos hemo procedentes de la hemoglobina o de otras hemoproteínas (p. ej., mioglobina, catalasa, peroxidasa) (fig. 41-2). Desde un punto de vista cuantitativo, la mayor parte del grupo hemo deriva de los eritrocitos. Aproximadamente el 80% procede de los eritrocitos que han completado su ciclo vital (120 días) y han sido captados por las células del sistema mononuclear fagocítico (células de Kupffer o macrófagos esplénicos). La fracción de bilirrubina derivada de esta vía recibe el nombre de *tardía.* El 20% restante deriva de la hemoglobina de los eritroblastos (progenitores de los eritrocitos) que sucumben en la médula ósea antes de madurar. Esta segunda fracción de bilirrubina recibe el nombre de *precoz,* porque cuando se administra glicina marcada, el isótopo aparece incorporado a ella pocos días después. Tras la disociación de la globina (que es degradada a aminoácidos), el grupo hemo es degradado por la enzima hemooxigenasa (en presencia de oxígeno, la forma reducida del dinucleótido de nicotinamida y adenina [NADPH] y la citocromo *c* reductasa) a biliverdina y monóxido de carbono. El monóxido de carbono es transformado en monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) —que ejerce acciones sobre los vasos y la vía biliar— o eliminado por la respiración tras la formación transitoria de carboxihemoglobina. La biliverdina es transformada por la biliverdina reductasa en bilirrubina no conjugada, que es vertida a la circulación.

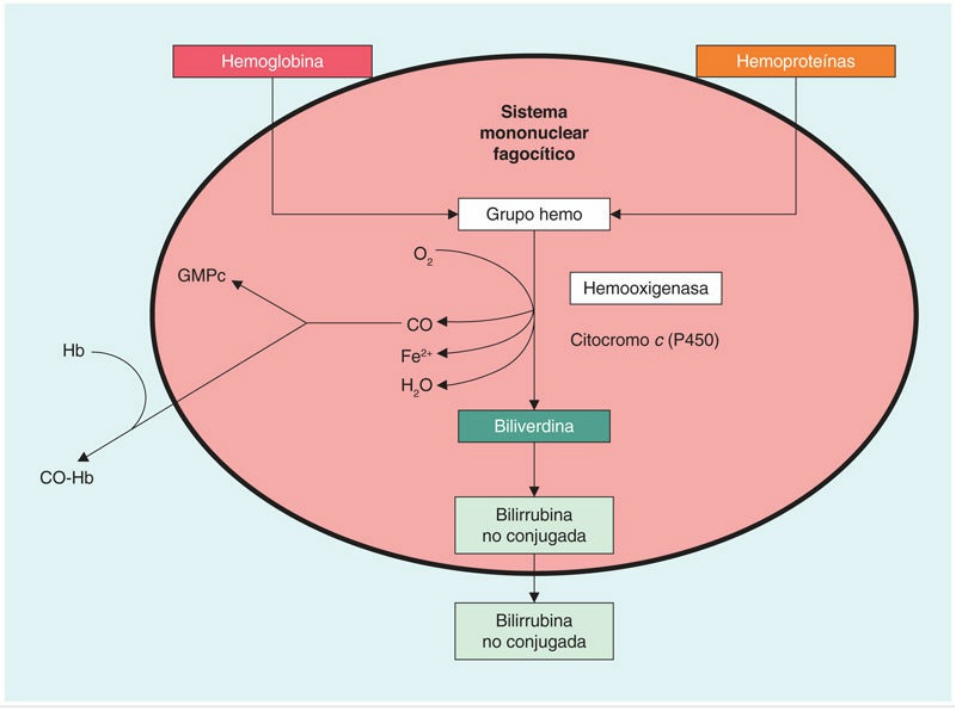


FIGURA 41-2 Síntesis de la bilirrubina no conjugada.

Transporte de la bilirrubina no conjugada

La bilirrubina no conjugada es una molécula insoluble en solución acuosa a pH fisiológico. Cuando accede al plasma, se une a la albúmina; la máxima capacidad de transporte es de 8,2 mg de bilirrubina por gramo de albúmina. La unión entre bilirrubina y albúmina es fuerte, aunque puede ser desplazada por sustancias tanto endógenas como exógenas. La bilirrubina no conjugada es liposoluble, no se filtra por el glomérulo y, por lo tanto, no se elimina por la orina.

Manejo de la bilirrubina por los hepatocitos

La bilirrubina no conjugada es captada por los hepatocitos a través de los polipéptidos cotransportadores de aniones orgánicos (OATP, *organic anion transporting polypeptides*) OATPB1 y OATPB3 (v. cap. 40), y se une a dos proteínas (proteína Y, o ligandina, y proteína Z, o proteína fijadora de ácidos grasos). El aclaramiento de la bilirrubina no conjugada es relativamente ineficiente, por lo que siempre existe una pequeña cantidad circulante unida a albúmina. Ambas proteínas están implicadas en el transporte de la bilirrubina no conjugada hasta el retículo endoplásmico liso. En este orgánulo tiene lugar la conjugación con ácido glucurónico, formándose monoglucuronatos y, sobre todo, diglucuronatos de bilirrubina. La enzima encargada de la conjugación de la bilirrubina es la difosfato de uridina (UDP) glucuroniltransferasa. La bilirrubina conjugada es eliminada por el canalículo biliar a través de un sistema transportador compartido con otros aniones orgánicos, denominado proteína multirresistente de tipo 2 (MRP2, *multidrug resistance-associated protein type 2*) o cMOAT *(multiple organic anion transport protein)* (v. cap. 40), responsable además de la eliminación de sales biliares sulfatadas, xenobióticos y fármacos. Una porción de la bilirrubina directa es regurgitada a la sangre a través de la MRP3 *(multidrug resistance-associated protein type 3),* unida a albúmina (aunque con menor afinidad) y recaptada mediante los mismos OATP descritos previamente.

Eliminación de la bilirrubina conjugada

La bilirrubina conjugada es hidrosoluble, progresa por las vías biliares y llega al intestino delgado. En este proceso no existen ni absorción ni modificaciones de su estructura. En la luz del intestino grueso, la bilirrubina conjugada es transformada por la flora intestinal en una serie de derivados que, en conjunto, reciben la denominación de urobilinógeno. Aproximadamente el 80% del urobilinógeno es eliminado en las heces, a las que confiere su color característico, mientras que un 20% es reabsorbido por el intestino para ser eliminado de nuevo por el hígado con la bilis y, en una pequeña proporción, por el riñón con la orina.

Medida de la bilirrubina total y de sus tipos

Además de la bilirrubina no conjugada y de la conjugada, existe un tercer tipo (bilirrubina δ), unido de forma muy intensa a la albúmina, cuya concentración está relacionada directamente con la duración del aumento sérico de bilirrubina conjugada.

El método tradicional de medida de la bilirrubina total es la diazorreacción de van den Bergh (v. fig. e41-1). En esta técnica pueden determinarse la bilirrubina total y la *bilirrubina «directa»*, que no precisa intermediarios para reaccionar con el reactivo diazoico. La bilirrubina directa incluye la conjugada, la fracción δ y una pequeña porción de no conjugada. La *bilirrubina indirecta* se calcula por la diferencia entre ambas.

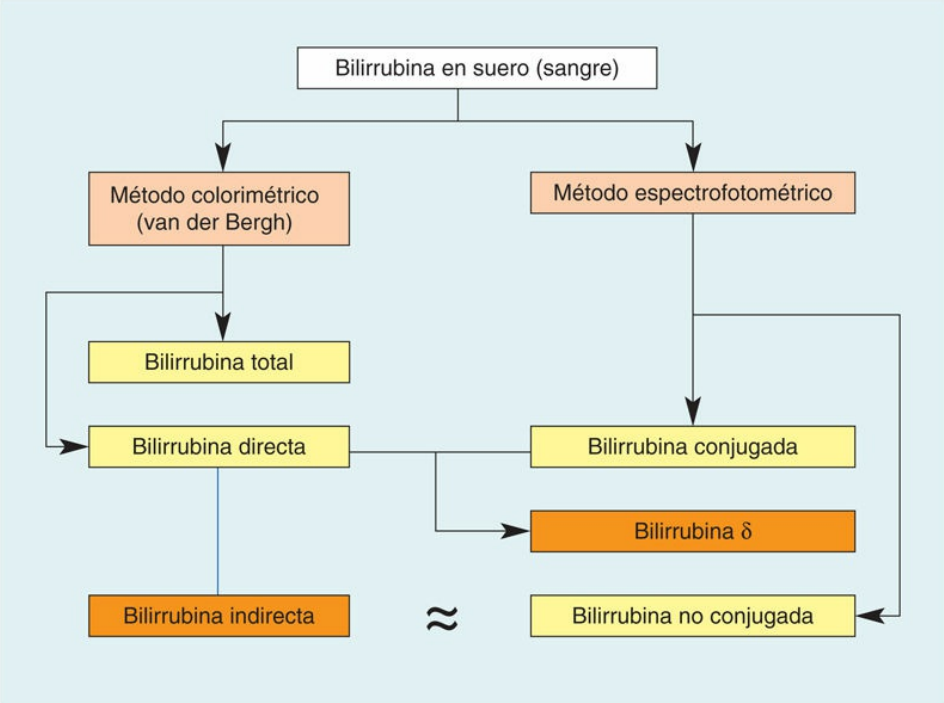


FIGURA E41-1 Tipos de bilirrubina.

Debemos destacar, por lo tanto, que, aunque en la clínica se consideran equivalentes los términos *bilirrubina indirecta* y *bilirrubina no conjugada*, así como *bilirrubina directa* y *bilirrubina conjugada*, estrictamente no lo son.

La espectrofotometría directa permite calcular directamente la cantidad de bilirrubina no conjugada y bilirrubina conjugada, pudiendo conocer la concentración de bilirrubina δ por la diferencia entre la bilirrubina total por un lado y la suma de conjugada y no conjugada por otro.

Mecanismos y causas

El aumento de la concentración de bilirrubina en el suero puede obedecer a un aumento de su producción o a un trastorno de la eliminación. Básicamente, existen cinco tipos de mecanismos de producción de hiperbilirrubinemia (y, eventualmente, de ictericia).

Aumento de producción de bilirrubina

Se observa en las anemias hemolíticas, es decir, cuando la hemólisis (destrucción de los eritrocitos) es exagerada (v. cap. 52), de tal forma que el hígado no es capaz de captar toda la bilirrubina formada y, como consecuencia, se acumula en la sangre bilirrubina no conjugada.

Esta situación también aparece en circunstancias en las que existe eritropoyesis ineficaz, es decir, en las que se destruyen muchos eritroblastos en la médula ósea antes de madurar (p. ej., en la anemia megaloblástica; v. cap. 52).

Trastorno de la captación por los hepatocitos

En algunas circunstancias, como la insuficiencia cardíaca congestiva o la competición con sustancias exógenas (p. ej., rifampicina, contrastes yodados), existe una disminución específica de la captación de bilirrubina no conjugada. También en un subgrupo de pacientes con síndrome de Gilbert (v. más adelante) existe un trastorno de la captación de bilirrubina no conjugada.

En las enfermedades hepáticas difusas también se altera la captación de bilirrubina, que coexiste con otras alteraciones de su metabolismo.

Defecto de la conjugación

Aparece de forma aislada en tres situaciones: la ictericia transitoria del recién nacido, la enfermedad de Gilbert y el síndrome de Crigler-Najjar.

En la ictericia transitoria del recién nacido se debe a la inmadurez enzimática de la enzima UDP glucuroniltransferasa, mientras que en el síndrome de Crigler-Najjar existe una alteración estructural del gen que codifica la UDP glucuroniltransferasa.

También existen alteraciones de la conjugación combinadas con otras alteraciones en las hepatopatías difusas y en el síndrome de Gilbert. Realmente, el síndrome de Gilbert y las dos formas del síndrome de Crigler-Najjar son parte de un *continuum* en el que el gen de la UDP glucuroniltransferasa presenta un menor o mayor número de mutaciones (v. fig. e41-2).

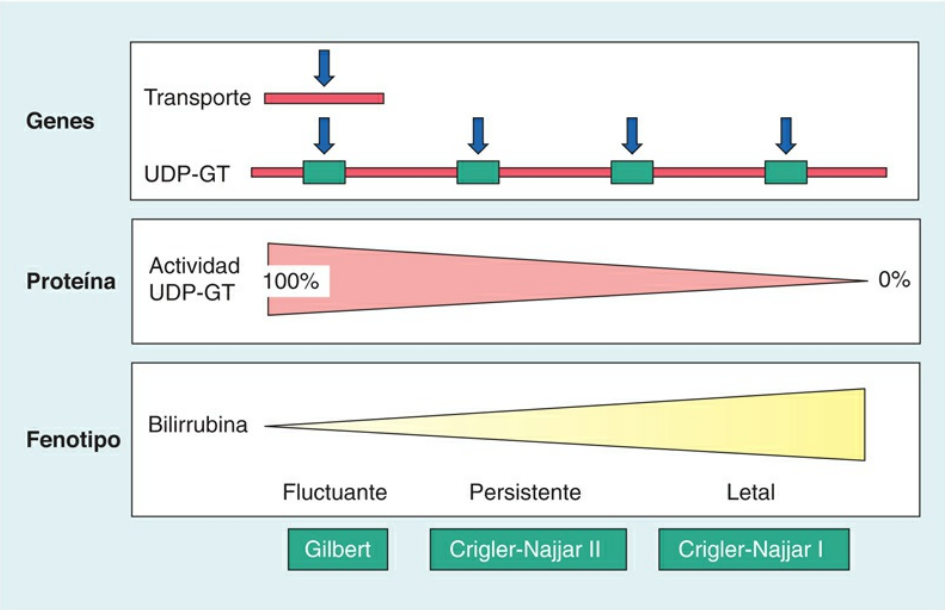


FIGURA E41-2 Alteraciones de la conjugación de la bilirrubina.

El *síndrome de Gilbert* es muy frecuente en la práctica clínica y se caracteriza por una hiperbilirrubinemia indirecta, con ictericia conjuntival, en ausencia de hemólisis o hepatopatía evidentes. En todos los casos, existe una alteración de la región promotora del gen de la UDP glucuroniltransferasa, asociado en algunos casos a datos sutiles de hemólisis y/o de la captación de la bilirrubina. Característicamente, la bilirrubina aumenta con el ayuno y disminuye con el empleo de fenobarbital. Este síndrome no ocasiona problemas clínicos e incluso se asocia a protección frente a la aterosclerosis y al carcinoma de endometrio (probablemente por la acción antioxidante de la bilirrubina). Sin embargo, aumenta la incidencia de litiasis biliar (v. cap. 44).

Trastorno de la eliminación de la bilirrubina conjugada por los hepatocitos

Aparece de forma aislada en dos enfermedades congénitas raras: los síndromes de Dubin-Johnson y de Rotor.

En el *síndrome de Dubin-Johnson*, existe una alteración congénita del sistema MRP2/cMOAT. Por ello, además de existir hiperbilirrubinemia conjugada, se altera el transporte de otras sustancias como las coproporfirinas (la cantidad de coproporfirina I es normal, pero aumenta su proporción en orina), los metabolitos de las catecolaminas (que, al acumularse en los hepatocitos, dan lugar a una pigmentación oscura del hígado) y algunas sustancias exógenas (p. ej., bromosulftaleína). En el *síndrome de Rotor*, el trastorno fundamental es la alteración de los OATP, por lo que la bilirrubina conjugada regurgitada a la sangre no es recaptada. En esta entidad, la eliminación de la bilirrubina no va acompañada de anormalidades en la excreción de otros aniones (de

hecho, está aumentada la eliminación de coproporfirinas, y la proporción de coproporfirina I es menor).

El trastorno de la eliminación es el principal mecanismo que interviene, junto con las alteraciones de la captación y la conjugación, en la génesis de la ictericia de las hepatopatías difusas.

En estas situaciones, la bilirrubina conjugada que no es eliminada por el polo biliar de los hepatocitos pasa a la sangre a través del polo vascular.

Trastorno de la conducción por las vías biliares

La obstrucción al flujo biliar (colestasis) da lugar a que la bilirrubina conjugada regurgite a la sangre. La vía por la que ingresa en el torrente sanguíneo la bilirrubina directa es mal conocida; las dos zonas más probables son los hepatocitos y los espacios intercelulares de la pared de los conductos biliares de pequeño calibre.

Tipos clínicos de ictericia y bases para su clasificación

En la práctica clínica, la clasificación de las ictericias es más simple, ya que excluye los trastornos aislados del manejo hepático de la bilirrubina (habitualmente hereditarios). Estos tipos de ictericia son los que se exponen a continuación.

Ictericia hemolítica o prehepática

Se denomina de esta forma por ser su causa más frecuente la hemólisis patológica. La denominación de prehepática se debe a que el hígado no está afectado, sino sobrecargado por el aumento de aporte de bilirrubina no conjugada.

Ictericia hepática o hepatocelular

Aparece en las hepatopatías difusas (hepatitis agudas, cirrosis). En este grupo se alteran, en una proporción variable, la capacidad de los hepatocitos para captar, conjugar y eliminar la bilirrubina.

Ictericia obstructiva o posthepática

Corresponde a la detención del flujo biliar. Como la detención del flujo biliar puede tener lugar dentro del hígado, el calificativo de posthepática no es totalmente correcto.

La identificación del tipo de ictericia se basa en dos tipos de pruebas: *a)* aquellas que evalúan aspectos concretos del metabolismo de la bilirrubina, y *b)* aquellas que ponen de manifiesto el mecanismo patogénico. Detallaremos

a continuación las del primer grupo.

Tipo de bilirrubina aumentada en el suero. Si la alteración es previa a la conjugación de la bilirrubina, aumentará la bilirrubina indirecta, mientras que, si la lesión afecta a fases posteriores de su metabolismo, aumentará la bilirrubina conjugada.

Presencia o ausencia de bilirrubina en la orina. Cuando la acumulación de bilirrubina retenida es la forma conjugada, al ser más hidrosoluble, puede pasar a la orina, a la que tiñe de color oscuro (coluria). Por el contrario, el aumento de la bilirrubina indirecta, al ser liposoluble, no da lugar a bilirrubinuria ni, por lo tanto, a coluria.

Urobilinógeno urinario. El aumento de la llegada de bilirrubina conjugada al intestino genera un incremento de la producción de urobilinógeno y, por lo tanto, un aumento de su reabsorción y de la eliminación urinaria. Por el contrario, la disminución de la llegada de bilirrubina al intestino da lugar a un descenso en la producción de urobilinógeno. En las hepatopatías difusas la situación es más compleja, ya que disminuye la eliminación de bilirrubina, pero también lo hace la capacidad de captación de urobilinógeno por los hepatocitos.

Color de las heces. Teniendo en cuenta que el urobilinógeno es el responsable del color oscuro de las heces, cuando aumenta su producción (por el incremento del aporte de bilirrubina directa), las heces son muy coloreadas (heces pleocrómicas). Por el contrario, cuando no accede bilirrubina al intestino, las heces son pálidas (hipocólicas o acólicas), por disminución del urobilinógeno.

Empleando los datos mencionados, los diferentes tipos de ictericia presentan las características que se exponen a continuación (tabla 41-1).

Tabla 41-1

Diferencias entre los tipos de ictericia

	Hemolítica	Hepática	Obstructiva
Bilirrubina en plasma	No conjugada	Mixta	Conjugada
Color de la orina	Normal	Coluria	Coluria
Bilirrubinuria	No	Sí	Sí
Urobilinógeno en orina	Elevado	Variable	Disminuido
Color de las heces	Pleocromía	Normal o hipocolia	Hipocolia o acolia
Otros datos	Reticulocitosis Aumento de LDH Descenso de haptoglobina	Citólisis Insuficiencia hepatocelular	Colestasis completa

Ictericia hemolítica o prehepática

En este tipo, la bilirrubina aumentada en el suero es principalmente no

conjugada, por lo que no hay coluria ni bilirrubinuria. La concentración de urobilinógeno en la orina está elevada y las heces son pleocrómicas. En estas circunstancias existen datos generales de hemólisis como anemia, reticulocitosis, aumento de lactato deshidrogenasa (LDH) y descenso de haptoglobina (v. cap. 52).

Ictericia hepática o hepatocelular

En esta situación aumenta la concentración sérica de ambos tipos de bilirrubina: la directa y la indirecta. Debido al aumento de la bilirrubina conjugada, aparecen coluria y bilirrubinuria. Las heces son normales o hipocólicas, y el urobilinógeno urinario es variable, ya que, aunque la producción es pobre, los hepatocitos dañados no captan el urobilinógeno absorbido en el intestino como en condiciones normales. Además, por la lesión hepatocitaria difusa aparecen alteradas las pruebas de citólisis e insuficiencia hepatocelular en magnitud variable.

Ictericia obstructiva o posthepática

Se caracteriza por un aumento de la bilirrubina conjugada en suero y, por lo tanto, de coluria y bilirrubinuria. Sin embargo, en algunas colestasis crónicas, la unión de la bilirrubina directa a la albúmina (con formación de bilirrubina δ) hace desaparecer la bilirrubinuria y la coluria. Las heces son hipocólicas o acólicas y el urobilinógeno urinario está disminuido. En este grupo aparece una alteración de las pruebas de colestasis.

Consecuencias

El aumento de la concentración sérica de la *bilirrubina no conjugada* puede ejercer efectos neurotóxicos en el neonato. Este cuadro se denomina *kernícterο* (ictericia nuclear), ya que en los estudios necrópsicos se observó una impregnación por bilirrubina de los núcleos grises de la base del encéfalo. Existen varias razones por las que el cuadro es más frecuente en este período de la vida: *a)* aparición de enfermedades hereditarias (anemias hemolíticas o alteraciones de la conjugación) o adquiridas (eritroblastosis fetal) responsables de la hiperproducción de bilirrubina no conjugada; *b)* inmadurez de los sistemas enzimáticos responsables de la conjugación de la bilirrubina; *c)* baja concentración de albúmina, por lo que parte de la bilirrubina queda libre, y *d)* aumento de permeabilidad de la barrera hematoencefálica.

Aunque la bilirrubina no conjugada libre ejerce efectos tóxicos sobre todas las células corporales (inhibición de enzimas mitocondriales, disminución de la síntesis proteica, rotura de ADN), los efectos neurológicos se explican por acciones más específicas como: *a)* inhibición de la captación de tirosina; *b)* inhibición de los canales N-metil-D-aspartato (NMDA), y *c)* disminución de

la conducción nerviosa (específicamente en el VIII par).

En la ictericia prehepática, al ser la bilis muy rica en *bilirrubina conjugada,* es frecuente que aparezcan cálculos pigmentarios en las vías biliares (v. cap. 44).

Colestasis

Se denomina *colestasis* a la detención del flujo biliar, que impide de forma parcial o total la llegada de bilis al duodeno, asociada a la regurgitación de sus componentes a la sangre. Aunque es muy común que en la colestasis exista una ictericia obstructiva, hay situaciones en las que no existe retención de bilirrubina, por lo que ambos términos no son equivalentes.

Mecanismos y causas

Teniendo en cuenta la *localización* del defecto, las colestasis se dividen en tres tipos: intrahepáticas, extrahepáticas y mixtas.

Colestasis intrahepática

Las alteraciones pueden localizarse en dos niveles: en los hepatocitos o en los espacios porta.

En los hepatocitos

Las lesiones pueden ser globales (como sucede en las hepatopatías difusas) o afectar a estructuras subcelulares concretas. Las más importantes son (fig. 41-3): *a) bomba Na^+-K^+-ATPasa,* que, al disminuir el aporte de energía, altera el funcionamiento de los transportadores en el canalículo; en general, este mecanismo habitualmente corresponde al efecto de fármacos (p. ej., glucósidos cardíacos); *b) citoesqueleto* (microtúbulos o microfilamentos), que se encarga del transporte de sustancias hacia el canalículo biliar; las causas responsables habitualmente son tóxicos (p. ej., micotoxinas) o fármacos (p. ej., clorpromacina); *c) membrana plasmática,* cuya fluidez modifica la actividad de las proteínas y los transportadores insertados en ella; el ejemplo más evidente es el producido por fármacos (estrógenos), y *d) sistemas transportadores específicos,* cuya alteración puede ser hereditaria o adquirida (p. ej., fármacos).

La forma hereditaria se denomina colestasis intrahepática familiar progresiva (o síndrome de Byler), de la que existen tres formas en las que se alteran los transportadores de tipo I (FIC1), de tipo II (BSEP) y de tipo III (MDR3) (v. cap. 40).

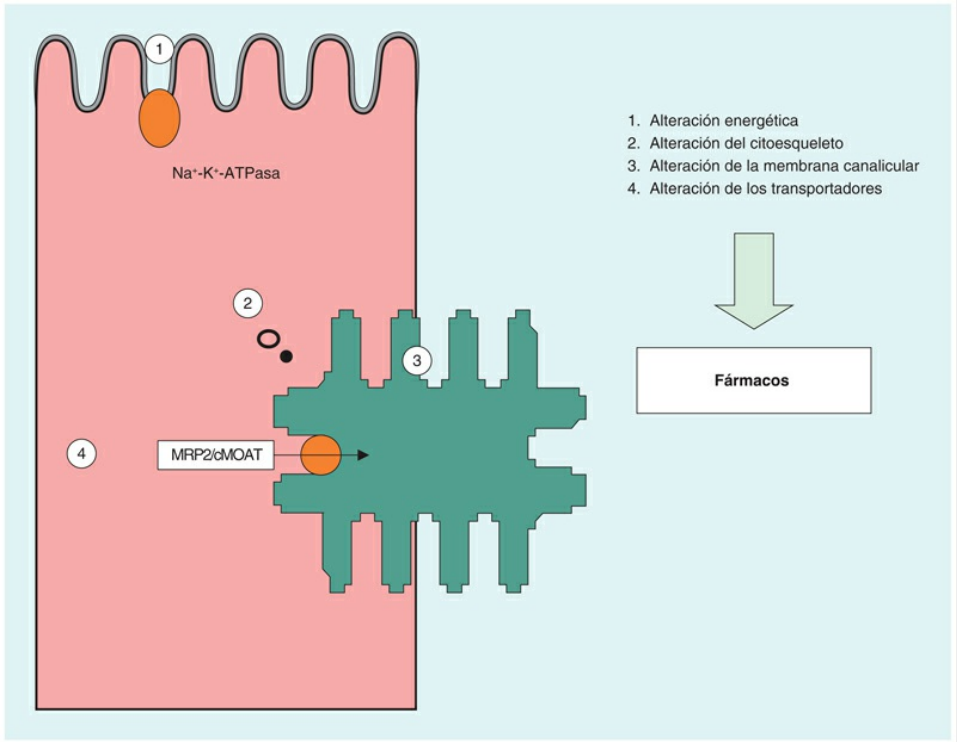


FIGURA 41-3 Tipos de colestasis hepatocitarias.

En los espacios porta

La obstrucción puede deberse a la presencia de granulomas (infecciosos o autoinmunes, como los de la cirrosis biliar primaria) o metástasis de neoplasias.

Colestasis extrahepática

El mecanismo es la obstrucción de los conductos biliares situados fuera del hígado (hepático y colédoco) y las causas pueden ser, como en todos los órganos huecos, intraluminales, parietales y extraparietales (v. fig. e41-3).

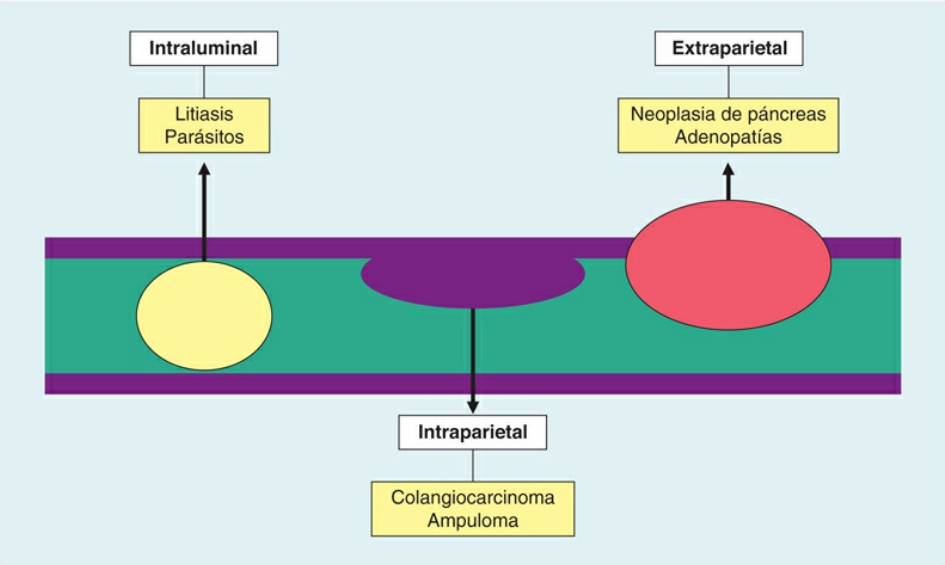


FIGURA E41-3 Colestasis extrahepática.

Causas intraluminales

Las más frecuentes son los cálculos biliares, formados en la vesícula biliar o, más rara vez, en la propia vía biliar, y algunos helmintos.

Causas parietales

Las más importantes son los tumores (de la vía biliar [colangiocarcinomas] o de la ampolla de Vater [ampuloma]) y las cicatrices retráctiles.

Causas extraparietales

Se deben a problemas de vecindad como adenopatías (benignas o malignas), a enfermedades pancreáticas (pancreatitis, neoplasias de la cabeza del páncreas) o carcinoma de vesícula.

Colestasis intra- y extrahepática

Aparece característicamente en la colangitis esclerosante primaria, una enfermedad inflamatoria de las vías intra- y extrahepáticas, relacionada con una respuesta excesiva a antígenos bacterianos absorbidos.

Teniendo en cuenta la *evolución* de las lesiones, las colestasis hepáticas se subclasifican en tres tipos:

1. **Colestasis hepatocelulares.** Se incluyen en este grupo las formas familiares de tipos I y II.
2. **Colestasis «descendentes».** Se incluyen en este grupo la forma familiar de tipo III y las farmacológicas.
3. **Colestasis «ascendentes».** Las dos formas características son la cirrosis biliar primaria (actualmente denominada colangitis biliar primaria) y la colangitis esclerosante primaria. En ambos casos, la lesión comienza

distalmente, afectándose las regiones proximales por la toxicidad de las sales biliares.

Estas enfermedades poseen como características comunes la presencia de factores genéticos y datos de autoinmunidad, aunque difieren en varios aspectos que permiten su diferenciación (v. tabla e41-1).

Tabla e41-1

Diferencias entre colangitis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria

	Colangitis biliar primaria	Colangitis esclerosante primaria
Localización	Conductos interlobulares	Conductos intra- y extrahepáticos
Histología	Granulomas	Fibrosis en «capas de cebolla»
Asociación	Enfermedades autoinmunes	Colitis ulcerosa
Autoanticuerpos	Antimitocondriales	Antinucleares
Inmunoglobulinas	Aumento de la IgM	Aumento de la IgG4 (ocasional)

Consecuencias y manifestaciones

Las *consecuencias clínicas* de la colestasis, comunes a las formas extra- e intrahepática, son las siguientes:

- **Ictericia.** El mecanismo es la regurgitación a la sangre de la bilirrubina conjugada y tiene las características de la ictericia posthepática u obstructiva, que hemos descrito previamente.
- **Prurito.** Durante muchos años se atribuyó a la acumulación de sales biliares en la piel, que irritaría las terminaciones nerviosas sensitivas a través del receptor TGR5. Posteriormente, se consideró que era debido a un fallo en la eliminación de opiáceos endógenos. Actualmente, la hipótesis más aceptada es el aumento de la enzima autotaxina durante la colestasis, que convierte lisofosfatidilcolina en ácido lisofosfatídico, responsable del prurito.
- **Bradicardia.** Es otra consecuencia de la retención de sales biliares, que deprimen al nodo sinusal. En general, no se asocia con consecuencias patológicas.
- **Maldigestión y malabsorción.** Son la consecuencia de la ausencia de sales biliares en el intestino (v. cap. 38).

Los *datos de laboratorio,* comunes a todos los síndromes colestásicos, son la elevación de la bilirrubina conjugada, la fosfatasa alcalina y la γ-glutamiltranspeptidasa (GGT). Los mecanismos por los que se alteran estas pruebas ya han sido explicados anteriormente en este capítulo y en el capítulo 40.

Otro dato característico es la hipercolesterolemia por aumento de la lipoproteína X (Lp-X).

La Lp-X es una molécula laminar de 30-70 nm que se caracteriza por su alto contenido de fosfolípidos (66%) y colesterol no esterificado (22%), y su bajo contenido de proteínas (6%), ésteres de colesterol (3%) y triacilglicéridos. Las proteínas son de dos tipos: albúmina localizada en el interior y apolipoproteína C en la superficie.

Existen dos mecanismos por los que aumenta la concentración plasmática de la Lp-X en la colestasis. Por un lado, la composición de la Lp-X es similar a la de los complejos lipídicos excretados en la bilis cuando se incuban con suero, lo cual sugiere que derivan del reflujo de bilis al plasma. Por otro lado, la lesión hepática inducida por la colestasis disminuye los niveles de lecitina-colesterol aciltransferasa (LCAT), enzima necesaria para la esterificación del colesterol.

Diferenciación entre las colestasis intra- y extrahepática

Ambas pueden diferenciarse por tres tipos de datos: clínicos, biológicos y estudios de imagen.

Los principales *datos clínicos* que aparecen en las colestasis extrahepáticas, y son infrecuentes en las intrahepáticas, son:

- **Hepatomegalia.** Se debe fundamentalmente a la retención de bilis en el hígado. Por el contrario, la presencia de esplenomegalia sugiere una colestasis intrahepática por hepatopatía crónica.
- **Dilatación de las vías biliares por encima del obstáculo.** Es consecuencia de la acción mecánica de la bilis retenida. La dilatación de la vesícula biliar (como parte del sistema biliar) puede ser objetivada clínicamente por la palpación (y, más raramente, en la inspección abdominal). Para que la vesícula biliar se dilate, es preciso que sus paredes sean elásticas, por lo que raramente se objetiva este hecho en presencia de litiasis biliar (en la que suelen existir inflamación y esclerosis de esta víscera). Por el contrario, la distensión de la vesícula sugiere una obstrucción baja de la vía biliar (tumores de cabeza de páncreas o ampulomas), lo que se conoce como signo de Courvoisier-Terrier.
- **Infección.** La obstrucción de las vías biliares, como en general la de todos los órganos tubulares, es un factor promotor de la infección (sobre todo si es parcial).

En la tabla 41-2 se indican los principales *datos biológicos* que diferencian las colestasis intra- y extrahepáticas. En general, la interpretación de estas

diferencias es sencilla, ya que en las formas extrahepáticas el grado de colestasis es mayor, y la insuficiencia hepatocelular y la citólisis, menores (aunque están presentes por la acción tóxica de los ácidos biliares; en particular, de los atípicos, que son sintetizados en la colestasis); la situación en las formas intrahepáticas es la opuesta.

Tabla 41-2

Diferencias entre los tipos de colestasis

	Intrahepática	Extrahepática
Fosfatasa alcalina	Moderadamente elevada	Muy elevada
Transaminasas	Muy elevadas	Moderadamente elevadas
Colesterol sérico	Disminuido	Elevado
Ácidos biliares séricos	Moderadamente elevados	Muy elevados
Esteatorrea	Rara	Frecuente
Test de Koller	Negativo	Positivo

Finalmente, el empleo de *pruebas de imagen* (p. ej., ecografía o tomografía computarizada) permite la detección de dilatación de las vías biliares intra- y/o extrahepáticas, dato característico de las colestasis extrahepáticas. Si ambos tipos de vías están dilatadas, la localización de la obstrucción es baja, mientras que la dilatación de las vías intrahepáticas con vías extrahepáticas normales sugiere una obstrucción en la región del hilio hepático. Evidentemente, estas técnicas pueden poner de manifiesto la causa que da lugar a la obstrucción.

Autoevaluación

Preguntas

1. La ausencia de urobilinógeno en orina es un dato que, en presencia de ictericia, excluye:
    a) Hemólisis
    b) Síndrome de Crigler-Najjar
    c) Enfermedad de Rotor
    d) Enfermedad de Dubin-Johnson
    e) Colestasis extrahepática
2. ¿Cuál de las siguientes moléculas es la responsable de la captación de bilirrubina por los hepatocitos?
    a) OATP *(organic anion transporting polypeptides)*
    b) MRP2 *(multidrug resistance-associated protein 2)*
    c) AE1 *(anion exchanger 1)*
    d) Ninguna de las anteriores
    e) Cualquiera de las anteriores
3. La enzima responsable de la síntesis de biliverdina es:

a) Hemooxigenasa
b) 7α-reductasa
c) UDP glucuronilreductasa
d) Hidroximetilglutariltransferasa
e) Biliverdina reductasa

4. ¿Cuál de las siguientes manifestaciones clínicas se asocia característicamente a la colestasis?
a) Querníctero
b) Taquicardia sinusal
c) Prurito
d) Pleocromía
e) Hemorragia digestiva

5. En la actualidad, se considera que la causa de prurito en la colestasis es la:
a) Acumulación de sales biliares
b) Acumulación de colesterol
c) Acumulación de bilirrubina
d) Acumulación de opiáceos endógenos
e) Acumulación de ácido lisofosfatídico

6. La bilirrubina δ:
a) Traduce la existencia de hiperbilirrubinemia prolongada
b) Se mide como parte de la bilirrubina directa en la reacción de van den Bergh
c) No se mide directamente mediante espectrofotometría
d) Todas las anteriores son correctas
e) Todas las anteriores son falsas

7. La alteración de la enzima UDP glucuroniltransferasa aparece en:
a) Ictericia transitoria del recién nacido
b) Síndrome de Gilbert
c) Síndrome de Crigler-Najjar de tipo I
d) Síndrome de Crigler-Najjar de tipo II
e) Todas las anteriores

8. La eliminación urinaria de coproporfirinas en cantidad normal, pero con un predominio relativo del isómero I caracteriza a:
a) Síndrome de Gilbert
b) Síndrome de Crigler-Najjar de tipo I
c) Síndrome de Crigler-Najjar de tipo II
d) Síndrome de Dubin-Johnson
e) Síndrome de Rotor

9. La presencia de anticuerpos antimitocondriales es muy característica de:
a) Colestasis intrahepática familiar progresiva
b) Enfermedad de Rotor
c) Colangitis biliar primaria
d) Colangitis esclerosante primaria

e) Ninguna de las anteriores

10. En una colestasis extrahepática no esperaría encontrar:
    a) Acolia
    b) Aumento notable de transaminasas
    c) Esteatorrea
    d) Test de Koller positivo
    e) Elevación de colesterol sérico

Respuestas

1. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: el aumento de la llegada de bilirrubina conjugada al intestino genera un incremento de la producción de urobilinógeno y, por lo tanto, un aumento de su reabsorción y de la eliminación urinaria. Por el contrario, la disminución de la llegada de bilirrubina al intestino da lugar a un descenso en la producción de urobilinógeno. En las hepatopatías difusas la situación es más compleja, ya que disminuye la eliminación de bilirrubina, pero también lo hace la capacidad de captación de urobilinógeno por los hepatocitos.

2. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: la bilirrubina no conjugada es captada por los hepatocitos a través de los polipéptidos cotransportadores de aniones orgánicos (OATP, *organic anion transporting polypeptides*) OATPB1 y OATPB3, y se une a dos proteínas (proteína Y, o ligandina, y proteína Z, o proteína fijadora de ácidos grasos).

3. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: tras la disociación de la globina (que es degradada a aminoácidos), el grupo hemo es degradado por la enzima hemooxigenasa (en presencia de oxígeno, la forma reducida del dinucleótido de nicotinamida y adenina [NADPH] y la citocromo *c* reductasa) a biliverdina y monóxido de carbono.

4. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: las consecuencias clínicas de la colestasis, comunes a las formas extra- e intrahepática, son las siguientes: ictericia, prurito, bradicardia y malabsorción.

5. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: en la colestasis, durante muchos años el prurito se atribuyó a la acumulación de sales biliares en la piel, que irritaría las terminaciones nerviosas sensitivas. Posteriormente, se consideró que era debido a un fallo en la eliminación de opiáceos endógenos. Actualmente, la hipótesis más aceptada es el aumento de la enzima autotaxina durante la colestasis, que convierte lisofosfatidilcolina en ácido lisofosfatídico, responsable del prurito.

6. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: la espectrofotometría directa permite calcular directamente la cantidad de bilirrubina no conjugada y conjugada, pudiendo calcularse la bilirrubina δ por la diferencia entre la bilirrubina total por un lado y la suma de conjugada y no conjugada por otro.

7. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: aparece de forma aislada en dos situaciones: la ictericia transitoria del recién nacido y en las diferentes formas del síndrome de Crigler-Najjar. También existen alteraciones de la conjugación combinadas con otras alteraciones en las hepatopatías difusas y en el síndrome de Gilbert.

8. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: en el síndrome de Dubin-Johnson existe una alteración congénita del sistema de transporte de aniones orgánicos MRP2/cMOAT. Por ello, además de existir hiperbilirrubinemia conjugada, se altera el transporte de otras sustancias como las coproporfirinas (la cantidad de coproporfirina I es normal, pero aumenta en orina), los metabolitos de las catecolaminas (que al acumularse en los hepatocitos dan lugar a una pigmentación oscura del hígado) y algunas sustancias exógenas (p. ej., bromosulftaleína).

9. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: la colangitis biliar primaria (previamente denominada cirrosis biliar primaria) y la colangitis esclerosante primaria son enfermedades que poseen como características comunes la presencia de factores genéticos y datos de autoinmunidad, aunque difieren en varias características que permiten su diferenciación. Entre ellas, la elevación de los

anticuerpos antimitocondriales es característica de la colangitis esclerosante primaria.

10. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: en las formas extrahepáticas el grado de colestasis es mayor, y la insuficiencia hepatocelular y la citólisis, menores (aunque están presentes por la acción tóxica de los ácidos biliares; en particular, de los atípicos, que son sintetizados en la colestasis); la situación en las formas intrahepáticas es la opuesta.

CAPÍTULO 42

Síndrome de insuficiencia hepatocelular

Se denomina *insuficiencia hepatocelular* al trastorno fisiopatológico, acompañado de manifestaciones clínicas, que aparece cuando fracasa de forma global la función del parénquima hepático. En esta definición se excluye, de forma explícita, la alteración aislada de alguna de sus funciones (p. ej., el manejo de la bilirrubina o la colestasis).

Mecanismos y causas

La insuficiencia hepatocelular puede deberse a una alteración *cuantitativa* del número de hepatocitos o a una alteración *cualitativa* de estos (por lesión directa o por alteraciones de las relaciones con otros elementos de la estructura hepática). Los tres mecanismos principales por los que aparece insuficiencia hepatocelular son: *a)* lesiones focales extensas; *b)* lesiones hepatocitarias difusas, y *c)* desestructuración de la arquitectura hepática.

La denominación habitual de las lesiones difusas recibe el nombre de *hepatitis* (seguida del agente causal, p. ej., tóxica, viral, etc.), cuando el componente fibrogénico no es muy importante, y de *cirrosis* (también subclasificada a partir del agente causal), cuando existe fibrosis. De forma más precisa, el término *cirrosis* es un concepto anatomopatológico caracterizado por la presencia *simultánea* de tres datos: necrosis hepatocitaria, fibrosis hepática y nódulos de regeneración (hiperplasia de hepatocitos). La cirrosis hepática es una fase evolutiva de muchos tipos de hepatopatías difusas (alcohólica, viral, inmunológica o metabólica).

A continuación, revisaremos brevemente los mecanismos responsables de la insuficiencia hepatocelular y sus causas más frecuentes.

Lesiones focales

Pueden ser únicas o múltiples, aunque solo ocasionan insuficiencia hepatocelular cuando son muy extensas. Las causas más habituales son la infiltración por células tumorales y los granulomas.

Agresión difusa de los hepatocitos

Los agentes agresores pueden actuar de dos formas.

Acción directa. Aparece en diversas circunstancias: *a) infecciones citopáticas* directas; *b) tóxicos* (p. ej., alcohol, fármacos, micotoxinas) que pueden ejercer un efecto tóxico por sí mismos, generar metabolitos con acción deletérea o inducir la generación de sustancias endógenas con capacidad lesiva, como los radicales libres; los tóxicos que acceden por vía hemática actúan fundamentalmente sobre las zonas 1 de los ácinos; *c) metales* (hierro, cobre) acumulados de forma excesiva en la hemocromatosis y en la enfermedad de Wilson, que también ejercen un efecto perjudicial a través de la producción de radicales libres (v. cap. 67); *d) hipoxia,* que actúa principalmente sobre las zonas 3 de los ácinos (shock); *e) ácidos biliares,* que ejercen su acción detergente y generan insuficiencia hepatocelular (cirrosis biliar secundaria),

y *f) multifactoriales,* como la esteatosis hepática no alcohólica, enfermedad en la que confluyen factores nutricionales, hormonales y genéticos (p. ej., *patatin-like phospholipase domain-containing 3* [PNPLA3]).

Acción indirecta inmunológica. Actúan de esta forma: *a)* los *virus hepatótropos primarios* (VHA, VHB, VHC), de tal forma que los hepatocitos invadidos son reconocidos y destruidos por linfocitos T citotóxicos; *b)* algunos *fármacos* o sus metabolitos, que desencadenan una destrucción hepatocitaria por mecanismos inmunológicos, y *c)* los *fenómenos autoinmunes.*

Desestructuración de la arquitectura hepática

En las cirrosis, tanto por la fibrosis como por la presencia de los «nódulos de regeneración», la relación entre hepatocitos y vasos sanguíneos está distorsionada y, por ello, se altera la función de los primeros.

Fisiopatología general

En la insuficiencia hepatocelular se produce una alteración de todas las funciones hepáticas, que son la base de las manifestaciones que consideraremos en el siguiente apartado.

Alteraciones metabólicas

Teniendo en cuenta el papel central del hígado en el metabolismo de los principios inmediatos, se alteran todos los sistemas.

Metabolismo de los glúcidos

Las consecuencias metabólicas son diferentes en las formas moderadas y en las formas graves (hepatitis fulminante o cirrosis avanzada).

En las *formas moderadas* de insuficiencia hepatocelular, los datos característicos son la hiperglucemia y la hiperlactacidemia. La *hiperglucemia* es de dos tipos diferentes: *a)* posprandial, debida, por un lado, al paso rápido de la glucosa absorbida desde el intestino hacia la circulación sistémica (por la existencia de un cortocircuito portosistémico) y, por otro, a la disminución del número de hepatocitos (que condiciona la incapacidad para metabolizar la glucosa absorbida), y *b)* del ayuno, que se debe a alteraciones de la respuesta a la insulina (a nivel tanto receptorial como posreceptorial) y al aumento relativo de la concentración de glucagón con respecto a la insulina. La *elevación de lactato* se debe a la falta de utilización de este por el hígado para la gluconeogénesis.

En las *formas graves,* el patrón característico es la hipoglucemia debida a la incapacidad de los hepatocitos para almacenar, sintetizar y liberar glucosa a la sangre (glucogenogénesis, gluconeogénesis y glucogenólisis).

Metabolismo de los lípidos

En general, las concentraciones plasmáticas de triacilglicéridos no se modifican, ya que se alteran tanto la captación como la excreción. Por otro lado, disminuye la concentración sérica de colesterol al disminuir su síntesis hepática. Finalmente, la síntesis de la enzima lecitina-colesterol aciltransferasa (LCAT), cuya función es esterificar el colesterol en el torrente circulatorio, es menor. Por ello, las lipoproteínas contienen más colesterol libre que en condiciones normales. Este colesterol no esterificado se deposita sobre los eritrocitos y las plaquetas. En los primeros, al elevarse la relación colesterol/fosfolípidos, aumenta la superficie de su membrana y adoptan la forma de dianocitos o acantocitos, lo que acorta su supervivencia; como consecuencia, aparece una anemia hemolítica. La alteración de las plaquetas da lugar a una trombopatía.

Metabolismo proteico

La insuficiencia hepatocelular condiciona importantes alteraciones del metabolismo de las proteínas.

Así, disminuye la síntesis de *albúmina,* por lo que desciende la presión oncótica del plasma. Por otro lado, se altera la síntesis de *factores de la coagulación,* lo que contribuye a la diátesis hemorrágica.

La insuficiencia hepatocelular *altera el ciclo de la urea* (fig. 42-1) y tiene como consecuencias: *a)* la acumulación de amoníaco en la sangre, que desempeña un papel importante en la encefalopatía hepática (v. más adelante); *b)* el desarrollo de una alcalosis metabólica al disminuir el consumo de bicarbonato, y *c)* el descenso de la concentración de urea en plasma.

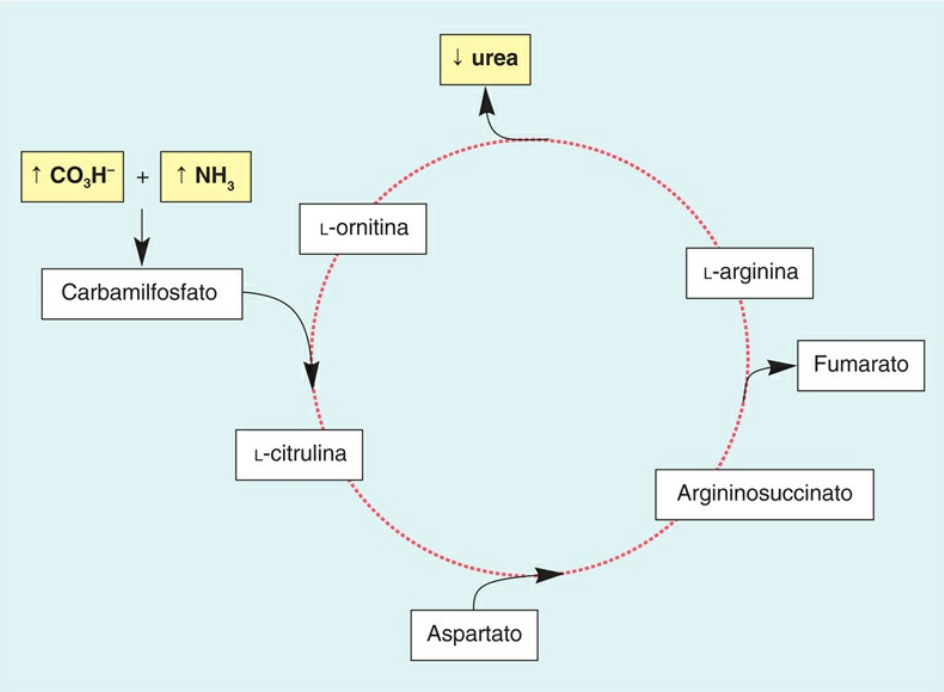


FIGURA 42-1 Consecuencias de la alteración del ciclo de la urea.

El metabolismo de los aminoácidos también se modifica en varios sentidos. Por un lado, la insuficiencia hepatocelular disminuye el metabolismo de los aminoácidos aromáticos (fenilalanina, tirosina y triptófano) y de la metionina, que, por lo tanto, aumentan en plasma. El desequilibrio entre aminoácidos aromáticos y ramificados facilita el paso a través de la barrera hematoencefálica y la síntesis de falsos neurotransmisores.

Alteraciones de la excreción biliar

Las dos consecuencias del fallo de la excreción biliar son la disminución de la excreción de bilirrubina, que da lugar a ictericia, y la de las sales biliares, que ocasiona colestasis (v. cap. 41).

Alteraciones de la biotransformación

El fallo de la función destoxificadora hepática tiene diversas consecuencias, que apuntamos seguidamente.

Intolerancia a los fármacos

Los pacientes con insuficiencia hepatocelular pueden presentar más efectos secundarios si no se dosifican de manera adecuada los fármacos metabolizados en el hígado.

Foetor hepaticus

Es un olor peculiar del aliento (se ha comparado con el de la tierra mojada, el de un cadáver, el de las ratas, etc.) que se debe a la presencia de mercaptanos en el aire espirado.

Modificación de factores intestinales

La insuficiencia hepatocelular condiciona un fallo en el catabolismo de sustancias procedentes del intestino, por lo que se establece un «cortocircuito portosistémico» funcional, que tiene muchas repercusiones (p. ej., régimen circulatorio hipercinético, encefalopatía hepática).

Alteraciones hormonales

La insuficiencia hepatocelular dificulta la desactivación de múltiples hormonas, tanto peptídicas como esteroideas. Las consecuencias más notables se deben al fallo de desactivación de hormonas reguladoras de la volemia (p. ej., aldosterona), de la secreción gástrica (p. ej., gastrina) y de las hormonas sexuales. En lo que respecta a estas últimas, el patrón característico es el de un descenso de andrógenos y un aumento de estrógenos, responsable del síndrome endocrino-cutáneo que detallaremos posteriormente. El exceso de estrógenos se debe tanto a un defecto de su degradación hepática como a un aumento de la síntesis de estrona y de estradiol en los tejidos por disponer de más sustratos, es decir, testosterona y androstenodiona que no han sido «aclaradas» por los hepatocitos.

Por otro lado, el hígado insuficiente es incapaz de sintetizar somatomedinas (factor de crecimiento parecido a la insulina 1 [IGF-1]) bajo la influencia de la hormona de crecimiento (GH), lo que altera la capacidad de crecimiento y también, probablemente, contribuye al hipogonadismo.

Alteraciones del metabolismo de las vitaminas

La vitamina D no puede ser hidroxilada en el carbono 25 por el hígado insuficiente y, por lo tanto, falla el primer paso para su conversión en el metabolito activo $1,25(OH)_2D$. La deficiencia de vitamina D activa puede

ocasionar hipocalcemia (v. cap. 62) y alteraciones óseas (v. cap. 81). Por otro lado, la vitamina A, depositada en las células de Ito, no puede ser transportada a los tejidos al disminuir la síntesis de su proteína transportadora.

Alteraciones del sistema mononuclear-fagocítico

Las dos consecuencias fundamentales son: *a)* la disminución del aclaramiento de sustancias procoagulantes, por lo que se produce una coagulopatía que consume factores de la coagulación y plaquetas (v. cap. 55), y *b)* la hipergammaglobulinemia (v. cap. 40).

Consecuencias y manifestaciones

Las alteraciones fisiopatológicas descritas en el apartado anterior se manifiestan por varios síndromes.

Síndrome hematológico

Los dos datos característicos son un síndrome anémico y una diátesis hemorrágica. La *anemia* es un dato muy frecuente en los pacientes con insuficiencia hepatocelular y presenta un carácter multifactorial (v. fig. e42-1). De este modo, posee: *a)* un componente *hemorrágico* (sobre todo si se asocia a hipertensión portal; v. cap. 43); *b)* un componente *hemolítico* (por el hiperesplenismo y las alteraciones de la membrana); *c)* un componente *deficitario* (por la malabsorción y la disminución de depósitos de vitamina B_{12} y ácido fólico), y *d)* un componente *hipoplásico* (con disminución de la producción de eritropoyetina adecuada para el grado de anemia).

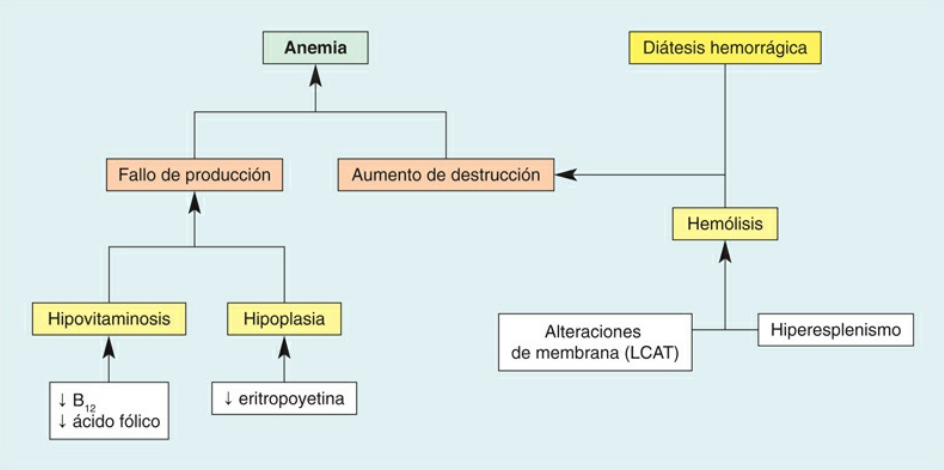


FIGURA E42-1 Síndrome hematológico en la insuficiencia hepatocelular.

La *diátesis hemorrágica* se ha interpretado tradicionalmente como consecuencia de las alteraciones de las plaquetas y del sistema plasmático de la coagulación (v. cap. 55) (v. fig. e42-2). Con frecuencia aparece *trombopenia* por el hiperesplenismo (si coexiste con hipertensión portal) y la disminución de la producción de plaquetas (debido a que la trombopoyetina es producida en el hígado, disminuye en la insuficiencia hepatocelular). La acumulación de colesterol en la superficie plaquetaria da lugar a la aparición de *trombopatía.* Por otro lado, la *disminución de la síntesis de factores de la coagulación* y de la anticoagulación altera la formación del coágulo de fibrina. Finalmente, la *disminución del aclaramiento de factores activados* conduce a una coagulopatía de consumo.

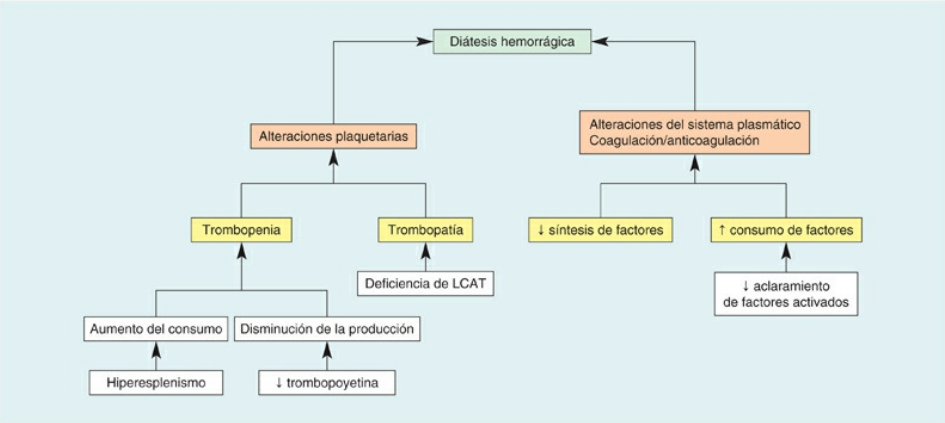


FIGURA E42-2 Diátesis hemorrágica en la insuficiencia hepatocelular.

En la actualidad, empleando pruebas globales como el test de generación de trombina, no puede sustentarse la hipocoagulabilidad. La tendencia al sangrado se debe a otros factores como la hipertensión portal, la alteración endotelial, la infección bacteriana y la insuficiencia renal. Por otro lado, estos pacientes no están protegidos del desarrollo de trombosis debido a la resistencia a la trombomodulina y al aumento de factor de von Willebrand.

Síndrome endocrino-cutáneo (síndrome de Silvestrini-Corda)

Los estrógenos son responsables de los *signos de feminización* (p. ej., ginecomastia, atrofia testicular, disminución de la libido) y de dos manifestaciones cutáneas muy características: las *arañas* (spiders) *vasculares* y el *eritema palmar*. Las arañas vasculares son pequeñas prominencias rojas (arteriolas dilatadas), del tamaño de una cabeza de alfiler, de las que irradian pequeños vasos también dilatados. Las localizaciones características de las arañas son la cara y la zona superior de la pared anterior del tórax. El eritema palmar es el enrojecimiento de las palmas de las manos por dilatación vascular.

Una razón para atribuir a la hiperestrogenemia estas lesiones cutáneas es su frecuente observación en la mujer embarazada, en las que el hiperestrogenismo es fisiológico.

Además del hiperestrogenismo, otros factores pueden contribuir a la producción de estas alteraciones (p. ej., sustancias vasoactivas en la aparición de arañas vasculares y eritema palmar, o disminución del IGF-1 en el hipogonadismo).

Síndrome circulatorio hiperdinámico

En pacientes con insuficiencia hepatocelular, sobre todo si se asocia a hipertensión portal, se ha comprobado la presencia de un régimen circulatorio hipercinético caracterizado por: *a)* aumento del gasto cardíaco por incremento tanto de la frecuencia cardíaca como del volumen sistólico; *b)* vasodilatación sistémica que disminuye las resistencias periféricas, y *c)* disminución de la respuesta a sustancias vasopresoras.

Los dos mecanismos por los que se establece este estado hiperdinámico son (fig. 42-2): *a)* el aumento del volumen circulante por retención de sodio y agua (v. cap. 43), y *b)* el cortocircuito portosistémico (anatómico por la hipertensión portal, funcional por la insuficiencia hepatocelular). El cortocircuito portosistémico da lugar a la modificación de la concentración plasmática de varios tipos de sustancias vasoactivas. El origen de estas sustancias es múltiple: *a)* la luz intestinal (p. ej., falsos neurotransmisores); *b)* la mucosa gastrointestinal (p. ej., péptido vasoactivo intestinal [VIP], histamina); *c)* el páncreas endocrino (p. ej., glucagón), y *d)* el endotelio vascular (p. ej., óxido nítrico o prostaciclina). Todavía no se conocen en su totalidad los factores responsables de la estimulación de los factores endoteliales, aunque es posible que la endotoxina, absorbida y no neutralizada por el hígado insuficiente, induzca la síntesis de óxido nítrico en el endotelio vascular.

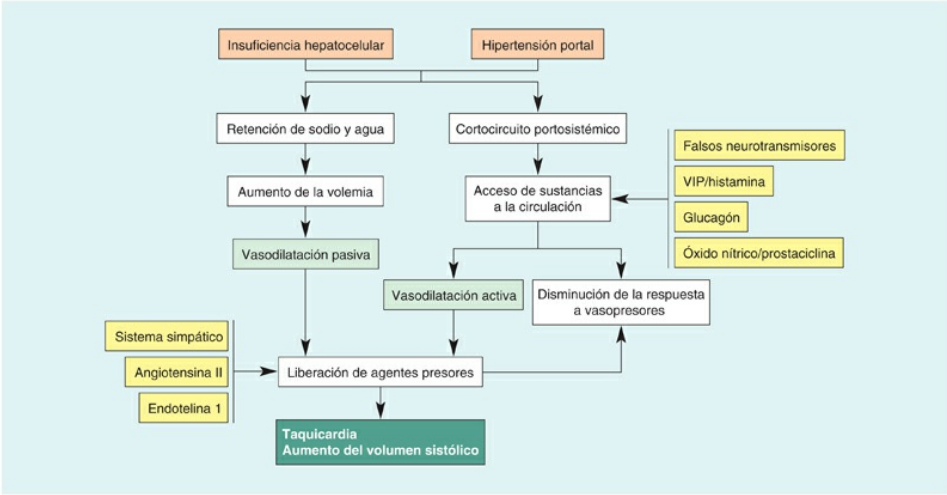


FIGURA 42-2 Patogenia del síndrome circulatorio hipercinético.

La vasodilatación (pasiva por el aumento de la volemia y activa por las sustancias vasoactivas) desencadena una respuesta refleja presora, con activación del sistema simpático, generación de angiotensina II y liberación de endotelina. Como consecuencia, aumenta el gasto cardíaco, pero la ausencia de respuesta de los vasos evita la vasoconstricción.

Síndromes de afectación renal

En las hepatopatías crónicas, el riñón puede verse afectado por insuficiencia hepatocelular (sobre todo en las formas asociadas a hipertensión portal)

mediante tres mecanismos diferentes: síndrome hepatorrenal, necrosis tubular aguda y síndrome glomerulonefrítico.

El *síndrome hepatorrenal,* también denominado insuficiencia renal funcional, se caracteriza por oliguria, hiponatruria, hiponatremia por hemodilución y azoemia. En la actualidad, parecen aclarados dos aspectos:

1. El trastorno es *funcional,* ya que el sedimento urinario y el estudio anatomopatológico renal son normales, el trasplante de estos riñones a sujetos con función hepática normal no se asocia a alteraciones funcionales y el trasplante hepático normaliza la función renal.
2. La anomalía básica es una *vasoconstricción renal excesiva,* que reduce drásticamente la filtración glomerular. El mecanismo por el que se establece esta vasoconstricción excesiva radica probablemente en un desequilibrio entre los factores vasoconstrictores y vasodilatadores renales. Como hemos señalado previamente, la vasodilatación esplácnica lleva a la liberación de factores vasoconstrictores (noradrenalina, angiotensina II, vasopresina) que actúan sobre los vasos renales. En esta vasoconstricción probablemente intervengan otras sustancias originadas en el intestino y no catabolizadas por el hígado. En el riñón, para contrarrestar este efecto, se liberan sustancias vasodilatadoras (prostaglandinas, calicreína) que mantienen un equilibrio en la función renal. Un incremento en la actividad vasoconstrictora o una inhibición de las sustancias vasodilatadoras (p. ej., el empleo de antiinflamatorios no esteroideos) generan un desequilibrio entre ambos sistemas, así como la aparición de un síndrome hepatorrenal. Existen dos formas de síndrome hepatorrenal: tipo I, de desarrollo agudo, precipitado por factores añadidos (p. ej., infección del líquido ascítico), y tipo II, de instauración subaguda.

La *necrosis tubular aguda* (v. cap. 49) es especialmente habitual en estos pacientes, ya que presentan una predisposición especial a complicaciones desencadenantes como la toxicidad farmacológica (p. ej., por aminoglucósidos), la hemorragia digestiva (v. cap. 43) o las infecciones graves.

Finalmente, el cortocircuito portosistémico evita el aclaramiento de inmunoglobulina A (IgA) unida a antígenos, que se deposita en el glomérulo pudiendo desencadenar un *síndrome glomerulonefrítico* IgA.

En la tabla 42-1 se indican las diferencias entre los tipos de insuficiencia renal aguda asociados a hepatopatía crónica.

Tabla 42-1

Tipos de insuficiencia renal aguda en la insuficiencia

Trastorno	Sedimento urinario	Sodio en orina	Osmolalidad orina/osmolalidad plasma
Síndrome hepatorrenal	Normal	<10 mEq/L	<1
Necrosis tubular aguda	Cilindruria	>20 mEq/L	>1
Síndrome glomerulonefrítico	Proteinuria Hematuria	<10 mEq/L	<1

Síndrome hepatopulmonar

Este síndrome incluye las alteraciones pulmonares secundarias a la insuficiencia hepatocelular. El mecanismo principal es la aparición de *dilataciones vasculares* debidas a la presencia de los factores vasoactivos (principalmente óxido nítrico, TNF-α, VEGF y monóxido de carbono). Como consecuencia de esta vasodilatación, se producen hipoxemia y un aumento de la diferencia arteriovenosa de oxígeno por tres tipos de mecanismos (fig. 42-3): *a)* un cortocircuito intrapulmonar; *b)* una alteración de la relación ventilación/perfusión (por compresión de los vasos dilatados sobre las pequeñas vías aéreas), y *c)* una alteración de la relación difusión/perfusión.

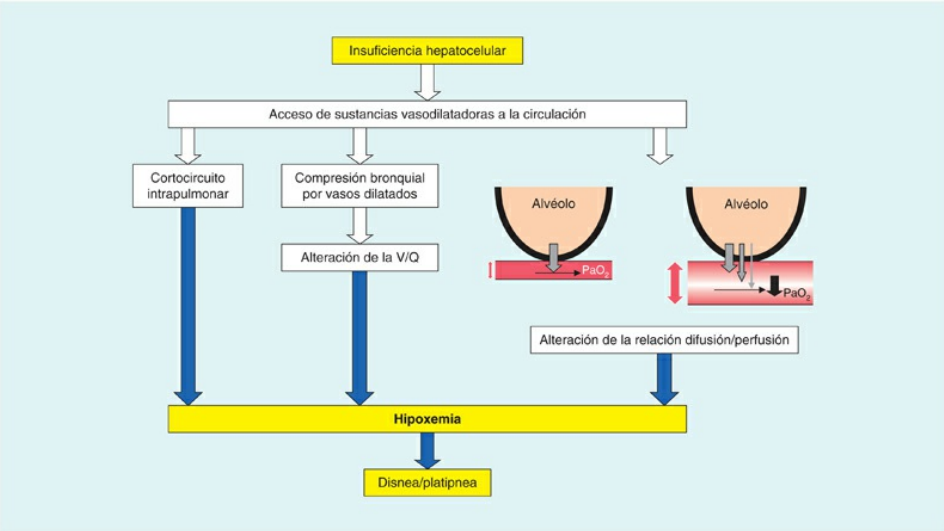


FIGURA 42-3 Síndrome hepatopulmonar.

La *alteración de la relación difusión/perfusión* se debe a que, en las zonas centrales de los vasos aumentados de calibre, con el gradiente normal de presiones parciales, los eritrocitos son incapaces de cargarse de oxígeno.

La *manifestación clínica* más habitual es la disnea, especialmente en forma de platipnea, sin datos anormales en la exploración.

Existen dos formas de demostrar este síndrome: *a)* la *ecocardiografía empleando*

como contraste microburbujas, que en condiciones normales quedan retenidas en las cavidades derechas, pero que en presencia de las dilataciones vasculares acceden a las cavidades izquierdas, y *b)* la *gammagrafía con macroagregados de albúmina* marcados con tecnecio 99m (^{99m}Tc), que en condiciones normales quedan detenidos en el pulmón, mientras que en el síndrome hepatopulmonar sobrepasan los capilares y acceden al riñón y al cerebro.

Síndrome neuropsiquiátrico (encefalopatía hepática)

Se denomina encefalopatía hepática al cuadro clínico integrado por manifestaciones neurológicas, mentales y electroencefalográficas producido por una insuficiencia hepatocelular grave.

Mecanismos patogénicos

La encefalopatía hepática es un cuadro potencialmente reversible en el que no se observan lesiones estructurales importantes, por lo que se admite que su patogenia básica es una *alteración funcional* de las neuronas. Para una adecuada comprensión de este síndrome, indicaremos de forma independiente los factores predisponentes, los factores condicionantes y los factores desencadenantes.

Factores predisponentes

El factor predisponente esencial en la encefalopatía hepática es el *cortocircuito portosistémico,* de tal forma que las sustancias procedentes del intestino no son aclaradas por los hepatocitos. En la insuficiencia hepatocelular el cortocircuito portosistémico es funcional, mientras que en la hipertensión portal el cortocircuito es anatómico. Por ello, es razonable que este síndrome sea conocido también como encefalopatía portosistémica.

Factores condicionantes

Los diversos factores que han sido incriminados como responsables de la afectación neuronal pueden ser agrupados en tres grupos: *a)* presencia de tóxicos de origen intestinal; *b)* alteraciones de los neurotransmisores, y *c)* alteraciones de los metales pesados.

Tóxicos de origen intestinal

En general, son productos que resultan de la acción de las bacterias sobre el contenido intestinal, que no son destoxificados por el hígado insuficiente y/o que eluden el tránsito por él a través de la circulación colateral. Los productos mejor caracterizados son el amoníaco y, en menor medida, los oxindoles, los mercaptanos y los ácidos grasos de cadena corta (AGCC).

El *amoníaco* es sintetizado principalmente por las bacterias intestinales

empleando como sustrato proteínas y urea, y por el riñón. A pH ácido se encuentra en forma de amonio (NH_4^+), mientras que en alcalosis se encuentra en forma no ionizada (NH_3). Esta sustancia se metaboliza en condiciones normales por el hígado (ciclo de la urea) y se elimina por el riñón.

El papel del amoníaco en la patogenia de la encefalopatía hepática se fundamenta en los siguientes datos: *a)* la descripción de cuadros similares a la encefalopatía hepática en pacientes con alteraciones hereditarias del ciclo de la urea sin cortocircuito portosistémico; *b)* el aumento en plasma de amoníaco en pacientes con encefalopatía; *c)* la reproducción de un cuadro similar en animales a los que se administra esta sustancia; *d)* el desencadenamiento de la encefalopatía (v. más adelante) por circunstancias que aumentan el aporte de sustratos, y *e)* la resolución de la clínica al eliminar las proteínas de la dieta o las bacterias intestinales.

Sin embargo, no existe una correlación exacta entre los niveles de amoníaco y el grado de encefalopatía, lo que sugiere la intervención de otros factores.

Los mecanismos directos por los que el amoníaco puede ocasionar alteración neurológica son muy diversos (fig. 42-4). Así, el amoníaco es destoxificado en el sistema nervioso central uniéndose a ácido glutámico para formar glutamina. Por ello, disminuye la concentración de ácido α-cetoglutárico (precursor del ácido glutámico) y aumenta la concentración de glutamina. La disminución de ácido α-cetoglutárico altera el funcionamiento del ciclo de Krebs y, por lo tanto, disminuye la producción de energía. Además, el aumento del metabolismo anaerobio aumenta la producción de ácido láctico, induciendo hiperventilación, con lo que la alcalosis secundaria facilita el paso de NH_4^+ a NH_3, que atraviesa con más facilidad la barrera hematoencefálica. Finalmente, el aumento de glutamina en los astrocitos (para destoxificar el amonio) ejerce un efecto osmótico que determina edema cerebral.

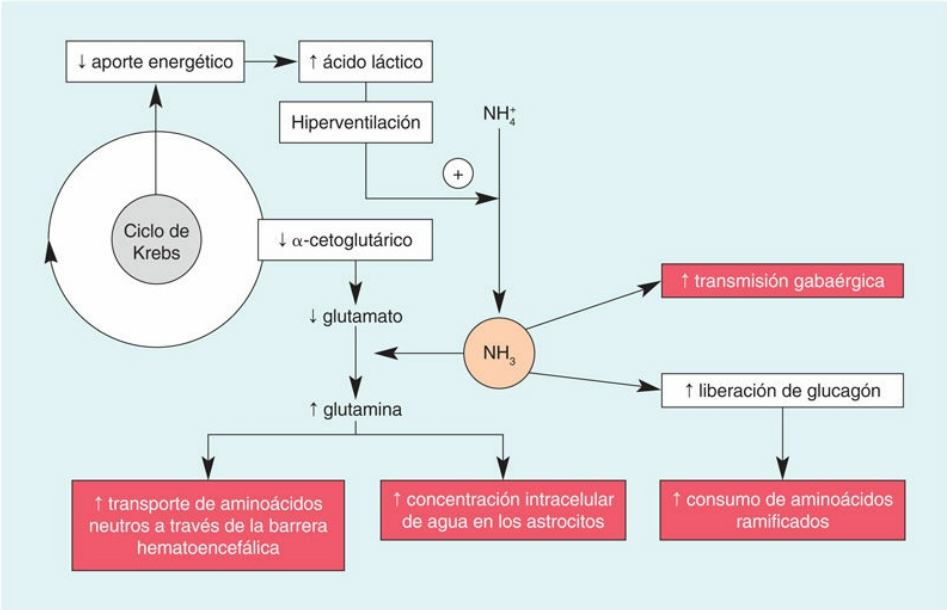


FIGURA 42-4 Papel del amonio en la patogenia de la encefalopatía hepática.

Por otro lado, el amoníaco ejerce efectos indirectos sobre los otros factores desencadenantes de la encefalopatía hepática. Así, al incrementar la concentración de glutamina aumenta el transporte de aminoácidos neutros a través de la barrera hematoencefálica. Además, el amonio incrementa la transmisión mediada por ácido γ-aminobutírico (GABA) y estimula la síntesis de glucagón, por lo que los aminoácidos ramificados son empleados en la gluconeogénesis, disminuyendo su concentración en el plasma.

Los *oxindoles* son derivados del metabolismo del triptófano por las bacterias intestinales, con capacidad de inducir depresión del sistema nervioso central en animales de experimentación. En pacientes con encefalopatía hepática se ha encontrado un aumento muy notable de estas sustancias en el plasma, aunque los mecanismos de actuación no son conocidos.

Menos importancia presentan los *mercaptanos* y los AGCC sintetizados en el intestino grueso, ya que, aunque ejercen neurotoxicidad (p. ej., los mercaptanos disminuyen el consumo de oxígeno por el sistema nervioso central o los AGCC deprimen la formación reticular), no son capaces de forma aislada de inducir encefalopatía hepática, aunque sí contribuyen a la toxicidad por amonio.

Alteraciones de los neurotransmisores

En la encefalopatía hepática se producen una disminución de neurotransmisores excitadores (noradrenalina, dopamina y glutamato) y un aumento de la neurotransmisión inhibidora, mediada por GABA y por serotonina.

La *disminución de las catecolaminas* (noradrenalina y, en menor medida, dopamina) se debe a un mecanismo complejo. Así, aunque aumenta el transporte global de aminoácidos a través de la barrera hematoencefálica

(inducido por amoníaco), se produce un cambio en el tipo de aminoácidos que la atraviesan, ya que en el plasma disminuye la concentración de aminoácidos ramificados (valina, leucina e isoleucina) y aumenta la de aminoácidos aromáticos (fenilalanina, tirosina y triptófano). Teniendo en cuenta que ambos grupos de aminoácidos compiten por el mismo transportador, aumenta la concentración de aminoácidos aromáticos en el sistema nervioso central. El aumento de fenilalanina y tirosina inhibe la enzima tirosina hidroxilasa, de tal forma que disminuye la síntesis de noradrenalina y dopamina (v. cap. 65). Por otro lado, el aumento de estos aminoácidos fuerza la síntesis de «falsos neurotransmisores», como la octopamina y la feniletanolamina, que compiten con los verdaderos en la neurotransmisión excitadora. Además, estos falsos neurotransmisores también son sintetizados por las bacterias intestinales y acceden a la circulación sistémica al no ser aclarados por el hígado.

Los resultados de la modificación de estas alteraciones (administrando L-dopa, precursor de la dopamina; bromocriptina, un agonista dopaminérgico, o aumentando la concentración de aminoácidos ramificados) han aportado resultados contradictorios, por lo que la importancia real de este mecanismo es cuestionable.

En la encefalopatía hepática también se produce una alteración de la *transmisión glutamatérgica.*

Este sistema de neurotransmisión consiste en: *a)* la liberación de glutamato por la neurona presináptica; *b)* la interacción con los receptores (N-metil-D-aspartato [NMDA] o ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiónico [AMPA]) en las neuronas postsinápticas, y *c)* la recaptación por las neuronas presinápticas o la utilización por los astrocitos del glutamato para sintetizar glutamina.

En la encefalopatía hepática se ha demostrado una *disminución de la concentración de glutamato* en el sistema nervioso central y de los receptores postsinápticos, así como un descenso de la recaptación presináptica y un aumento del consumo de esta sustancia por los astrocitos (v. fig. e42-3).

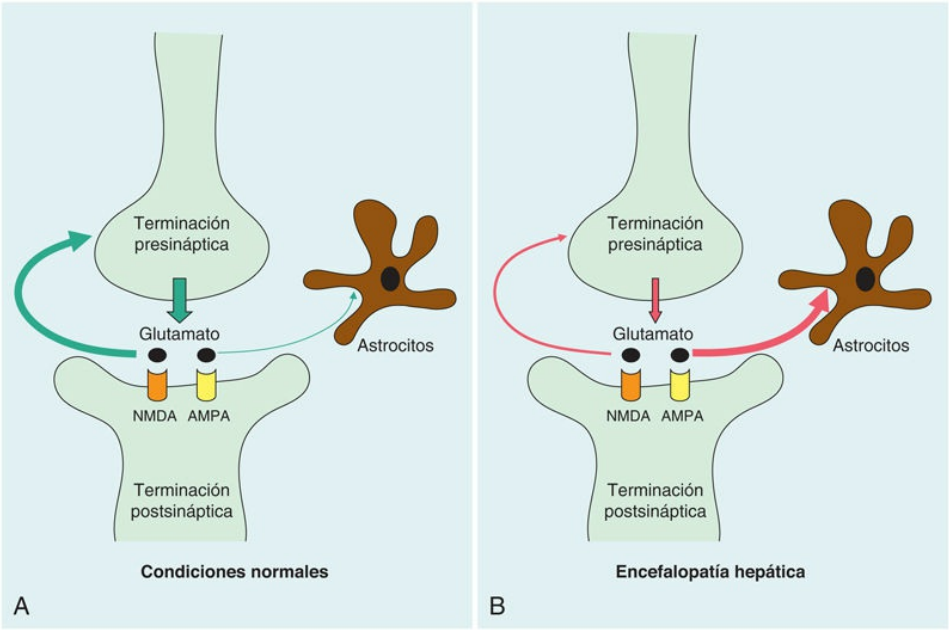


FIGURA E42-3 Neurotransmisión por glutamato.

Además de la disminución de los sistemas excitadores, en la encefalopatía hepática se ha comprobado un aumento de varios sistemas inhibidores. Así, se ha observado un *aumento de la transmisión gabaérgica,* lo que se comprueba por varios datos: *a)* un aumento en la producción de GABA por las bacterias intestinales; *b)* un aumento en la concentración de benzodiacepinas endógenas en el plasma y en el líquido cefalorraquídeo; *c)* un aumento en la expresión de receptores $GABA_A$ en el sistema nervioso; *d)* un aumento de los efectos de las benzodiacepinas exógenas en estos pacientes, y *e)* la capacidad de revertir, en algunos casos, las manifestaciones de la encefalopatía hepática con antagonistas de los receptores de las benzodiacepinas.

En la encefalopatía hepática también se ha detectado un aumento en la concentración de *serotonina* en el sistema nervioso central. El mecanismo de producción es simple, ya que el triptófano, su precursor, pasa con facilidad la barrera hematoencefálica por dos motivos: porque es un aminoácido aromático y porque, al ser transportado por la albúmina (que en la insuficiencia hepática está disminuida), su fracción libre en el plasma es alta.

Alteraciones de los metales pesados

En la encefalopatía hepática se ha demostrado una disminución de la concentración plasmática de cinc y un aumento de la concentración de manganeso en los ganglios basales.

La disminución de la concentración de cinc, metal que actúa como cofactor en varias enzimas del ciclo de la urea, contribuye al aumento de amoníaco. Por otro lado, se ha comprobado una acumulación de manganeso en los núcleos de la base, aunque su papel patogénico no está bien aclarado, ya que existen datos que sugieren que este metal ejerce un efecto deletéreo, mientras que en otros estudios la acumulación de manganeso restaura la alteración de

la síntesis de dopamina.

Factores desencadenantes

Los principales factores desencadenantes de una encefalopatía hepática son: *a)* el *aumento de la ingesta proteica,* que aumenta el aporte nitrogenado al intestino; *b)* el *estreñimiento,* que aumenta el tiempo de permanencia del contenido intestinal y, por lo tanto, de la actuación de las bacterias; *c)* el *empleo de sedantes,* que aumenta la depresión del sistema nervioso central; *d)* la *infección,* que aumenta el catabolismo proteico; *e)* el *empleo de diuréticos,* que, al deplecionar líquidos, aumentan la concentración de urea y, además, ocasionan alcalosis; *f)* la *insuficiencia renal,* que aumenta el contenido de urea y disminuye la eliminación de amoníaco, y *g)* la *hemorragia digestiva,* que aumenta el aporte proteico y, al disminuir la volemia, compromete la irrigación del sistema nervioso, el hígado y el riñón.

Consecuencias

Las manifestaciones de la encefalopatía hepática afectan a múltiples funciones del sistema nervioso central. Las más frecuentes son la *asterixis* (también conocida como temblor aleteante o *flapping tremor*) y las *alteraciones de la conducta.* La *asterixis* se observa indicando al paciente que levante los brazos, extienda las muñecas, separe los dedos y trate de mantener esta posición. En estas circunstancias, los pacientes con encefalopatía hepática presentan sacudidas amplias, lentas y en forma de salvas de las extremidades. Las *alteraciones de la conducta* son muy variadas; de ellas, las más frecuentes son la apatía y la indiferencia frente al medio. En otras ocasiones, la expresión clínica se caracteriza por agitación y desorientación espaciotemporal.

Otras manifestaciones afectan a la *esfera motora* simple (hipertonía muscular, respuesta plantar en extensión) o compleja (es característica la apraxia construccional que, p. ej., incapacita al paciente para reproducir dibujos sencillos), al *ritmo del sueño* (aparece somnolencia diurna e insomnio nocturno) y al *nivel de conciencia* (disminuye progresivamente hasta llegar al coma).

Exámenes complementarios

Los datos más característicos son las alteraciones electroencefalográficas (ondas θ y δ, que son lentas y de voltaje alto) y el aumento de amonio plasmático.

Tipos evolutivos

Es interesante señalar las diferencias entre la insuficiencia celular aguda y la crónica, ya que habitualmente corresponden a causas diferentes y sus manifestaciones clínicas también tienen peculiaridades.

Así, en las *formas agudas* los principales agentes causales suelen ser virus (VHA, VHC, VHE), o el consumo agudo de alcohol o tóxicos. Las principales manifestaciones son la diátesis hemorrágica, el síndrome neuropsiquiátrico y la hipoglucemia. Sin embargo, por la rapidez de instauración no suelen apreciarse las consecuencias de hipertensión portal, manifestaciones renales o del síndrome endocrinológico. Por el contrario, las *formas crónicas* corresponden a cirrosis (alcohólica, vírica, autoinmune o metabólica). Por su lenta velocidad de instauración aparecen con frecuencia alteraciones endocrinológicas, las consecuencias de la hipertensión portal y, en fases avanzadas, el síndrome neuropsiquiátrico y manifestaciones renales.

Autoevaluación

Preguntas

1. En la insuficiencia hepatocelular es habitual la presencia de:
    a) Elevación de colesterol sérico
    b) Hipercalcemia
    c) Aumento de la urea plasmática
    d) Poliglobulia
    e) Aumento de la concentración plasmática de aminoácidos aromáticos
2. No es una manifestación del síndrome de Silvestrini-Corda:
    a) Taquicardia
    b) Eritema palmar
    c) Atrofia testicular
    d) Presencia de arañas vasculares
    e) Disminución de la libido
3. Un paciente con cirrosis presenta insuficiencia renal. En el sistemático de orina aparecen microhematuria y proteinuria. La concentración de sodio en orina es de 5 mEq/L. ¿Cuál es el mecanismo más probable?
    a) Glomerulonefritis
    b) Necrosis tubular aguda
    c) Síndrome hepatorrenal
    d) Los indicados en las respuestas a y b
    e) Los indicados en las respuestas b y c
4. No es un factor desencadenante de encefalopatía hepática:
    a) Infección
    b) Diarrea

c) Hemorragia digestiva
d) Elevado consumo de proteínas
e) Insuficiencia renal

5. En la encefalopatía hepática es característica una de las siguientes alteraciones de la esfera motora:
   a) Apraxia ideomotora
   b) Apraxia para la marcha
   c) Apraxia construccional
   d) Todas las anteriores
   e) Ninguna de las anteriores
6. No es un agente causal de insuficiencia hepatocelular que actúe por un mecanismo directo:
   a) Alcohol
   b) Metales
   c) Virus hepatótropos primarios (VHA, VHB, VHC)
   d) Hipoxia
   e) Ácidos biliares
7. Es una consecuencia de la alteración lipídica que tiene lugar en la insuficiencia hepatocelular:
   a) Dianocitos
   b) Disminución de triacilglicéridos
   c) Aumento de colesterol
   d) Cualquiera de las anteriores
   e) Ninguna de las anteriores
8. ¿Cuál de los siguientes metabolitos es el responsable del *foetor hepaticus*?
   a) Amonio
   b) Oxindoles
   c) Mercaptanos
   d) Ácidos grasos de cadena corta
   e) Ninguno de los anteriores
9. ¿Cuál de las siguientes alteraciones hormonales no esperaría encontrar en la insuficiencia hepatocelular?
   a) Aumento de aldosterona
   b) Aumento de gastrina
   c) Aumento de estrógenos
   d) Descenso de IGF-1
   e) Aumento de andrógenos
10. Con respecto a las alteraciones de los neurotransmisores en la insuficiencia hepatocelular:
    a) Disminuyen las catecolaminas
    b) Disminuye la concentración de glutamato
    c) Aumenta la transmisión gabaérgica
    d) Aumenta la serotonina
    e) Todas las anteriores son correctas

Respuestas

1. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: la insuficiencia hepatocelular disminuye el metabolismo de los aminoácidos aromáticos (fenilalanina, tirosina y triptófano) y de la metionina, que, por lo tanto, aumentan en plasma. El desequilibrio entre aminoácidos aromáticos y ramificados facilita el paso a través de la barrera hematoencefálica y la síntesis de falsos neurotransmisores.

2. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: los estrógenos son responsables de los signos de feminización (p. ej., ginecomastia, atrofia testicular, disminución de la libido) y de dos manifestaciones cutáneas muy características: las arañas *(spiders)* vasculares y el eritema palmar.

3. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: en este contexto los datos sugieren una afectación pretubular (sodio en orina bajo) con afectación glomerular (proteinuria y microhematuria).

4. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: los principales factores desencadenantes de una encefalopatía hepática son: 1) el aumento de la ingesta proteica, que aumenta el aporte nitrogenado al intestino; 2) el estreñimiento, que aumenta el tiempo de permanencia del contenido intestinal y, por lo tanto, de la actuación de las bacterias; 3) el empleo de sedantes, que aumenta la depresión del sistema nervioso central; 4) la infección, que aumenta el catabolismo proteico; 5) el empleo de diuréticos que, al deplecionar líquidos, aumentan la concentración de urea y, además, ocasionan alcalosis; 6) la insuficiencia renal, que aumenta el contenido de urea y disminuye la eliminación de amoníaco, y 7) la hemorragia digestiva, que aumenta el aporte proteico y, al disminuir la volemia, compromete la irrigación del sistema nervioso, el hígado y el riñón.

5. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: las manifestaciones de la encefalopatía hepática que afectan a la *esfera motora* pueden ser simples (hipertonía muscular, respuesta

plantar en extensión) o complejas (es característica la apraxia construccional que, por ejemplo, incapacita al paciente para reproducir dibujos sencillos).

6. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: los virus hepatótropos primarios actúan principalmente por un mecanismo indirecto, desencadenando la agresión inmune a los hepatocitos.

7. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: en general, las concentraciones plasmáticas de triacilglicéridos no se modifican, ya que se alteran tanto la captación como la excreción. Por otro lado, baja la concentración sérica de colesterol al disminuir su síntesis hepática. Finalmente, disminuye la síntesis de la enzima lecitina-colesterol aciltransferasa (LCAT), cuya función es esterificar el colesterol en el torrente circulatorio. Por ello, las lipoproteínas contienen más colesterol libre que en condiciones normales. Este colesterol no esterificado se deposita sobre los eritrocitos y las plaquetas. En los primeros, al elevarse la relación colesterol/fosfolípidos, aumenta la superficie de su membrana y adoptan la forma de dianocitos o acantocitos, lo que acorta su supervivencia.

8. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: el *foetor hepaticus* es un olor peculiar del aliento (se ha comparado al de la tierra mojada, al de un cadáver, al de las ratas, etc.) que se debe a la presencia en el aire espirado de mercaptanos.

9. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: la insuficiencia hepatocelular dificulta la desactivación de múltiples hormonas, tanto peptídicas como esteroideas. Las consecuencias más notables se deben al fallo de desactivación de hormonas reguladoras de la volemia (p. ej., aldosterona), de la secreción gástrica (p. ej., gastrina) y de las hormonas sexuales. En lo que respecta a estas últimas, el patrón característico es el de un descenso de andrógenos y un aumento de estrógenos, responsable del síndrome endocrino-cutáneo.

10. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: en la encefalopatía hepática se producen una disminución de neurotransmisores excitadores (noradrenalina, dopamina y

glutamato) y un aumento de la neurotransmisión inhibidora, mediada por GABA y por serotonina.

CAPÍTULO 43

Síndrome de hipertensión portal. Fisiopatología del peritoneo

En este capítulo finalizaremos la descripción de los síndromes de la patología hepática con el estudio del síndrome de hipertensión portal. En la segunda parte se analizará la fisiopatología del peritoneo, que posee algunas características comunes a las de otras serosas (pleura, pericardio) y otras características propias, en relación con los órganos abdominales (especialmente el hígado).

Síndrome de hipertensión portal

Se denomina *hipertensión portal* a la elevación superior a 10 mmHg de la presión diferencial entre la vena porta y la vena cava superior. Antes de analizar los mecanismos, las causas y las consecuencias de la hipertensión portal, revisaremos brevemente la anatomía, la fisiología y la exploración de este sistema.

Recuerdo anatómico y fisiológico de la circulación portal

La vena porta recoge la sangre venosa de las vísceras abdominales para que atraviese los sinusoides hepáticos y, a través de las venas suprahepáticas, se incorpore a la vena cava inferior. Está formada por la unión de la vena mesentérica superior y la esplénica, en la que drena la vena mesentérica inferior (v. fig. e43-1). La vena mesentérica superior recoge el drenaje de intestino delgado, páncreas y colon derecho, mientras que la vena mesentérica inferior recoge el drenaje de colon transverso, izquierdo y de recto.

El volumen de la circulación portal supone un 20% del gasto cardíaco y la presión normal es de 10-15 mmHg. Como en todos los vasos, la presión del sistema portal depende de dos factores: el flujo y la resistencia.

$$\text{Presión venosa portal} = \text{flujo portal} \times \text{resistencia portal}$$

La resistencia depende, como en todos los vasos, de varios factores según la ley de Poiseuille:

$$\text{Resistencia} = \frac{8 \times n \times L}{\pi \times r^4}$$

donde *n* es la densidad, *L* es la longitud y *r* es el radio.

Teniendo en cuenta que ni la densidad sanguínea ni la longitud del vaso se modifican habitualmente, el principal factor determinante de la resistencia es el diámetro del vaso.

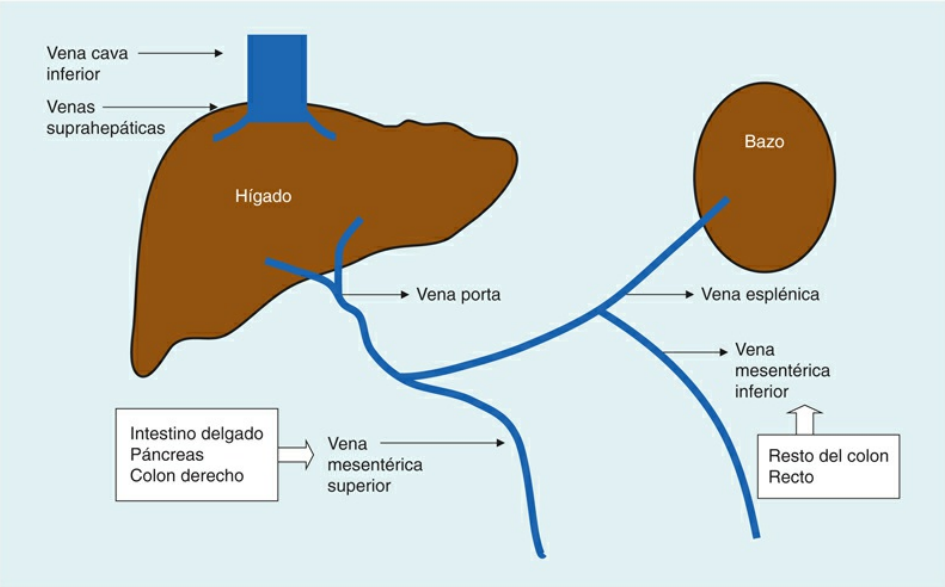


FIGURA E43-1 Esquema del sistema portal.

Exploración de la circulación portal

Los procedimientos indicados para valorar la presión en el territorio portal y localizar los obstáculos que se oponen al flujo son los siguientes:

- **Ecografía abdominal y tomografía computarizada (TC).** Permiten demostrar la dilatación de la porta y de la vena esplénica, índices indirectos de hipertensión portal.
- **Valoración de la presión del sistema.** Pueden obtenerse dos tipos de datos: la presión portal y las presiones en el sistema venoso suprahepático:
    - La *presión portal* (P_P) puede medirse de dos formas: mediante punción esplénica (introduciendo una aguja conectada a un manómetro) y mediante cateterismo del sistema portal. A su vez, el cateterismo portal puede realizarse mediante laparotomía, por recanalización de la vena umbilical y por vía transhepática. De cualquier forma, en la práctica clínica no se emplean estos métodos directos.
    - La medida de las *presiones en el sistema venoso* permite una clasificación del tipo de hipertensión portal (fig. 43-1). Para ello, a través de la vena yugular o una vena de las extremidades superiores, se introduce un catéter con un balón hasta la vena cava inferior para medir su presión (P_{VCI}). Posteriormente, se hace avanzar el catéter, guiado por fluoroscopia, hasta una rama de las arterias suprahepáticas, hinchando el balón, con lo que se mide la presión

suprahepática enclavada (P_{SE}). Finalmente, se deshincha el balón y se mide la presión suprahepática libre (P_{SL}). La diferencia entre la presión suprahepática enclavada y la libre se denomina gradiente de presión venoso hepático.

- **Representación radiológica del sistema portal.** Se consigue introduciendo un medio de contraste en el tronco celíaco o en el propio sistema portal.
- **Otros métodos.** En la actualidad, se están buscando técnicas incruentas que permitan evaluar los mecanismos y las consecuencias de la hipertensión portal. Señalaremos, a modo de ejemplo, la ecografía Doppler de la vena porta, el empleo de cápsula endoscópica para evaluar las varices esofágicas o los marcadores de fibrosis hepática (v. cap. 40).

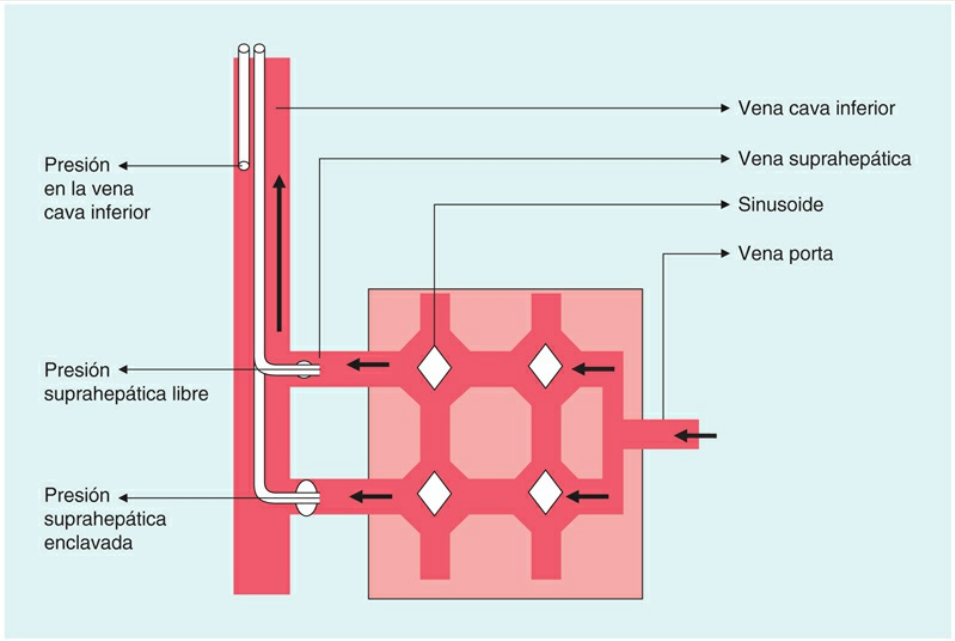


FIGURA 43-1 Medida de presiones en el sistema portal.

Mecanismos y causas

Los dos mecanismos por los que puede aparecer hipertensión portal son, lógicamente, el aumento de resistencias (por disminución del calibre de los elementos del sistema, que se transmite de forma retrógrada) y el aumento de flujo a través del sistema portal.

Aumento de las resistencias

El mecanismo principal de la mayor parte de los casos de hipertensión portal es la presencia de un obstáculo que aumenta las resistencias a la circulación.

Se diferencian cinco tipos de hipertensión portal a partir de la localización del bloqueo:

1. **Hipertensión portal prehepática.** Son causas de este tipo de bloqueo la trombosis y la compresión de la porta por tumores o infecciones de los órganos próximos.
2. **Hipertensión portal hepática presinusoidal.** La dificultad para la circulación se encuentra en las ramificaciones de la vena situadas en los espacios porta, es decir, antes de desembocar en los sinusoides. Entre las causas más frecuentes figuran los granulomas que actúan comprimiendo estos vasos (p. ej., en la esquistosomosis).
3. **Hipertensión portal hepática sinusoidal.** Sin duda alguna, es la situación más frecuente en la que aparece hipertensión portal y, en la mayor parte de los casos, es debida a cirrosis hepática.

En la cirrosis hepática existen dos tipos de factores que llevan a la hipertensión portal. Un grupo de factores son irreversibles, como la fibrosis o los nódulos de regeneración, ya que engloban y comprimen los vasos. Sin embargo, otros factores son potencialmente reversibles, como la «balonización» de los hepatocitos en la cirrosis alcohólica (que comprime los sinusoides) o la contracción de las células de Ito, en respuesta a endotelina 1 o angiotensina II (que también disminuyen el calibre sinusoidal).

4. **Hipertensión portal hepática postsinusoidal.** También aparece en la cirrosis hepática y, de forma aislada, en una rara enfermedad denominada enfermedad venooclusiva hepática.
5. **Hipertensión portal posthepática.** Evidentemente, en este caso la hipertensión también es postsinusoidal. Aparece en la obstrucción de las venas suprahepáticas (síndrome de Budd-Chiari), en la trombosis de la vena cava inferior y en algunas causas de insuficiencia cardíaca derecha (sobre todo en la pericarditis constrictiva y la insuficiencia tricuspídea).

La localización del bloqueo puede realizarse empleando tres tipos de datos:

1. **Presencia de ascitis.** Por las razones que señalaremos más adelante en este capítulo, la ascitis es excepcional en los bloqueos presinusoidales, pero frecuente e intensa en los postsinusoidales.
2. **Medida de presiones (tabla 43-1).** La medida combinada de las presiones en diferentes segmentos del sistema portal permite localizar el lugar del bloqueo. Como se observa en la tabla, estas técnicas son incapaces de distinguir entre las formas de hipertensión presinusoidal (intra- o extrahepáticas), para lo cual deberemos recurrir a los estudios de imagen. Probablemente, el mayor interés de

la medida de presiones consiste en distinguir entre la hipertensión portal sinusoidal y la postsinusoidal, ya que en la primera existe una diferencia notable entre la presión suprahepática enclavada y la libre, mientras que en la postsinusoidal no se observa este gradiente.

3. **Representación radiológica del sistema portal.** Los estudios de imagen pueden permitir la observación directa de la localización del obstáculo.

Tabla 43-1

Diferencias entre los tipos de hipertensión portal

Tipo de hipertensión portal	P_{VCI}	P_{SL}	P_{SE}	P_P
Prehepática	Normal	Normal	Normal	Elevada
Intrahepática presinusoidal	Normal	Normal	Normal	Elevada
Intrahepática sinusoidal	Normal	Normal	Elevada	Elevada
Intrahepática postsinusoidal	Normal	Elevada	Elevada	Elevada
Posthepática	Elevada	Elevada	Elevada	Elevada

P_P, presión portal; P_{SE}, presión suprahepática enclavada; P_{SL}, presión suprahepática libre; P_{VCI}, presión en la vena cava inferior.

Aumento del flujo portal

Esta situación aislada es una causa muy rara de hipertensión portal (p. ej., en las fístulas arteriovenosas), ya que el hígado puede acomodar, sin alteraciones, una gran cantidad de volumen.

No obstante, si la resistencia del sistema está elevada, el aumento del flujo portal puede contribuir a la hipertensión. En este sentido, la retención de sodio y agua (que aumenta la volemia) y la circulación hiperdinámica (v. cap. 42) son factores implicados en la patogenia de la hipertensión portal asociada a la cirrosis hepática.

Consecuencias

Las consecuencias directas de la hipertensión portal son la esplenomegalia, el desarrollo de circulación colateral y la ascitis.

Esplenomegalia

Teniendo en cuenta que la vena esplénica es tributaria de la porta, el drenaje venoso del bazo está dificultado en presencia de hipertensión portal. La consecuencia inmediata es la acumulación de sangre y, por lo tanto, el aumento de su tamaño (esplenomegalia congestiva). Asimismo, en esta circunstancia, el enlentecimiento de la circulación facilita el secuestro y la destrucción de las células sanguíneas, lo que conduce a una pancitopenia

(anemia, leucopenia y trombopenia) por hiperesplenismo (v. cap. 52).

Desarrollo de circulación colateral

La obstrucción al drenaje venoso facilita el desarrollo de comunicaciones entre las venas subsidiarias de la porta y la cava. Esta circulación colateral se establece principalmente a través de las venas profundas en cuatro sistemas diferentes (v. fig. e43-2). Así, se desarrollan *anastomosis superiores* entre las venas gástricas cortas y coronaria estomáquica (dependientes de la porta) y la vena ácigos (dependiente de la cava). La consecuencia inmediata es el desarrollo de dilataciones venosas irregulares en la submucosa del tercio inferior del esófago y cardias denominadas *varices esofágicas.* Otra consecuencia de esta dilatación de colaterales es el desarrollo de una gastropatía congestiva, caracterizada por pequeñas dilataciones venulares visibles mediante endoscopia. El sistema de *anastomosis inferiores* se establece entre la vena hemorroidal superior, dependiente de la porta, y la hemorroidal media, dependiente de la cava. La consecuencia de estas dilataciones es la aparición de *hemorroides internas.* Asimismo, se desarrolla un sistema de *colaterales en la cara anterior del abdomen* que conecta las venas paraumbilicales, dependientes de la porta, con las venas epigástricas, dependientes de la vena cava. Excepcionalmente, si la vena umbilical es permeable, aparece una *aglomeración venosa anterior,* alrededor del ombligo, conocida como «cabeza de medusa» *(caput medusae).* Por último, se establece una *circulación colateral en el retroperitoneo* entre las venas viscerales (de Retzius), dependientes de la porta, y las parietales, dependientes de la cava.

El desarrollo de circulación colateral tiene dos consecuencias patológicas fundamentales (v. fig. e43-3). Por un lado, puede producirse una *hemorragia digestiva* al romperse la pared de las venas o vénulas dilatadas. En este sentido, la zona sangrante puede localizarse en el esófago (varices), el estómago (gastropatía congestiva) o el recto (hemorroides). La segunda consecuencia es la aparición de un *cortocircuito portosistémico* anatómico, de tal forma que los productos absorbidos en el intestino acceden directamente a la circulación general sin ser modificados por el hígado. Las consecuencias de este cortocircuito portosistémico ya han sido indicadas en el capítulo 42.

Ascitis

Como señalaremos posteriormente en este mismo capítulo, se denomina ascitis a la acumulación de líquido en la cavidad peritoneal por encima de la cantidad normal. Aunque existen varios mecanismos de hiperproducción de líquido ascítico (v. más adelante), uno de los más frecuentes es el relacionado con la hipertensión portal. Los mecanismos por los que la hipertensión portal lleva a la acumulación de líquido son (fig. 43-2):

- El *aumento de la presión hidrostática* en los capilares de la serosa peritoneal, que, por el equilibrio de Starling, tiende a favorecer la

salida de agua y sodio. En general, se asume que este es el mecanismo menos importante en la patogenia de la ascitis, ya que en las situaciones de hipertensión portal presinusoidal, en las que no está alterada la función hepatocelular, la acumulación de líquido ascítico es mínima. De cualquier forma, parece bien establecido que el aumento de presión hidrostática en el sistema portal desempeña un importante papel en la *localización* del líquido retenido en la cavidad peritoneal.

- La *hipoalbuminemia,* que se debe a la insuficiencia hepatocelular y, por lo tanto, con frecuencia está asociada a las causas de hipertensión portal sinusoidal y postsinusoidal. El mecanismo por el que la hipoalbuminemia contribuye al desarrollo de ascitis es simple, ya que condiciona un descenso de la presión oncótica intravascular y, por consiguiente, la salida del líquido de los capilares.
- El *aumento de la linfa hepática.* De esta forma, en las circunstancias en las que el aumento de resistencias es sinusoidal o postsinusoidal, el aumento de la presión en los sinusoides facilita el paso de plasma a través de la pared fenestrada hacia los espacios de Disse (constituyendo la linfa hepática) y desde ellos, a través de la cápsula y el hilio hepático, hacia la cavidad peritoneal, ya que la capacidad de transporte del conducto linfático es limitada.

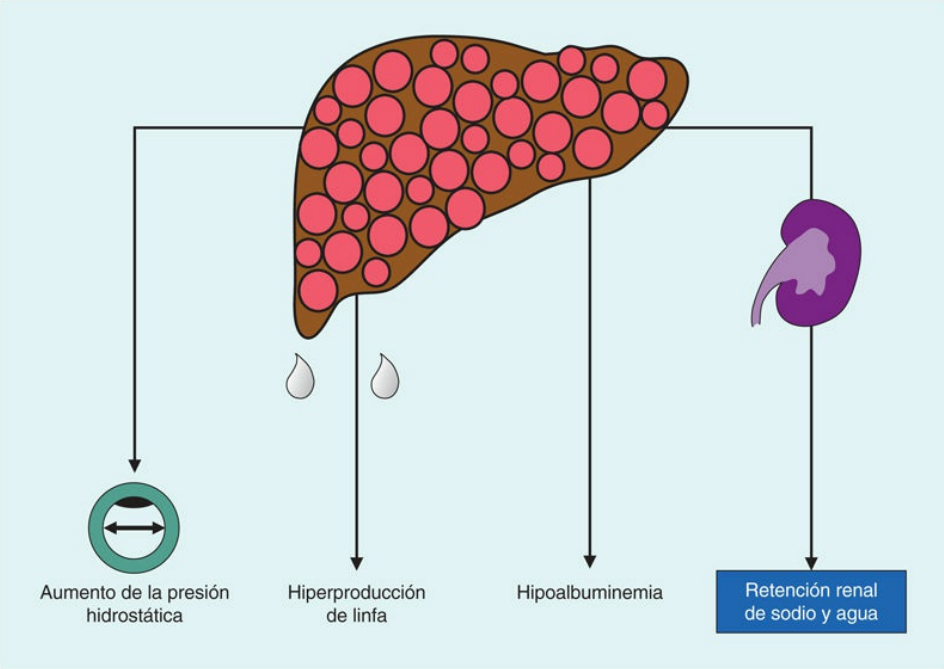


FIGURA 43-2 Mecanismos de producción de ascitis en la hipertensión portal.

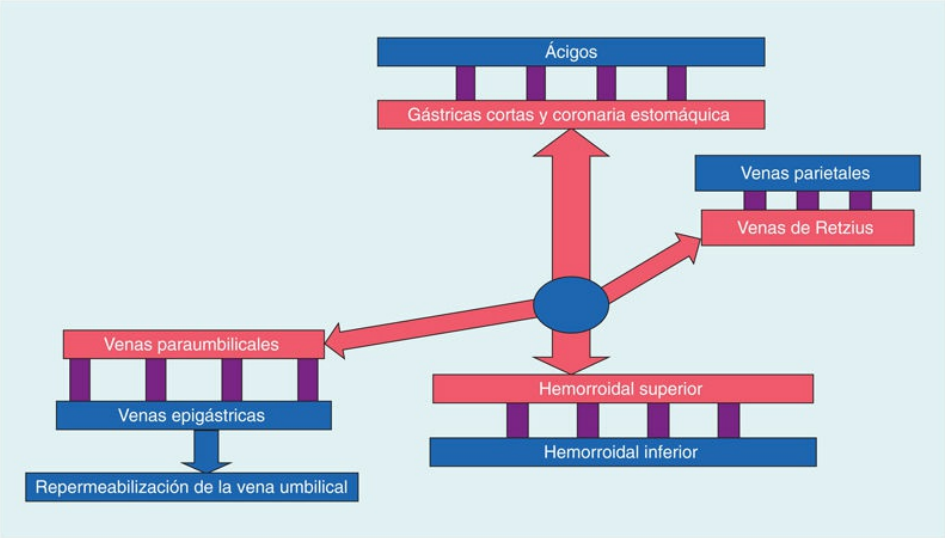


FIGURA E43-2 Desarrollo de circulación colateral.

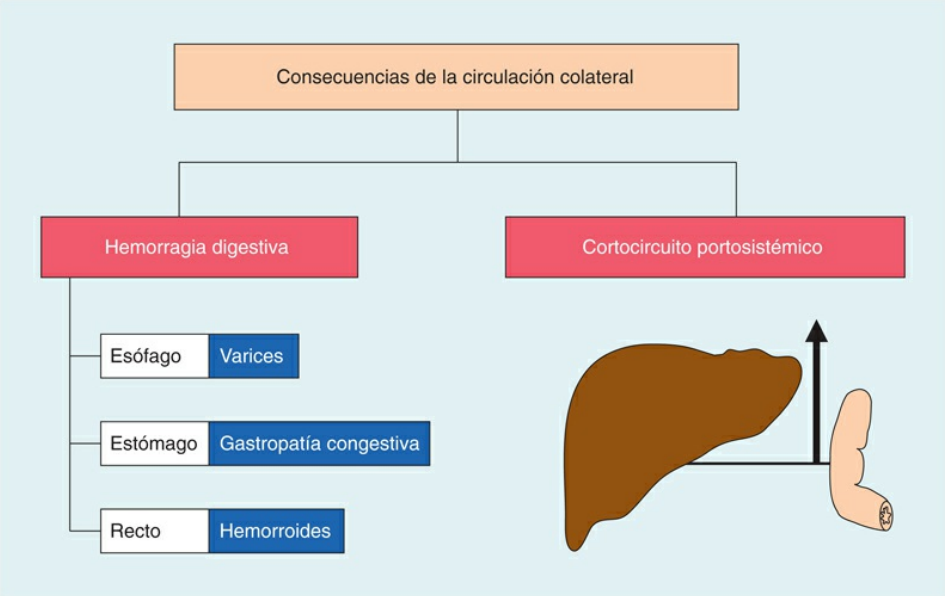


FIGURA E43-3 Consecuencias de la circulación colateral.

Es necesario indicar que a medida que progresa el trastorno se produce una «capilarización» de los sinusoides hepáticos (es decir, la pérdida de las fenestraciones), lo que explica, entre otros hechos, que el líquido de la ascitis mediada por hipertensión portal tenga un bajo contenido proteico.

- La *retención de sodio y agua por el riñón.* Sin lugar a dudas, es el principal factor responsable de la producción de ascitis por hipertensión portal.

Existían dos teorías tradicionales para explicar por qué el riñón de los

pacientes con hipertensión portal retenía más sodio y agua que el riñón de los sujetos normales.

La *teoría clásica* sugería que el fenómeno inicial sería la producción de ascitis por un desequilibrio entre la presión hidrostática (que estaría aumentada) y la presión oncótica (que estaría disminuida). Este hecho condicionaría la acumulación de líquido en la cavidad peritoneal y la disminución de la volemia, por lo que el riñón respondería de la forma habitual (v. cap. 45) con la activación del sistema simpático, la estimulación del eje renina-angiotensina- aldosterona y la liberación no osmótica de vasopresina (ADH). Sin embargo, se ha observado que en los pacientes con ascitis secundaria a hipertensión portal el volumen plasmático y el gasto cardíaco están elevados, lo que hace muy improbable este mecanismo.

La otra *teoría* (denominada del *hiperaflujo* u *overflow*) sostenía que la retención de agua y sodio no se debía a una disminución de la volemia, sino a un efecto primario del riñón, que al retener más sodio y agua de lo normal incrementaría la volemia, saliendo el líquido retenido en los lechos capilares en los que el equilibrio de Starling está más afectado (es decir, la circulación esplácnica). En esta teoría del hiperaflujo, las señales que, procedentes desde el hígado, hacen que el riñón comience a retener sodio y agua no estaban bien definidas, aunque en estudios experimentales la desnervación hepática disminuía la retención de sodio y agua, lo cual sugería la existencia de barorreceptores intrahepáticos que, en respuesta al aumento de la presión en los sinusoides, desencadenarían la respuesta renal mencionada.

En la actualidad, la interpretación de los fenómenos por los que la hipertensión portal lleva a la retención de sodio y agua por el riñón constituye la *teoría de la vasodilatación arteriolar esplácnica,* o *forward theory* (fig. 43-3). El aspecto básico de esta teoría es que la hipertensión portal induce una *vasodilatación arteriolar esplácnica resistente a la acción de los sistemas vasoconstrictores.*

Los mediadores implicados, así como su importancia relativa en la vasodilatación arterial, no se conocen totalmente, aunque parecen desempeñar un papel destacado el óxido nítrico, la prostaciclina (PGI_2) y varios neuropéptidos (p. ej., péptido vasoactivo intestinal [VIP]). También la retención de sales biliares y la presencia de mediadores inflamatorios son factores implicados. Tampoco son conocidos los mecanismos por los que la hipertensión portal da lugar a la estimulación de estos sistemas, aunque se ha indicado que la endotoxina, no desactivada por la existencia de un cortocircuito portosistémico, puede tener un papel destacado.

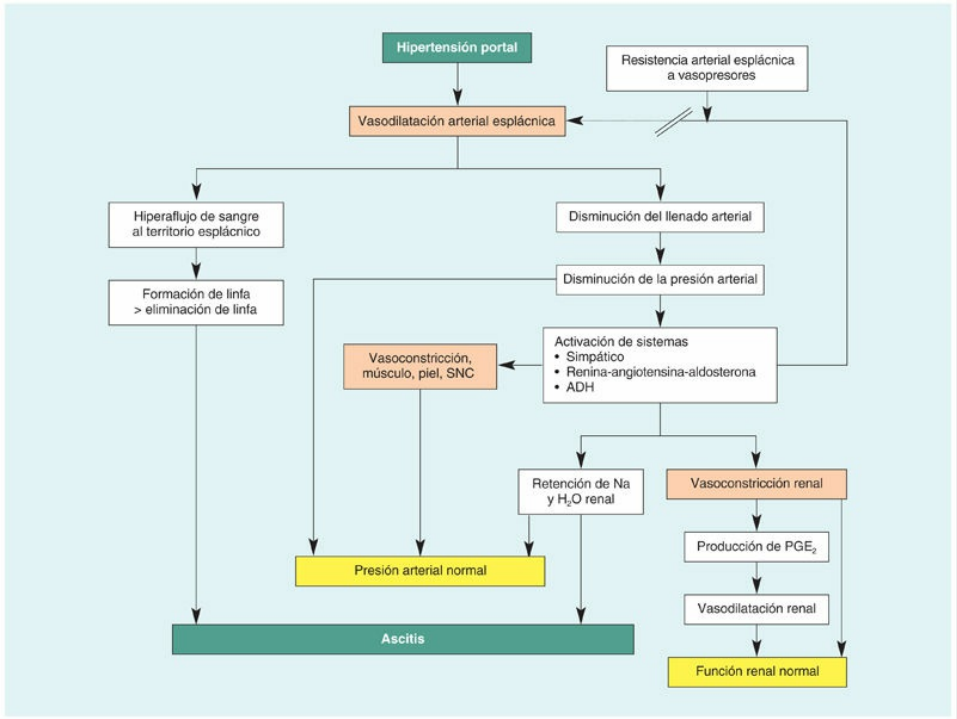


FIGURA 43-3 Teoría de la vasodilatación arteriolar esplácnica.

Las dos consecuencias de la vasodilatación arteriolar esplácnica son: *a)* el hiperaflujo de sangre por vía arterial al territorio portal, y *b)* una falta de llenado de los vasos, por los que disminuyen inicialmente la volemia y la presión arterial sistémica.

El *hiperaflujo de sangre* a un territorio con dificultades en el retorno de la misma contribuye al desequilibrio de las fuerzas de Starling y a la producción de ascitis.

Obsérvese, sin embargo, que frente a la teoría clásica, en la que la salida de líquido era el mecanismo causal (de ahí su denominación *backward*), en la interpretación actual es una consecuencia (de ahí su denominación *forward*).

La otra consecuencia de la vasodilatación arterial esplácnica es la *falta de llenado de los vasos,* que conduce tanto a la activación de los sistemas vasoconstrictores como a la retención de sodio y agua por el riñón. La magnitud de la retención de sodio y agua, así como los mecanismos por los que se produce, son diferentes dependiendo de la intensidad de la hipertensión portal. Así, en *fases iniciales,* la retención de sodio es similar a la de agua, y se debe a un aumento de la reabsorción tubular tanto en porciones proximales (túbulo proximal, asa de Henle) como en porciones distales. Los mediadores de esta retención son el sistema simpático y el eje renina-angiotensina-aldosterona. En *fases más avanzadas,* la liberación no osmótica de ADH conduce a una retención aislada de agua por el tubo colector, cuya consecuencia inmediata es la aparición de hiponatremia. Finalmente, en

presencia de *afectación grave* (síndrome hepatorrenal) también disminuye la filtración glomerular.

En todas las fases mencionadas, la consecuencia es un aumento del agua y el sodio que, en la circulación esplácnica, pasarán a la cavidad peritoneal. Debemos señalar nuevamente que los sistemas vasoconstrictores mencionados (sistema simpático, angiotensina II, ADH) no ejercen acción alguna sobre las arteriolas esplácnicas, aunque sí lo hacen sobre los otros sistemas vasculares (riñón, músculo, piel, sistema nervioso).

Como es habitual en el control de la homeostasis, también se ponen en marcha otros sistemas que intentan controlar la elevada retención de sodio, la vasoconstricción renal y/o los efectos de la ADH. Los mejor caracterizados son los péptidos natriuréticos auriculares y las prostaglandinas renales (particularmente la PGE_2). La importancia de las prostaglandinas renales se pone claramente de manifiesto cuando estos pacientes consumen en exceso antiinflamatorios no esteroideos (que inhiben su síntesis), por lo que aparece un síndrome hepatorrenal por predominio de las señales vasoconstrictoras e hiponatremia, debido a la falta de inhibición de la acción de la ADH.

Fisiopatología del peritoneo

Recuerdo anatómico y fisiológico

El peritoneo es la membrana serosa que tapiza en su interior la cavidad abdominal; tiene una superficie aproximada de 1,8 m^2. El peritoneo consta de dos hojas: la visceral, que cubre los órganos intraabdominales, y la parietal, adosada a la cara interna de la pared abdominal. Las dos hojas del peritoneo delimitan la cavidad peritoneal, que en el hombre es cerrada y en la mujer está en comunicación con el exterior mediante las trompas de Falopio. La hoja visceral se refleja sobre la parietal y constituye los mesos, y enlaza a vísceras próximas mediante los epiplones.

La estructura del peritoneo es similar a la de las otras serosas (pleura y pericardio) y consta de una capa celular (mesotelio), una membrana basal y una capa de tejido conjuntivo, con abundantes vasos (sanguíneos y linfáticos), células inflamatorias y nervios. Las células mesoteliales presentan características funcionales particulares combinando las de las células epiteliales y mesenquimales. Esta estructura se interrumpe en los denominados estomas peritoneales, en los que desaparece el recubrimiento por células peritoneales y de membrana basal. Los estomas se localizan principalmente en el peritoneo diafragmático y conectan de forma directa con los vasos linfáticos, siendo responsables de la reabsorción de hasta un tercio del líquido peritoneal. La irrigación e inervación de las dos hojas peritoneales es diferente. Así, el peritoneo visceral es inervado e irrigado por las mismas estructuras que las vísceras subyacentes. Sin embargo, el peritoneo parietal es inervado por el frénico, los nervios intercostales y los lumbares.

La cavidad peritoneal contiene una pequeña cantidad de líquido (< 100 mL) que es un trasudado del plasma, con baja concentración proteica y en la que se encuentran todos los tipos principales de células inflamatorias (principalmente macrófagos y linfocitos T). La circulación intraperitoneal sigue un sentido desde la pared hacia el diafragma, lo que explica la mayor frecuencia de abscesos en la zona subdiafragmática.

El peritoneo desempeña tres tipos de funciones: mecánicas, químicas (secreción/absorción) y defensa antiinfecciosa. La *función mecánica* del peritoneo se concreta en evitar el rozamiento entre los diferentes órganos intraabdominales y mantener sus relaciones espaciales. La amplia superficie del peritoneo y sus características estructurales permiten *tanto la secreción como la absorción de agua y solutos;* sin embargo, es mayor la capacidad de secreción que la de absorción. La absorción de agua y solutos de pequeño tamaño tiene lugar tanto por los estomas como por el peritoneo rodeado de mesotelio. Sin embargo, la absorción de macromoléculas y microorganismos tiene lugar de forma exclusiva por los estomas que los vehiculan a través de los vasos linfáticos. Finalmente, tanto las células inflamatorias del líquido

peritoneal como las de la pared del peritoneo (derivadas del omento) participan de forma esencial en la *defensa frente a los microorganismos,* de forma tanto directa, ocasionando su destrucción, como indirecta, organizando rápidamente la inflamación mediante el desarrollo de fibrosis.

La presión intraperitoneal normal en condiciones normales es de aproximadamente 8 cm de agua y aumenta con diferentes maniobras (p. ej., la tos, el vómito o la defecación) y en diversas situaciones patológicas. El incremento de la presión intraperitoneal tiene consecuencias positivas (aumenta la eliminación del líquido) y negativas (altera la función de los órganos localizados en la cavidad abdominal).

Exploración

La *exploración física* del peritoneo se incluye en la exploración general del abdomen. Los *estudios de imagen* (radiología, ecografía, TC y RM) permiten demostrar la presencia de líquido en la cavidad peritoneal (ascitis), así como lesiones importantes de la serosa. La *laparoscopia* es muy útil porque permite observar directamente la superficie peritoneal y obtener material para su estudio histopatológico. Finalmente, la punción de la cavidad peritoneal, o *paracentesis,* es muy útil en la obtención de una muestra del líquido acumulado para su observación y análisis complementario.

Síndromes

De forma similar a otras serosas, los síndromes de afectación peritoneal son los siguientes: *a)* la irritación o inflamación (peritonitis seca); *b)* la acumulación de líquido (síndrome ascítico); *c)* la presencia de aire (neumoperitoneo), y *d)* el engrosamiento con fusión de peritoneo visceral y parietal (síndrome de peritonitis fibroplástica).

Síndrome de irritación peritoneal (peritonitis seca)

Consiste en la inflamación aguda de la serosa peritoneal, siempre que la cantidad de exudado en la cavidad sea pequeña.

Estrictamente, también algunas formas de síndrome ascítico (en particular, los exudados), el neumoperitoneo y la peritonitis fibroplástica corresponden a irritación del peritoneo, pero el carácter es *subagudo o crónico* (p. ej., peritonitis fibroplástica), o la *acumulación de líquido es notable* (p. ej., ascitis).

Mecanismos y causas

El agente inflamatorio puede ser mecánico (p. ej., en las intervenciones quirúrgicas y en las heridas abdominales penetrantes), químico (por la perforación y vertido del contenido de estómago, duodeno o vesícula biliar) o

biológico (microorganismos de la flora intestinal en la perforación del apéndice o el colon, o que acceden con el torrente sanguíneo). El mecanismo más habitual de la peritonitis es la perforación de los órganos huecos debido a varios tipos de lesiones de la pared (úlceras, inflamación o isquemia).

Manifestaciones y fisiopatología

Las consecuencias de la irritación peritoneal son de varios tipos.

Dolor

Tiene las características ya descritas en el capítulo 39, que recordaremos brevemente. Es un dolor agudo, bien localizado, continuo, que aumenta con los movimientos, por lo que el paciente los evita y respira superficialmente para que la pared abdominal se desplace lo menos posible. También aumenta con la presión sobre el abdomen y es muy característico que el incremento sea aún más intenso al retirar de forma brusca la mano que presiona (signo de Blumberg); para molestar menos al paciente, se puede hacer la comprobación simplemente percutiendo sobre el abdomen.

Reflejos

Son de varios tipos: *a)* la contracción intensa de los músculos estriados de la pared abdominal, que da lugar al «vientre en tabla» (rigidez de la pared abdominal que impide la palpación profunda); *b)* la parálisis de los músculos lisos del intestino subyacente y, por lo tanto, un íleo paralítico, y *c)* la aparición de vómitos.

La explicación teleológica de estos fenómenos es que, al inmovilizar la estructura inflamada, contribuyen a la curación de la lesión y alivian el dolor.

Acumulación de sangre en los vasos peritoneales dilatados

El resultado es que disminuye el volumen sanguíneo circulante y se puede desarrollar un shock hipovolémico.

Síndrome de derrame peritoneal (ascitis)

El término ascitis se emplea para designar una presencia de líquido en la cavidad peritoneal superior a 100 mL.

Mecanismos y causas

Dependen de la naturaleza del líquido, que puede ser trasudado, exudado o linfa.

Trasudado

Aparece característicamente en dos circunstancias: *a)* el desequilibrio entre la presión capilar hidrostática y osmótica, con salida de líquido al espacio intersticial, y *b)* la hipertensión portal. En el primer caso, la aparición de ascitis es una localización más del edema generalizado, ya que la cavidad

peritoneal es una región diferenciada del espacio intersticial. El desequilibrio entre las presiones hidrostática y osmótica aparece en la insuficiencia cardíaca congestiva (aumento de la presión hidrostática), el síndrome nefrótico y la enteropatía proteinorreica (por disminución de la presión oncótica en las dos últimas). También se acumula trasudado en el peritoneo en el síndrome de hipertensión portal, aunque en este caso la ascitis no está asociada a edema de otras localizaciones porque, como hemos indicado al estudiar este síndrome, la trasudación se limita al territorio portal.

Exudado

En estas circunstancias, el líquido abandona el lecho capilar debido a un aumento de la permeabilidad de los vasos. Las causas que dan lugar a un exudado peritoneal son la inflamación peritoneal (es decir, las mismas que las de la peritonitis seca, cuando el proceso está más avanzado) y la carcinomatosis peritoneal.

Linfa (ascitis quilosa)

Aparece cuando se vierte linfa en la cavidad peritoneal por la lesión u obstrucción de los vasos linfáticos abdominales (p. ej., por infecciones o tumores).

Manifestaciones y fisiopatología

La presencia de líquido en la cavidad peritoneal tiene consecuencias mecánicas y se expresa mediante una serie de signos obtenidos al realizar la exploración física del abdomen.

Consecuencias mecánicas

La ascitis ocasiona un aumento en la presión intraabdominal que da lugar a varias manifestaciones. Así, la distensión de la pared abdominal provoca una sensación de tensión molesta en el abdomen, promueve el desarrollo de hernias y facilita el desarrollo de reflujo gastroesofágico. Por otro lado, la elevación del diafragma y la restricción pulmonar ocasionan disnea. Finalmente, si la presión es muy alta, se comprime la vena cava inferior, por lo que aparece edema en las extremidades inferiores.

Exploración física en la ascitis

Son característicos los resultados de la inspección, la palpación y la percusión del abdomen (fig. 43-4):

- **Inspección.** Al estar aumentado su contenido, el abdomen está abombado, y la piel, distendida, es lisa y brillante; por el mismo motivo, puede evertirse el ombligo.
- **Palpación.** Se comprueba el aumento de la tensión intraabdominal por la dificultad para deprimir la pared. Para percibir la «oleada

ascítica», se coloca una mano sobre un flanco y se percute con la otra sobre el flanco opuesto. Si existe ascitis, la mano que palpa percibirá el desplazamiento del líquido provocado por la percusión (esta oleada avanza como la desencadenada al arrojar una piedra a un estanque, que al extenderse produce las ondulaciones visibles en la superficie del agua).

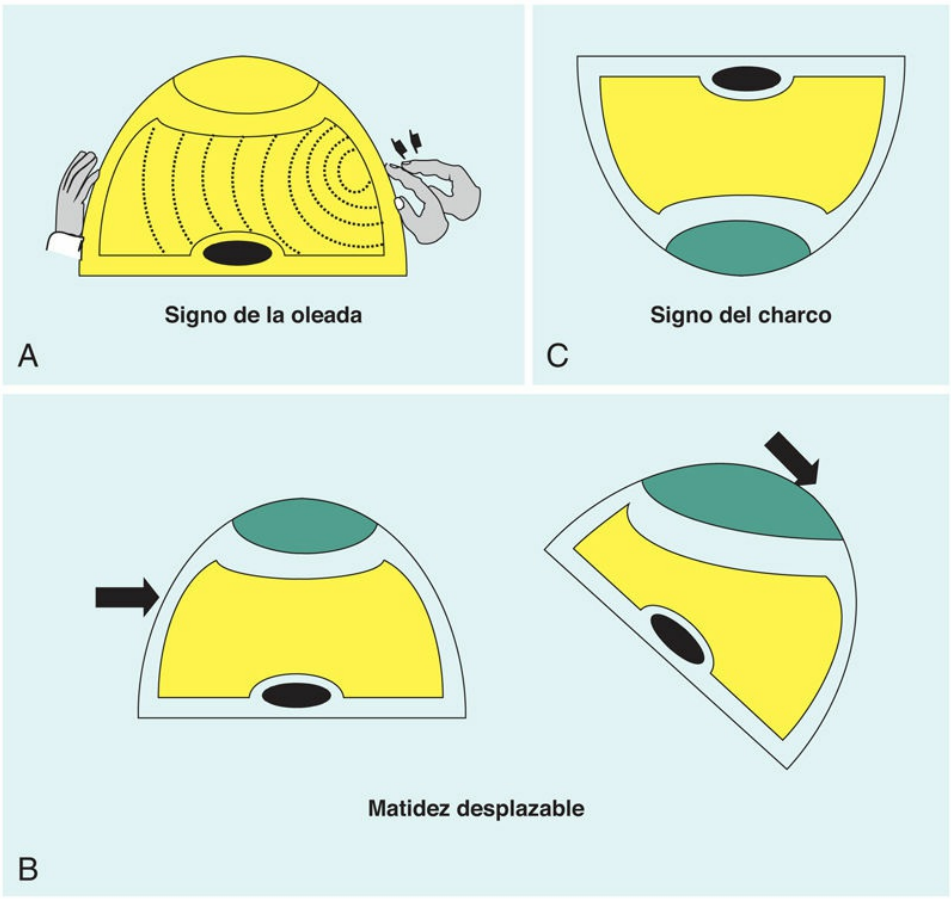


FIGURA 43-4 Exploración del síndrome ascítico.

En personas obesas conviene limitar el desplazamiento de la grasa con la percusión, lo que se consigue mediante un segundo observador, que coloca el canto de la mano en la línea media del abdomen.

- **Percusión.** Se aprecia matidez en los flancos y en el hipogastrio, como corresponde al depósito del líquido, siguiendo la ley de la gravedad, en las zonas declives. Además, esta matidez es desplazable, es decir, al adoptar un decúbito lateral, la zona mate aumenta en el flanco próximo a la superficie de apoyo, en tanto que se reduce en el opuesto.

Este fenómeno es la base de una técnica clásica para detectar ascitis de

pequeño volumen; es el denominado «signo del charco», que consiste en que el enfermo se coloque boca abajo sobre las manos y las rodillas. En esta posición se puede percutir la matidez en la parte declive del abdomen.

Exámenes complementarios

Los principales son los estudios de imagen y el análisis del líquido ascítico obtenido por paracentesis.

Estudios de imagen. En la radiografía de tórax, la acumulación de gran cantidad de líquido se traducirá por el velamiento difuso del abdomen, la elevación del hemidiafragma, la separación entre las asas intestinales y la distensión de los canales paracólicos (espacios situados entre el colon ascendente o descendente y la pared abdominal). La ecografía y la TC también permiten detectar la presencia y el volumen de líquido intraabdominal, así como evaluar la causa responsable de la ascitis.

Paracentesis. Consiste en la punción directa de la cavidad peritoneal en condiciones asépticas para obtener líquido ascítico. El aspecto del líquido obtenido puede aportar alguna orientación (p. ej., la presencia de sangre sugiere traumatismo, carcinomatosis o tuberculosis peritoneal; el color blanquecino/lechoso indica que el líquido acumulado es linfa, o el aspecto turbio sugiere infección bacteriana). Por otro lado, la medida de algunas sustancias puede tener valor orientador en la detección del mecanismo de producción de la ascitis. Las más interesantes son la medida simultánea en suero y líquido ascítico de la concentración de albúmina y de la lactato deshidrogenasa (LDH) (v. fig. e43-4). La medida del gradiente de albúmina (albúmina en suero menos albúmina en el líquido ascítico) permite distinguir si el mecanismo productor de la ascitis es la hipertensión portal o no, de tal forma que un gradiente mayor o igual a 1,1 g/dL sugiere que el mecanismo es la hipertensión portal. Por otro lado, el cociente entre la LDH del suero (LDH_S) y la del líquido ascítico (LDH_{LA}), así como la concentración de albúmina en sangre, permiten distinguir, dentro de las ascitis que no son por hipertensión portal, las formas exudativas y trasudativas. Así, un cociente LDH_S/LDH_{LA} mayor de 1 y una baja concentración sérica de albúmina sugieren un mecanismo trasudativo, mientras que la situación contraria indica un mecanismo exudativo.

El análisis de otras sustancias químicas (p. ej., glucosa, amilasa), los estudios citológicos (número y tipo de leucocitos, presencia de células malignas) y los cultivos permitirán en muchos casos identificar la causa de la ascitis.

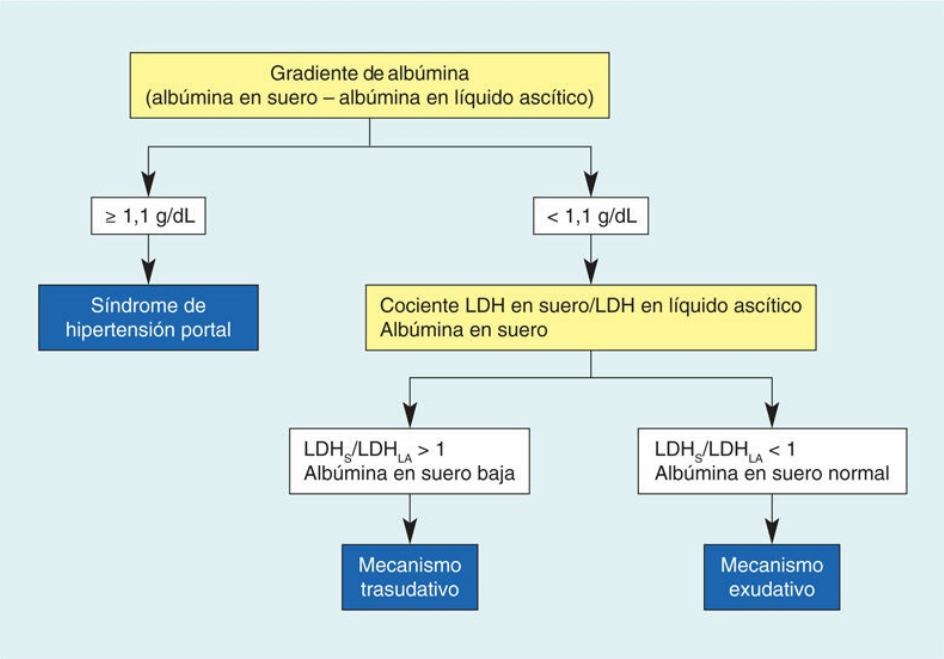


FIGURA E43-4 Valor de los datos bioquímicos del líquido ascítico en la orientación del mecanismo de producción.

Neumoperitoneo

Neumoperitoneo significa presencia de gas, detectable mediante exámenes complementarios, en la cavidad peritoneal.

Mecanismos y causas

El gas (principalmente aire) localizado en el peritoneo puede proceder del exterior (p. ej., después de una intervención quirúrgica o tras inyectar CO_2 en el curso de una laparoscopia) o del interior (habitualmente por perforación de una víscera abdominal hueca).

Manifestaciones y fisiopatología

En general es bien tolerado y solo se manifiesta por una sensación de tensión abdominal. Los dos datos más útiles en su detección son la percusión abdominal (ya que desaparece la matidez hepática normal) y la radiografía simple de abdomen en bipedestación, en la que se aprecia una región de hiperclaridad subdiafragmática por la interposición del aire entre el hígado y el diafragma.

Síndrome de peritonitis fibroplástica

Es el resultado de la fusión de las dos hojas del peritoneo y de su engrosamiento a expensas de tejido conjuntivo.

Mecanismos y causas

Habitualmente se debe a la curación de una peritonitis mediante

cicatrización. Dependiendo del tipo de peritonitis, puede ser localizada (más frecuente) o generalizada.

Manifestaciones y fisiopatología

Los tractos fibrosos pueden dar lugar a adherencias (que fijan a las vísceras entre sí y a la pared abdominal) y/o a bridas (que ejercen compresión sobre las vísceras huecas). En ambos casos se produce una alteración del tránsito intestinal, ya que las asas intestinales son fijadas, comprimidas o acodadas, por lo que su manifestación típica es la de los síndromes de estenosis y obstrucción intestinales (v. cap. 36).

Autoevaluación

Preguntas

1. ¿A partir de qué valor de gradiente de presión entre la vena cava superior y la porta se considera que existe hipertensión portal significativa?
    a) 5 mmHg
    b) 10 mmHg
    c) 20 mmHg
    d) 30 mmHg
    e) Ninguno de los anteriores
2. En un paciente con hipertensión portal demostrada por estudios de imagen, se realiza un estudio de presiones en el que se objetivan una presión en vena cava inferior elevada, una presión suprahepática libre elevada y una presión suprahepática enclavada elevada. ¿Cuál de las siguientes posibilidades le parece más probable?
    a) Pericarditis constrictiva
    b) Enfermedad venooclusiva
    c) Cirrosis hepática
    d) Granulomatosis hepática
    e) Trombosis portal
3. No esperaría encontrar ascitis en:
    a) Pericarditis constrictiva
    b) Enfermedad venooclusiva
    c) Enfermedad de Budd-Chiari
    d) Cirrosis hepática
    e) Trombosis portal
4. La enfermedad venooclusiva es una causa infrecuente de hipertensión portal:
    a) Prehepática
    b) Hepática presinusoidal
    c) Hepática sinusoidal
    d) Hepática postsinusoidal

e) Posthepática

5. La circulación «en cabeza de medusa» se debe a la dilatación de:
   a) Vena ácigos
   b) Venas de Retzius
   c) Vena hemorroidal media
   d) Vena umbilical
   e) Ninguna de las anteriores
6. En la patogenia de la ascitis asociada a hipertensión portal, el mecanismo menos importante es:
   a) Aumento de la presión hidrostática en los capilares peritoneales
   b) Hipoalbuminemia
   c) Hiperproducción de linfa
   d) Retención de sodio y agua por el riñón
   e) Ninguno de los anteriores
7. Los datos experimentales sustentan que el principal mecanismo inicial de producción de ascitis asociada a hipertensión portal es:
   a) Desequilibrio entre la presión hidrostática y la osmótica
   b) Retención primaria de agua y sodio por el riñón
   c) Vasodilatación esplácnica
   d) Todos son igualmente importantes
   e) Ninguno de los mecanismos mencionados es importante
8. Los estomas peritoneales:
   a) Se localizan principalmente en el peritoneo visceral
   b) Conectan directamente con las venas
   c) Están implicados en la absorción de macromoléculas
   d) Todas las anteriores son correctas
   e) Ninguna de las anteriores es correcta
9. En la hipertensión portal, el líquido ascítico es habitualmente:
   a) Trasudado
   b) Exudado
   c) Linfa
   d) Bilis
   e) Ninguno de los anteriores
10. En un paciente en el que se realiza una paracentesis, se observan un gradiente de albúmina entre suero y líquido ascítico < 1,1 y un cociente LDH entre suero y líquido ascítico > 1. ¿Cuál es el mecanismo?
    a) Hipertensión portal
    b) Trasudado no relacionado con hipertensión portal
    c) Exudado
    d) Cualquiera de los anteriores
    e) Ninguno de los anteriores

Respuestas

1. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: se denomina *hipertensión portal* a la elevación superior a 10 mmHg de la presión diferencial entre la vena porta y la vena cava superior.

2. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: la medida combinada de las presiones en diferentes segmentos del sistema portal permite localizar el lugar del bloqueo. Probablemente, el mayor interés de la medida de presiones consiste en distinguir entre la hipertensión portal sinusoidal y la postsinusoidal, ya que en la primera existe una diferencia notable entre la presión suprahepática enclavada y la libre, mientras que en la postsinusoidal no se observa este gradiente.

3. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: en las situaciones de hipertensión portal presinusoidal (p. ej., trombosis portal), en las que no está alterada la función hepatocelular, la acumulación de líquido ascítico es mínima.

4. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: la hipertensión portal hepática postsinusoidal aparece en la cirrosis hepática y, de forma aislada, en una rara enfermedad denominada enfermedad venooclusiva hepática.

5. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: en la hipertensión portal se puede desarrollar un sistema de colaterales en la cara anterior del abdomen que conecta las venas paraumbilicales, dependientes de la porta, con las venas epigástricas, dependientes de la vena cava. Excepcionalmente, si es permeable la vena umbilical, aparece una aglomeración venosa anterior, alrededor del ombligo, conocida como «cabeza de medusa» *(caput medusae).*

6. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: aunque todos ellos contribuyen, de forma cuantitativa el más importante es la retención de agua y sodio por el riñón y el menos importante el aumento de la presión hidrostática, ya que en las formas presinusoidales de hipertensión portal no aparece ascitis.

7. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: en la actualidad, la interpretación de los fenómenos por los que la hipertensión portal lleva a la retención de sodio y agua por el riñón constituye la teoría de la vasodilatación arteriolar esplácnica o *forward theory.* El aspecto básico de esta teoría es que la hipertensión portal induce una vasodilatación arteriolar esplácnica resistente a la acción de los sistemas vasoconstrictores.

8. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: la estructura del peritoneo es similar a la de las otras serosas (pleura y pericardio) y consta de una capa celular (mesotelio), una membrana basal y una capa de tejido conjuntivo, con abundantes vasos (sanguíneos y linfáticos), células inflamatorias y nervios. Esta estructura se interrumpe en los denominados estomas peritoneales, en los que desaparece el recubrimiento por células peritoneales y de membrana basal. Los estomas se localizan principalmente en el peritoneo diafragmático y conectan de forma directa con los vasos linfáticos. La absorción de macromoléculas y microorganismos tiene lugar de forma exclusiva por los estomas que los vehiculan a través de los vasos linfáticos.

9. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: las causas que dan lugar a una ascitis con características de trasudado son: 1) el desequilibrio entre la presión hidrostática y la osmótica capilar con salida de líquido al espacio intersticial, y 2) la hipertensión portal.

10. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: la medida del gradiente de albúmina (albúmina en suero menos albúmina en líquido ascítico) permite distinguir si el mecanismo productor de la ascitis es la hipertensión portal o no, de tal forma que un gradiente mayor o igual que 1,1 g/dL sugiere que el mecanismo es la hipertensión portal. Por otro lado, el cociente entre la LDH del suero y la del líquido ascítico, así como la concentración de albúmina en sangre, permiten distinguir, dentro de las ascitis que no son por hipertensión portal, las formas exudativas y trasudativas. Así, un cociente LDH_S/LDH_{LA} mayor de 1 y una baja concentración sérica de albúmina sugieren un mecanismo trasudativo, mientras que la situación contraria indica un mecanismo exudativo.

CAPÍTULO 44

Fisiopatología de la vía biliar extrahepática y del páncreas

En este capítulo, el último dedicado al aparato digestivo, estudiaremos la fisiopatología de la vía biliar extrahepática y del páncreas, estructuras que tienen un origen embriológico común y una íntima relación anatómica.

Fisiopatología de la vía biliar extrahepática

Recuerdo anatómico y fisiológico

Las vías biliares iniciales son los canalículos biliares, que van confluyendo en conductos de mayor tamaño y que adquieren independencia anatómica al salir del hígado (v. fig. e44-1). Los conductos hepáticos izquierdo y derecho, procedentes del hígado, se unen formando el conducto hepático común. La unión del conducto cístico, que sirve de sistema de drenaje a la vesícula biliar, separa al conducto hepático común del colédoco que continúa hasta la segunda porción del duodeno, penetrando en la cabeza del páncreas y uniéndose en el 80% de las personas con el conducto pancreático (en el resto, ambos conductos penetran de forma separada). En la desembocadura de ambos conductos en el duodeno (denominada ampolla de Vater), se encuentra el esfínter de Oddi.

La vesícula biliar es un órgano hueco, conectado con la vía biliar por el conducto cístico, en el que se distinguen tres zonas: una próxima al conducto cístico (la bolsa de Hartmann); una zona media, denominada cuerpo, y la región más distal, denominada *fundus.*

Desde un punto de vista estructural, la pared de las vías biliares y la de la vesícula son muy similares, con un epitelio productor de moco (en el que pueden observarse las criptas de Luschka, así como los senos de Aschoff y Rokitansky), una capa fibromuscular y una capa serosa.

La función de la vía biliar es la conducción de la bilis desde los hepatocitos hasta el duodeno (v. fig. e44-1). La bilis liberada a los *canalículos* es hiperosmótica, principalmente debido al contenido en sales biliares y con un pH neutro. Debido a ello se produce una salida de agua, glucosa, electrólitos (incluido Ca^{2+}), aminoácidos y urea. En los *conductillos biliares* la bilis es isoosmótica y se producen la reabsorción activa de glucosa y la hidrólisis de glutatión por la γ-glutamiltranspeptidasa (GGT). Ambos hechos previenen el crecimiento bacteriano al limitar los sustratos. Además, se produce la secreción de bicarbonato (por lo que es ligeramente alcalina) y de IgA. La vesícula biliar desempeña funciones diferentes durante el período interdigestivo o digestivo. En el *período interdigestivo,* la vesícula almacena la bilis y modifica la concentración de sus componentes. Así, aunque la secreción hepática de bilis es constante, al estar cerrado el esfínter de Oddi en el período interdigestivo, aumenta la presión en la vía biliar, rellenándose la vesícula a través del conducto cístico. Por otro lado, la bilis almacenada se concentra por un mecanismo activo, que reabsorbe sodio y agua, acoplado a la reabsorción de cloro o bicarbonato. Como consecuencia, la bilis presente en la vesícula se concentra entre 10 y 20 veces permaneciendo isotónica, ligeramente ácida y con una mayor concentración de calcio. La entrada de nutrientes en el duodeno, particularmente las grasas, da lugar a la liberación

de colecistocinina por las células I *(período digestivo)* que hace que la vesícula biliar se contraiga (v. fig. e44-2). Además de la colecistocinina, la contractilidad de la vesícula es modulada por otros factores, como la progesterona (que la disminuye) o la acetilcolina liberada por el vago (que la incrementa). De forma sinérgica, la estimulación vagal (a través del VIP y el óxido nítrico) hace que se relaje el esfínter de Oddi y, por lo tanto, que la bilis fluya hasta el intestino.

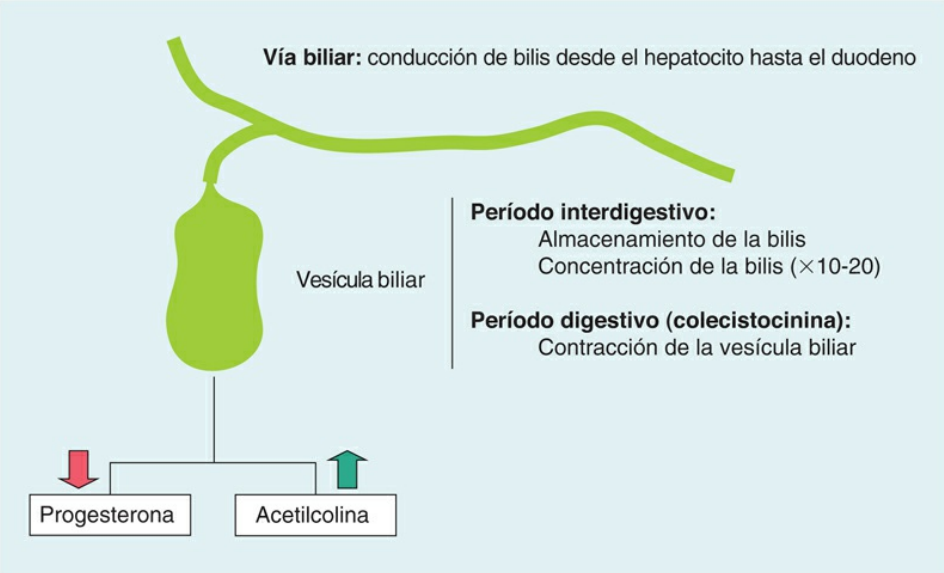


FIGURA E44-1 Datos fisiológicos básicos del sistema biliar extrahepático.

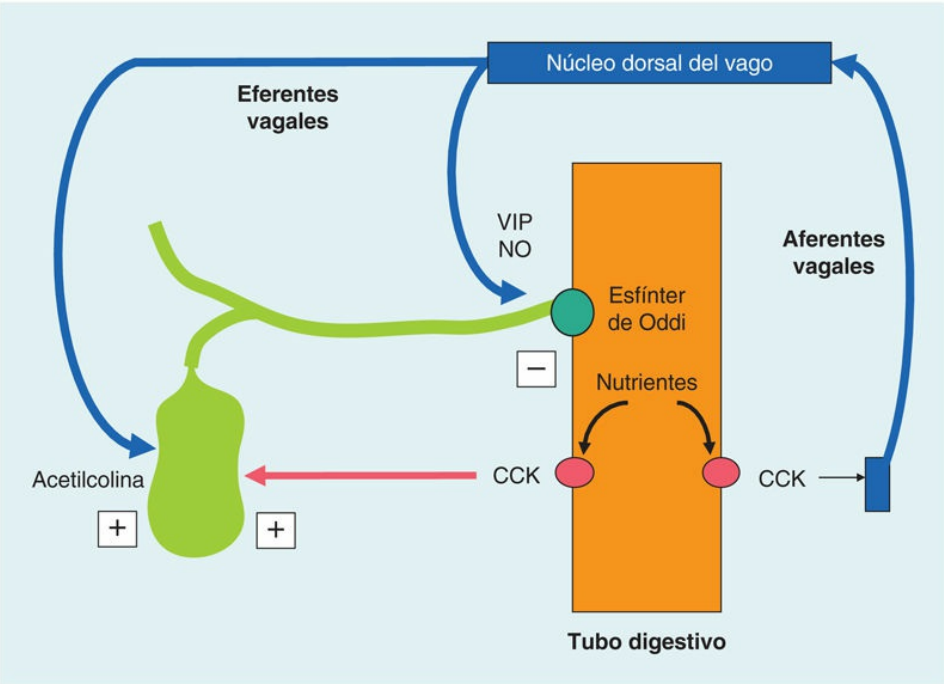


FIGURA E44-2 Modificaciones de la vía biliar en el período digestivo.

Exploración

Los métodos de evaluación de las vías biliares y de su función son la exploración física, las pruebas bioquímicas, los estudios de imagen y la laparoscopia.

Exploración física

La vesícula normal no puede detectarse mediante la inspección ni mediante la palpación. Sin embargo, cuando esta víscera se dilata, puede observarse su relieve a través de la pared abdominal. La palpación del hipocondrio derecho puede detectar dos tipos de datos anormales: el signo de Murphy y la presencia de una vesícula palpable. El *signo de Murphy* es positivo cuando al presionar en la pared abdominal sobre la zona de proyección de la vesícula se despierta dolor al inspirar, que es cuando desciende la vesícula. La detección del signo de Murphy significa que la vesícula está inflamada. La presencia de una *vesícula biliar palpable* puede corresponder a tres circunstancias diferentes: *a)* la acumulación de contenido líquido en la vesícula con el conducto cístico obstruido (p. ej., bilis en el hidrocolecisto o pus en el piocolecisto); *b)* la dilatación de la vesícula por obstrucción baja de la vía biliar (habitualmente maligna), denominada signo de Courvoisier-Terrier, y *c)* los tumores de la propia vesícula biliar, en cuyo caso la palpación demuestra una masa dura.

Pruebas bioquímicas

Informan de la presencia de colestasis (v. cap. 40).

Estudios de imagen

Incluyen la radiología, la ecografía, los estudios isotópicos, la tomografía computarizada (TC) y la colangiorresonancia magnética.

Radiografía simple. En la radiografía simple del abdomen es posible apreciar los cálculos ricos en calcio, la calcificación de la pared vesicular (vesícula «en porcelana») y la presencia de gas en las vías biliares (denominada aerobilia).

Radiografías con contraste. La administración del contraste puede llevarse a cabo de diversas formas: *a)* por vía oral (que únicamente permite la visualización de la vesícula y que recibe el nombre de colecistografía oral); *b)* por vía intravenosa (colangiografía intravenosa); *c)* mediante una aguja que atraviesa la pared abdominal y se sitúa en un conducto biliar intrahepático dilatado (colangiografía transparietohepática), o *d)* de forma retrógrada, a

través del esfínter de Oddi, al que se accede mediante un fibroscopio (colangiopancreatografía retrógrada endoscópica). Las dos primeras técnicas han sido desplazadas por la ecografía y la TC, siendo muy escasas las indicaciones de las otras técnicas (más agresivas).

Estudios isotópicos. Si se administra un compuesto que va a ser eliminado con la bilis y que está «marcado» con un isótopo (p. ej., ácido iminodiacético hepatobiliar [HIDA]), el control de este permitirá obtener una imagen de las vías biliares (v. cap. 40). Estas técnicas son especialmente útiles para el diagnóstico de la colecistitis aguda, en la que no se logra representación de la vesícula, aunque el isótopo accede al duodeno.

Ecografía, tomografía computarizada y colangiorresonancia magnética nuclear. Son muy útiles para detectar la presencia de cálculos y la dilatación de las vías biliares extra- e intrahepáticas.

Laparoscopia

La vesícula biliar puede ser observada mediante el laparoscopio, instrumento óptico que se introduce en la cavidad abdominal a través de una pequeña incisión practicada en su pared.

Patogenia general de la vía biliar. Litogénesis

Las vías biliares son estructuras tubulares con una expansión lateral (la vesícula). Por ello, y como en todos los órganos tubulares, su fisiopatología está centrada en su obstrucción, con o sin inflamación secundaria (v. más adelante). En la patología de la vía biliar reviste una especial importancia la presencia de estructuras sólidas intraluminales denominadas cálculos. La presencia de cálculos en la vía biliar (también denominada litiasis) es el resultado de varios procesos (litogénesis), por los que las sustancias normalmente solubles presentes en el líquido biliar precipitan y agregan. Debe indicarse en este apartado que la presencia de cálculos en el sistema biliar puede ser totalmente asintomática (solo es evidente por estudios de imagen) o dar lugar a los síndromes clínicos que estudiaremos posteriormente.

Atendiendo a la *localización* de los cálculos biliares, pueden distinguirse tres tipos de litiasis: hepatolitiasis (en los conductos biliares intrahepáticos), coledocolitiasis (conductos biliares extrahepáticos) y colecistolitiasis (vesícula biliar).

Atendiendo a su *componente principal* y su *apariencia macroscópica*, existen tres tipos de cálculos biliares: de colesterol (los más frecuentes), negros y marrones. En ocasiones, los dos últimos tipos (negros y marrones) se engloban bajo la denominación de cálculos pigmentarios. Los mecanismos por los que se producen los tres tipos de cálculos son diferentes, razón por la

cual serán considerados por separado. Sin embargo, en todos los tipos de litiasis biliar es posible identificar tanto factores «metabólicos» (que llevan a la insolubilización de componentes biliares) como factores «físicos» (que promueven o facilitan la formación de los cálculos).

Cálculos de colesterol. Los tres elementos fundamentales para que se formen cálculos de colesterol son la presencia de una bilis litogénica por contener colesterol no disuelto, la aparición de un elemento «nucleador» y la coexistencia de los factores previos durante un tiempo suficiente en la vía biliar. Como indicaremos a continuación, estos factores están completamente interrelacionados (fig. 44-1).

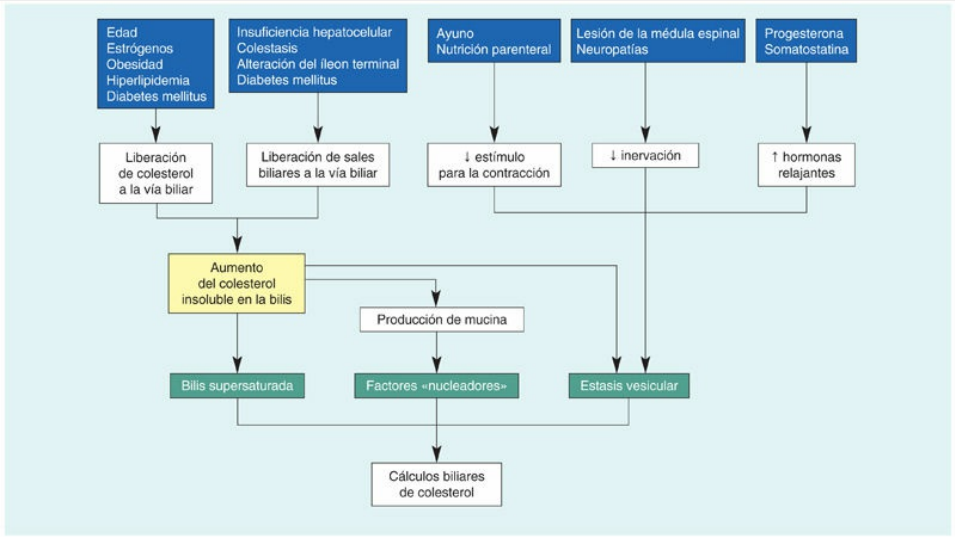


FIGURA 44-1 Patogenia de los cálculos de colesterol.

Saturación excesiva de la bilis en colesterol. La bilis normal contiene tres componentes fundamentales: sales biliares, fosfolípidos y colesterol (v. cap. 40), que forman diferentes estructuras dependiendo de su concentración relativa (v. fig. e44-3). Cuando la concentración de colesterol es baja, se forman micelas simples. A medida que la concentración va aumentando, aparecen micelas mixtas de mayor tamaño, hasta que se sobrepasa la solubilidad del colesterol, por lo que aparecen vesículas unilaminares. La agregación y la fusión de estas vesículas unilaminares llevan a la formación de vesículas multilaminares, en una situación termodinámicamente inestable, que facilita la cristalización del colesterol.

El aumento de la secreción de sales biliares y fosfolípidos o el descenso del colesterol hacen que este último se encuentre en forma soluble; la situación contraria facilita la precipitación del colesterol en la vía biliar, particularmente en la vesícula (v. más adelante). Por ello, es fácil comprender que tanto un aumento de la eliminación de colesterol hacia la bilis como un descenso de la de sales biliares hacen que la bilis sea litogénica. Entre los factores que influyen en el aumento de la eliminación biliar de colesterol están la edad (por descenso de la actividad de la 7α-hidroxilasa); los

estrógenos (exógenos o endógenos), que incrementan la eliminación de colesterol a través de los sistemas ABCG5/ABCG8; la obesidad, asociada a un incremento en la síntesis hepática de colesterol (por elevada actividad de la enzima hidroximetilglutaril-CoA [HMG-CoA] reductasa); algunas hiperlipidemias (v. cap. 64), y la diabetes mellitus, en la que la resistencia a la insulina estimula la liberación de colesterol a través de los sistemas ABCG5/ABCG8. Por otro lado, disminuye la concentración de sales biliares en la vía biliar cuando desciende su síntesis (p. ej., en la insuficiencia hepatocelular), cuando se altera su eliminación (en la colestasis o por aumento de estrógenos que inhibe la síntesis de sales biliares) o cuando aumenta su excreción intestinal (p. ej., si está lesionado el íleon terminal, lugar en el que se produce su reabsorción).

La presencia de una bilis supersaturada en colesterol influye, además, en los otros factores litogénicos, ya que directamente inhibe la motilidad de la vesícula biliar (por un aumento de colesterol de las membranas plasmáticas) e incrementa la producción de mucina (que actúa como elemento nucleador).

Presencia de elementos «nucleadores». El principal factor que actúa como matriz para la formación de cálculos (no solo de colesterol, sino también pigmentarios) son las proteínas y las glucoproteínas presentes en la superficie epitelial de la vía biliar. También existen algunos factores (p. ej., apoproteínas A2 y A3) que ejercen una acción «antinucleadora», por lo que teóricamente su disminución favorecería la formación de cálculos.

Disminución del vaciamiento y la contracción de la vesícula biliar. Esta situación tiene lugar de forma transitoria durante el ayuno y de forma prolongada cuando se altera la inervación (lesiones de la médula espinal, neuropatías), disminuye su estímulo (p. ej., nutrición parenteral) o se encuentran aumentadas las hormonas que disminuyen la contractilidad (progesterona en el embarazo, somatostatina exógena o liberada por tumores). Los mecanismos directos por los que la acumulación de bilis en la vesícula biliar facilita la litogénesis son varios: *a)* permite el tiempo suficiente para que los fenómenos físico-químicos descritos tengan lugar; *b)* aporta material para la nucleación, y *c)* al permitir un contacto prolongado de la bilis con la mucosa, esta absorbe preferentemente fosfolípidos, por lo que aumenta la proporción de colesterol en las micelas y las vesículas, facilitando su precipitación. Por otro lado, la inactividad de la vesícula lleva a su insuficiente llenado, y la bilis hepática accede de forma directa al intestino, donde las sales biliares son desconjugadas en mayor proporción; de esta forma aumenta la proporción de desoxicolato. Este ácido biliar secundario inhibe la formación de ácidos biliares primarios (v. cap. 40), aumenta la eliminación biliar de colesterol y facilita la precipitación de este.

Cálculos negros (o de bilirrubinato cálcico). Los componentes principales de este tipo de cálculos son la bilirrubina no conjugada y el calcio (v. fig. e44-4). Los dos elementos clave en la formación de estos cálculos son el aumento en la eliminación biliar de bilirrubina conjugada y su desconjugación en la vía biliar. Por ello, aparecen cálculos negros en la hemólisis patológica (v. cap.

52), en la enfermedad de Gilbert y en las personas con elevado consumo de alcohol, ya que en estas circunstancias aumenta notablemente la eliminación biliar de bilirrubina no conjugada. Por otro lado, la desconjugación de la bilirrubina puede tener lugar de forma espontánea (por hidrólisis) o de forma enzimática (la enzima implicada es la β-glucuronidasa, derivada del hígado y el epitelio biliar). Una vez desconjugada, la bilirrubina es insoluble en agua y puede ser mantenida en la bilis, en las micelas o vesículas, hasta que supera su capacidad de solubilización. A partir de ese punto, la bilirrubina precipita unida al calcio, formando polímeros que se disponen en torno a núcleos de mucina, por lo que aparecen los cálculos.

Cálculos marrones (mixtos o infecciosos). A diferencia de los anteriores, los cálculos marrones dependen de la obstrucción de la vía biliar con infección secundaria de la misma, más que de las alteraciones de la composición de la bilis. El factor esencial en su formación es la infección que altera el delicado equilibrio de solubilización en la bilis. Así, la β-glucuronidasa bacteriana desconjuga la bilirrubina, lo que ocasiona la precipitación de la bilirrubina no conjugada. Por otro lado, productos bacterianos desconjugan las sales biliares e hidrolizan los fosfolípidos, con lo que se facilita la precipitación del colesterol. Es fácil comprender que los cálculos marrones estén compuestos por bacterias, bilirrubinato cálcico y colesterol.

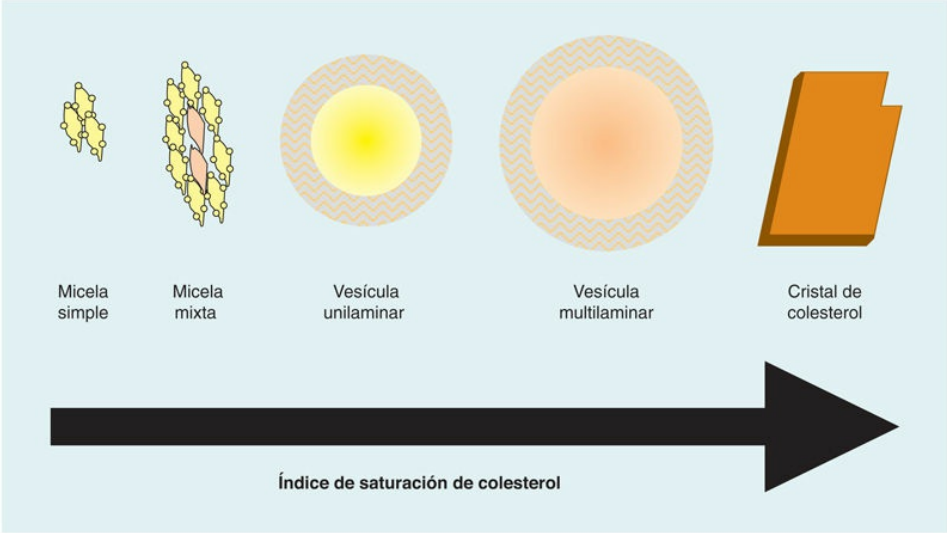


FIGURA E44-3 Fases en la formación de cálculos de colesterol.

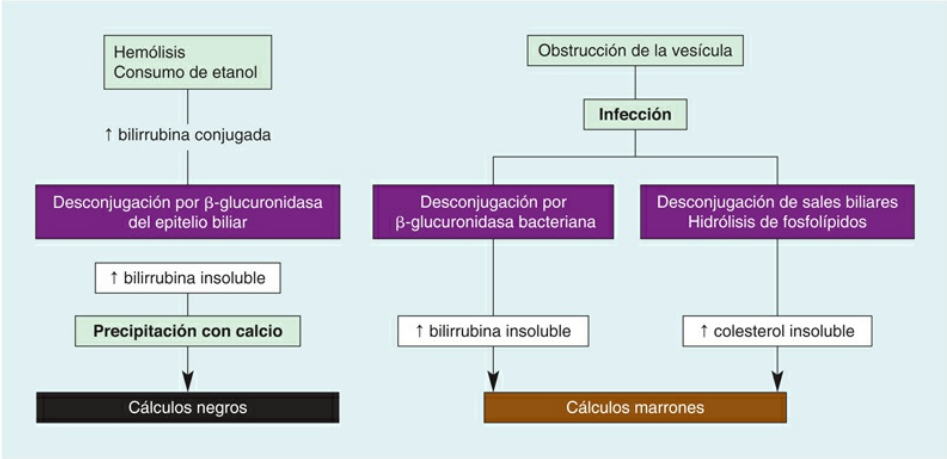


FIGURA E44-4 Patogenia de los cálculos pigmentarios.

Síndromes

Los dos síndromes principales de la patología de las vías biliares extrahepáticas son la obstrucción y la inflamación.

Síndrome de obstrucción de las vías biliares extrahepáticas

Mecanismos y causas

La obstrucción de la vía biliar puede producirse, como en cualquier estructura hueca, por tres tipos de lesiones: *a) luminales* (cuya causa más frecuente son los cálculos, aunque en ocasiones pueden deberse a helmintos o coágulos); *b) parietales* (habitualmente inflamación o tumor), y *c) extraparietales* (compresión de estructuras adyacentes, particularmente en alteraciones pancreáticas en la porción final de su trayecto o adenopatías en el hilio hepático).

Consecuencias y manifestaciones

La obstrucción tiene lugar, como es lógico, en las zonas de menor calibre de las vías biliares. En condiciones normales, aparece en el conducto cístico o en el esfínter de Oddi, aunque en alteraciones estructurales (congénitas o adquiridas) de la vía biliar puede tener lugar en cualquier otra región.

Las manifestaciones clínicas dependerán de la duración de la obstrucción (transitoria o permanente; esta última, por lo común, está asociada a inflamación) y de la localización del obstáculo.

La *obstrucción transitoria* del conducto cístico o de la región distal del colédoco se manifiesta por un tipo específico de dolor abdominal denominado «cólico hepático». A pesar del amplio empleo de esta denominación, debemos indicar que es totalmente incorrecta, ya que ni el dolor es de tipo cólico (v. cap. 39) ni su origen tiene lugar en estructuras hepáticas. El mecanismo de producción del dolor es la distensión brusca de la

pared de las vías biliares por la bilis acumulada por encima de un obstáculo. Es un dolor localizado en el epigastrio y el hipocondrio derecho, e irradiado hacia la derecha, a la espalda y al hombro; se inicia bruscamente, de forma espontánea o precedido de una transgresión dietética (en particular, comida rica en grasas); es de intensidad elevada y carácter constrictivo, continuo (de ahí la inadecuada denominación de cólico); cesa en horas o, de manera más excepcional, en días. En aquellos casos en los que la obstrucción se localiza en el colédoco, aparecen manifestaciones transitorias que indican colestasis (como coluria o ictericia de baja intensidad).

La *obstrucción prolongada* de la vía biliar tiene consecuencias diferentes según cuál sea su localización. Así, si afecta a la vesícula, puede cursar con inflamación (aguda o crónica), mientras que, si afecta al colédoco, puede ocasionar tres tipos de manifestaciones: inflamatorias (colangitis; v. más adelante), colestasis crónica (asociada o no a cirrosis; v. cap. 41) y pancreatitis (en las obstrucciones distales; v. más adelante).

Síndrome de inflamación de las vías biliares extrahepáticas

Mecanismos y causas

La inflamación total o parcial de las vías biliares se debe, en general, a su previa obstrucción por factores mecánicos (p. ej., aumento de presión), químicos (p. ej., sales biliares desconjugadas) y biológicos (colonización bacteriana de una víscera parcialmente obstruida). De forma menos frecuente, la isquemia (p. ej., en pacientes con angiopatía diabética) o el acceso directo de microorganismos por vía hemática pueden dar lugar a inflamación de la vesícula (prácticamente nunca del resto de la vía biliar).

La inflamación de la vesícula biliar recibe la denominación de *colecistitis*, mientras que la del resto de la vía biliar extrahepática recibe el nombre de *colangitis*.

Consecuencias y manifestaciones

Las *formas agudas* de inflamación de la vía biliar cursan con las manifestaciones propias de este mecanismo patogénico (p. ej., fiebre, aumento de los reactantes de fase aguda) y dolor abdominal. En este caso, el dolor se debe a la irritación del peritoneo que rodea a estas estructuras; es agudo, constante y está localizado en el hipocondrio derecho. Lógicamente, aparece contractura de los músculos de la pared abdominal, que se intensifica con la presión ejercida al intentar la palpación profunda. En la colecistitis, la elevación térmica es leve y no aparecen manifestaciones colestásicas (ictericia, coluria, acolia), a diferencia de la colangitis. La asociación de fiebre, dolor e ictericia se denomina tríada de Charcot.

Las *formas crónicas* de inflamación de la vía biliar presentan manifestaciones clínicas más leves, aunque, debido a la irritación mantenida de la mucosa, pueden dar lugar a la aparición de una neoplasia.

Fisiopatología del páncreas exocrino

Recuerdo anatómico y fisiológico

El páncreas es una glándula alargada, situada detrás del peritoneo y localizada aproximadamente a la altura de la segunda vértebra lumbar. En el plano horizontal, se extiende desde el duodeno hasta el hilio del bazo, cruzando por delante de la columna vertebral, y se distinguen tres regiones principales: la cabeza (enmarcada por el duodeno), el cuerpo y la cola, región situada más a la izquierda.

Estructuralmente, es un órgano rodeado por una fina capa de tejido conjuntivo que se refleja hacia el interior, formando septos que dividen la glándula en lobulillos, entre los que se localizan los islotes de Langerhans (páncreas endocrino; v. cap. 63). Aproximadamente el 90% del páncreas corresponde al componente exocrino y solo un 2% al páncreas endocrino; el resto de los componentes son vasos, nervios y líquido intersticial. Los lobulillos están compuestos por varios ácinos, cada uno de los cuales está formado por células piramidales, ricas en gránulos de cimógeno (que contienen enzimas digestivas), bordeando una luz. Los ácinos tienen su continuación en unos conductos, revestidos de células ductales, encargados de la secreción hidroelectrolítica y de la conducción del jugo pancreático hasta el intestino delgado. Los conductos intercalares van confluyendo y formando conductos de mayor diámetro que desembocan en el duodeno. Aunque existen muchas variedades anatómicas normales, habitualmente se observan un conducto principal (o conducto de Wirsung), que desemboca junto al colédoco o bien unido a él, y un conducto accesorio (o conducto de Santorini).

Los aspectos básicos de la secreción pancreática exocrina y su regulación ya han sido indicados en el capítulo 37.

Exploración

Los métodos de evaluación del páncreas exocrino y de su función son la exploración física, las pruebas bioquímicas y los estudios de imagen.

Exploración física

Debido a su situación profunda en el abdomen y a su fijación a estructuras retroperitoneales, el páncreas no es accesible mediante la inspección ni mediante la percusión. Solo cuando el tamaño de esta víscera está muy agrandado por tumores o quistes son posibles su palpación y, eventualmente, su inspección a través de la pared abdominal.

Pruebas bioquímicas

Son de dos tipos diferentes: pruebas funcionales y determinaciones que evalúan la destrucción de las células acinares.

Pruebas funcionales. En el capítulo 38 se han descrito las pruebas que evalúan su capacidad de secreción externa y se alteran cuando disminuye notablemente la secreción exocrina de la glándula (insuficiencia pancreática).

Pruebas que evalúan la destrucción de las células acinares. Existen otras determinaciones (amilasa en sangre y orina, lipasa sérica) que resultan útiles como medida indirecta de la destrucción de las células acinares (v. tabla e44-1). En este sentido, funcionarían como una prueba de «pancreatólisis», de forma similar a la medida de transaminasas como prueba de hepatólisis.

La *amilasa* es la prueba más empleada, pues aumenta rápidamente en la sangre tras la destrucción celular y a continuación es eliminada por la orina (vida media de 10 h). Por ello, su medida en sangre y orina indica habitualmente destrucción del páncreas exocrino. No obstante, también puede proceder de otros órganos (principalmente las glándulas salivales), por lo que en ocasiones resulta útil la medida de sus isoenzimas («P» o pancreática, que en situación normal supone el 40% de la actividad en suero, y «S» o salival, que es responsable del 60% restante). La medida de la *lipasa*, sobre todo de forma conjunta con la amilasa, tiene interés porque la secreción de esta enzima por las glándulas salivales es menor (v. cap. 37), se eleva de forma más precoz que la amilasa, se reabsorbe en el riñón y su elevación persiste en el suero durante más tiempo que la amilasa.

Tabla e44-1

Pruebas de «pancreatólisis»

	Amilasa	Lipasa
Especificidad	Menor Isoenzimas S y P	Mayor
Elevación	Rápida	Rápida
Persistencia	Menor	Mayor
Presencia en orina	Sí	No

Estudios de imagen

Radiografía simple. El páncreas normal no puede ser evaluado directamente mediante esta técnica, aunque en algunos casos de pancreatitis crónica es posible la visualización de calcificaciones. Por otro lado, existen datos indirectos de afectación del páncreas tanto en la afectación aguda como en la crónica. Así, en la pancreatitis aguda, la inflamación del retroperitoneo en el que está alojada esta glándula ocasiona un íleo paralítico de las zonas próximas del intestino («asa centinela»). En los procesos crónicos en los que

la cabeza del páncreas está aumentada de tamaño (pancreatitis o tumores), se produce el desplazamiento de los órganos vecinos; el marco duodenal aparece ensanchado y la región antral de la curvatura mayor del estómago está rechazada hacia arriba.

Radiografías con contraste. La introducción de contraste a través de la ampolla de Vater (colangiopancreatografía retrógrada endoscópica) permite obtener una representación radiológica de los conductos pancreáticos (y de la vía biliar extrahepática).

Ecografía pancreática. Es una técnica muy útil en el estudio de las enfermedades de esta víscera. Puede realizarse por vía transabdominal (más cómoda para el paciente) o por vía endoscópica.

Tomografía computarizada abdominal. Es la técnica más útil en la actualidad para la evaluación de las enfermedades pancreáticas.

Colangiopancreatografía por resonancia magnética. Es una técnica no invasiva que permite una evaluación incruenta del colédoco y el conducto pancreático principal.

Síndromes

Los dos síndromes principales de la afectación pancreática son el de inflamación pancreática aguda y el de destrucción hepática crónica.

Síndrome de inflamación pancreática aguda (pancreatitis aguda)

Mecanismos y causas

Si fuera una inflamación convencional, no estaría justificado estudiarla (como no estudiamos la inflamación de otros órganos), pero es tan singular desde el punto de vista fisiopatológico que merece la pena realizar algunos comentarios adicionales.

La información disponible sobre la patogenia de la pancreatitis aguda se basa principalmente en cuatro tipos de modelos experimentales: *a)* instilación de sales biliares o enzimas pancreáticas activadas a través del conducto pancreático; *b)* obstrucción mecánica de la vía biliar; *c)* administración de secretagogos en dosis supramáximas, y *d)* administración de dietas específicas (pobres en colina y suplementadas con etionina).

En los diferentes modelos experimentales puede observarse una secuencia de hechos que esquemáticamente se organiza en tres fases: actuación del agente causal, fenómenos intraacinares (colocalización enzimática) y fenómenos extraacinares.

Agentes causales

Los principales factores etiológicos responsables de la inflamación

pancreática aguda son la obstrucción de la vía biliar (principalmente por cálculos) y el consumo excesivo de alcohol (que potencia la acción de la colecistocinina, aumenta la concentración de calcio, promueve la formación de «tapones» en los conductos pancreáticos y estimula la producción de citocinas por las células estrelladas). Con menor frecuencia, la agresión directa del páncreas (traumatismos, isquemia) o alteraciones metabólicas (hipercalcemia, hipertrigliceridemia) pueden desencadenar este síndrome.

Fenómenos intraacinares

La mayor parte de los agentes etiológicos mencionados ocasionan pancreatitis por un mecanismo común: la *inhibición de la secreción de las enzimas digestivas* a la vía biliar mientras se mantiene su síntesis. Este fenómeno produce la acumulación de enzimas digestivas y lisosomales en el mismo compartimento subcelular, donde las primeras se activan mientras se produce la destrucción de las células acinares (fig. 44-2).

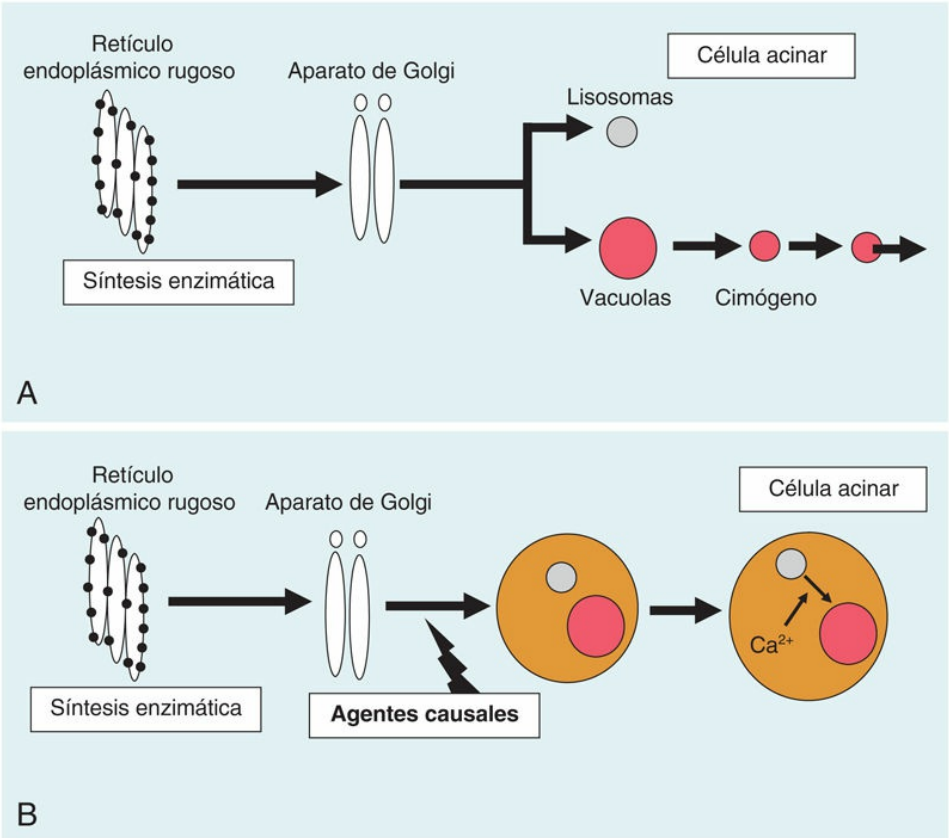


FIGURA 44-2 Colocalización enzimática en la pancreatitis aguda. **A.** Páncreas normal. **B.** Pancreatitis aguda.

En condiciones normales, las células acinares sintetizan en el retículo endoplásmico rugoso dos tipos principales de enzimas: digestivas y lisosomales. Estas moléculas son transportadas al aparato de Golgi, donde se produce su segregación hacia dos estructuras diferentes: los lisosomas y las

vacuolas digestivas. Las enzimas lisosomales permanecen en el interior de las células acinares, mientras que las vacuolas acinares, por condensación, dan lugar a los gránulos de cimógeno que, cuando se estimula su secreción, se fusionan con la membrana plasmática, liberando su contenido a los conductos pancreáticos. Los agentes etiológicos mencionados evitan la segregación en el aparato de Golgi de los dos tipos de enzimas, que se localizan en vacuolas frágiles, por lo que, en presencia de calcio, dan lugar a la activación de la catepsina B. Esta enzima activada estimula la conversión de tripsinógeno en tripsina. La tripsina, a su vez, activa el resto de las proenzimas pancreáticas (fig. 44-3). El papel central de la tripsina en la pancreatitis se ha comprobado en alteraciones genéticas (v. fig. e44-5) que promueven su activación (p. ej., polimorfismos del tripsinógeno catiónico [PRRS1] o del receptor sensible al calcio [CSR]), dificultan su eliminación (p. ej., polimorfismos del quimotripsinógeno [CTRC] o del regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística [CFTR]) o bloquean su efecto (p. ej., inhibidor de la serina proteasa Kazal 1 [SPINK1, *serine protein inhibitor Kazal 1*]).

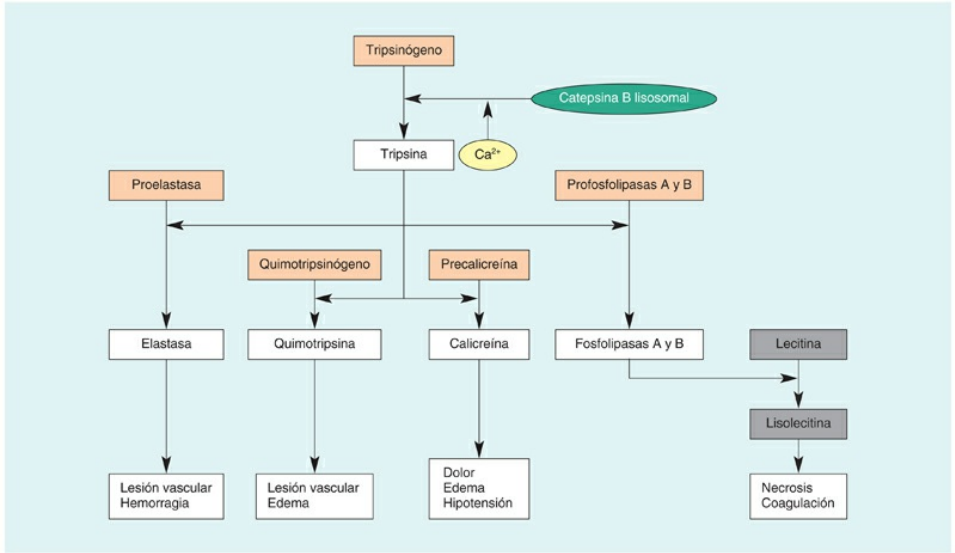


FIGURA 44-3 Fisiopatología de la pancreatitis aguda.

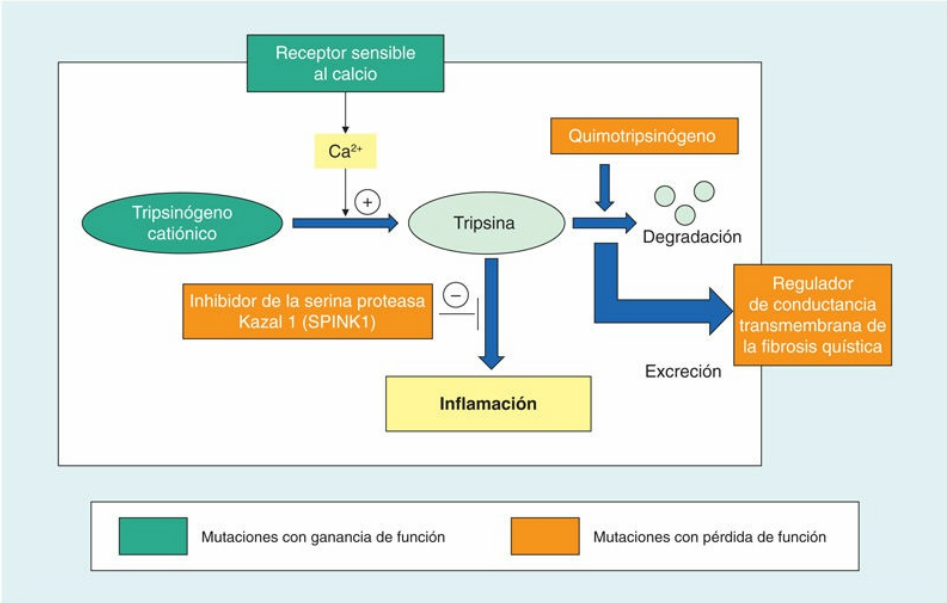


FIGURA E44-5 Alteraciones genéticas y pancreatitis aguda.

Fenómenos extraacinares

La tripsina y el resto de las enzimas digestivas pancreáticas, además de destruir la célula en la que se activan, se liberan al intersticio y difunden a la sangre. Por otro lado, se produce un reclutamiento y activación de células sanguíneas (neutrófilos y monocitos), que amplifican la respuesta inflamatoria local y también son vertidas a la circulación general. Además, se produce una activación de las células estrelladas pancreáticas.

Consecuencias y manifestaciones

Las consecuencias de la necrosis-inflamación del páncreas son de dos tipos: locales y generales.

Las *manifestaciones locales* principales son el dolor y los signos derivados de la hemorragia intraabdominal. El *dolor de origen pancreático* se localiza habitualmente en la región epigástrica; es continuo, muy intenso y persiste varios días (a diferencia del dolor originado por un cólico biliar); es de inicio rápido, aunque no abrupto, se irradia «en cinturón» hacia la espalda (más hacia la izquierda que hacia la derecha) y se asocia a náuseas y vómitos. El dolor pancreático se alivia al adoptar la postura de sentado con el tronco inclinado hacia delante, lo que se explica porque de esta forma se relajan las estructuras retroperitoneales peripancreáticas.

Teniendo en cuenta la localización retroperitoneal del páncreas, la palpación abdominal no demuestra signos de irritación. Los dos signos, por otro lado, infrecuentes, que indican *hemorragia intraabdominal* son la equimosis en el flanco (signo de Grey-Turner) y la equimosis en la región periumbilical (signo de Cullen).

Las *manifestaciones a distancia* son de varios tipos. Por un lado, puede aparecer shock debido tanto a la hipovolemia por el depósito de sangre y

plasma en el foco lesional como a la absorción de cininas y otros agentes depresores de la función circulatoria. La liberación de enzimas activadas y productos tóxicos puede ocasionar lesiones cutáneas *(necrosis de la grasa subcutánea)* y pulmonares *(síndrome de distrés respiratorio).* En el estudio analítico puede aparecer hipocalcemia porque pasa calcio desde el plasma hasta el foco inflamatorio-necrótico para constituir jabones con los ácidos grasos.

Exámenes complementarios

Las pruebas complementarias ponen de manifiesto la necrosis y la liberación de enzimas pancreáticas. Así, en los estudios bioquímicos se demuestra un aumento de la actividad enzimática de amilasa y lipasa, mientras que los estudios de imagen permiten detectar la presencia de edema, necrosis, hemorragia o colecciones líquidas en el páncreas.

Síndrome de afectación pancreática crónica

Mecanismos y causas

La afectación crónica del páncreas puede tener lugar en dos situaciones principales: la pancreatitis crónica y los tumores exocrinos de esta glándula. La *pancreatitis crónica* es una inflamación del páncreas (tanto exocrino como endocrino) que se caracteriza por cambios estructurales permanentes. La causa más habitual de pancreatitis crónica en nuestro medio es el consumo excesivo de alcohol. En la tabla 44-1 se indican las diferencias principales de la pancreatitis crónica y la aguda.

La patogenia de la pancreatitis crónica es múltiple, aunque existen dos factores principales implicados: *a)* la disminución de la secreción de bicarbonato con acumulación de material proteináceo que obstruye la luz de los conductos, y *b)* la activación intraparenquimatosa de las enzimas pancreáticas. La precipitación de proteínas en la luz (especialmente de la proteína G2, análoga a la proteína de Tamm-Horsfall) ocasiona obstrucción de los conductos, lo cual facilita la inflamación local y explica el carácter «parcheado» de las lesiones. Un aspecto importante es la falta de correlación entre el consumo de alcohol y la aparición de pancreatitis crónica o, expresado de otra forma, solo una minoría de los pacientes con consumo elevado de alcohol desarrollan esta enfermedad. En este sentido, la coexistencia con alteraciones genéticas (similares a las de la pancreatitis aguda [v. fig. e44-5] y deficiencia de la proteína claudina 2) es uno de los factores implicados.

Tabla 44-1

Diferencias entre pancreatitis aguda y pancreatitis crónica

Pancreatitis aguda	Pancreatitis crónica
Lesión transitoria	Lesión permanente
Afectación generalizada	Afectación parcheada
Infiltración neutrofílica	Fibrosis e infiltrado mononuclear
Siempre sintomática	Asintomática o dolor posprandial
Amilasa y lipasa elevadas	Amilasa y lipasa normales

Consecuencias y manifestaciones

El síndrome de afectación pancreática crónica se caracteriza por la presencia de una o varias de las siguientes manifestaciones.

Dolor

Es un síntoma destacado de las pancreatitis y los tumores, que está provocado por la estimulación de las terminaciones nerviosas de la víscera y de las estructuras próximas. Se debe a la estimulación, mecánica y química, ejercida por el tejido conjuntivo reparador (en la pancreatitis crónica) y por la infiltración tumoral (en el cáncer). Otro factor que contribuye a su producción es el aumento de la presión de los conductos cuando estos se encuentran obstruidos.

Las características generales ya han sido descritas previamente, aunque en esta situación es crónico y aumenta después de las comidas, debido a que, por el incremento de secreción, crece la presión en los conductos obstruidos.

Maldigestión-malabsorción

Se debe, lógicamente, a la disminución de vertido de las enzimas pancreáticas hacia la luz intestinal. Teniendo en cuenta la composición del jugo pancreático, afecta más a la absorción de lípidos que a la de hidratos de carbono o proteínas. Las manifestaciones de este síndrome ya han sido descritas en el capítulo 38.

Anemia megaloblástica

Ocasionada por la ausencia de factor R, que conduce a una malabsorción de vitamina B_{12} (v. cap. 37).

Pérdida de peso

Debida a la malabsorción y a la sitofobia (miedo a comer debido al dolor que desencadena la ingesta de alimentos).

Diabetes mellitus

Producida por la destrucción de los islotes de Langerhans.

Datos de colestasis extrahepática

Estas manifestaciones aparecen si se ve afectada la región terminal del colédoco por el cáncer de la cabeza del páncreas o por el tejido conjuntivo en las pancreatitis crónicas.

Exámenes complementarios

Incluyen las pruebas de digestión y absorción intestinal (v. cap. 38) y los estudios de imagen (que permiten el diagnóstico causal).

En las pancreatitis crónicas, tanto la ecografía como la TC demuestran alteración del contorno de la glándula, calcificaciones y modificaciones del tamaño de los conductos.

Bibliografía de la parte 5

Adler M, Gulbis B, Moreno C, Evrard S, Verset G, Golstein P, et al. The predictive value of FIB-4 versus FibroTest, APRI. Fibroindex and Forn Index to noninvasively estimate fibrosis in hepatitis C and nonhepatitis C liver diseases. *Hepatology*. 2008;47:762–763.

Amodio P. Hepatic encephalopathy: historical remarks. *J Clin Exp Hepatol*. 2015;5(Suppl 1):S4–6.

Bernal W, Wendon J. Acute liver failure. *N Engl J Med*. 2013;369:2525–2534.

Bhandari S, Jha P, Thakur A, Kar A, Gerdes H, Venkatesan T. Cyclic vomiting syndrome: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Clin Auton Res*. 2018;28:203–209.

Bloom S, Kemp W, Lubel J. Portal hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. *Intern Med J*. 2015;45:16–26.

Boeckxstaens GE, Zaninotto G, Richter JE. Achalasia. *Lancet*. 2014;383:83–93.

Boon GJ, Day AS, Mulder CJ, Gearry RB. Are faecal markers good indicators of mucosal healing in inflammatory bowel disease? *World J Gastroenterol*. 2015;21:11469–11480.

Bosch J, Iwakiri Y. The portal hypertension syndrome: etiology, classification, relevance, and animal models. *Hepatol Int*. 2018;12(Suppl 1):1–10.

Camilleri M, Ford AC, Mawe GM, Dinning PG, Rao SS, Chey WD, et al. Chronic constipation. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17095.

Camilleri M, Sellin JH, Barrett KE. Pathophysiology, evaluation and management of chronic watery diarrhea. *Gastroenterology*. 2017;152: 515-32.e2.

Carey EJ, Ali AH, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis. *Lancet*. 2015;386:1565–1575.

Carr RM, Oranu A, Khungar V. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathophysiology and Management. *Gastroenterol Clin North Am*. 2016;45:639–652.

Cavazzoni E, Bugiantella W, Graziosi L, Franceschini MS, Donini A. Malignant ascites: pathophysiology and treatment. *Int J Clin Oncol*. 2013;18:1–9.

Clair DG, Beach JM. Mesenteric Ischemia. *N Engl J Med*. 2016;374:959–968.

Dawes C, Pedersen AM, Villa A, Ekström J, Proctor GB, Vissink A, et al. The functions of human saliva: A review sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI. *Arch Oral Biol*. 2015;60:863–874.

Enck P, Aziz Q, Barbara G, Farmer AD, Fukudo S, Mayer EA, et al. Irritable bowel syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16014.

Erly B, Carey WD, Kapoor B, McKinney JM, Tam M, Wang W. Hepatorenal

Syndrome: A Review of Pathophysiology and Current Treatment Options. *Semin Intervent Radiol*. 2015;32:445–454.

Ford AC, Lacy BE, Talley NJ. Irritable Bowel Syndrome. *N Engl J Med*. 2017;376:2566–2578.

Forsmark CE, Vege SS, Wilcox CM. Acute Pancreatitis. *N Engl J Med*. 2016;375:1972–1981.

Fox MR, Kahrilas PJ, Roman S, Gyawali CP, Scott SM, Rao SS. Clinical measurement of gastrointestinal motility and function: who, when and which test? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15:568–579.

Gralnek IM, Neeman Z, Strate LL. Acute Lower Gastrointestinal Bleeding. *N Engl J Med*. 2017;376:1054–1063.

Granger DN, Holm L, Kvietys P. The Gastrointestinal Circulation: Physiology and Pathophysiology. *Compr Physiol*. 2015;5:1541–1583.

Gräsbeck R. Hooked to vitamin B12 since 1955: a historical perspective. *Biochimie*. 2013;95:970–975.

Green R. Vitamin B_{12} deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Blood*. 2017;129:2603–2611.

Greenwood-Van Meerveld B, Johnson AC, Grundy D. Gastrointestinal Physiology and Function. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;239:1–16.

Heneghan MA, Yeoman AD, Verma S, Smith AD, Longhi MS. Autoimmune hepatitis. *Lancet*. 2013;382:1433–1444.

Herregods TV, Bredenoord AJ, Smout AJ. Pathophysiology of gastro-esophageal reflux disease: new understanding in a new era. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27:1202–1213.

Ito T, Cadiot G, Jensen RT. Diagnosis of Zollinger Ellison syndrome: increasingly difficult. *World J Gastroenterol*. 2012;18:5495–5503.

Jansen PL, Ghallab A, Vartak N, Reif R, Schaap FG, et al. The ascending pathophysiology of cholestatic liver disease. *Hepatology*. 2017;65:722–738.

Kahrilas PJ, Bredenoord AJ, Fox M, Gyawali CP, Roman S, Smout AJPM, et al. Expert consensus document: Advances in the management of oesophageal motility disorders in the era of high-resolution manometry: a focus on achalasia syndromes. a focus on achalasia syndromes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14:677–688.

Kaindlstorfer A, Pointner R. An appraisal of current dysphagia diagnosis and treatment strategies. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;10:929–942.

Kang SH, Kim MY, Baik SK. Novelties in the pathophysiology and management of portal hypertension: new treatments on the horizon. *Hepatol Int*. 2018;12(Suppl 1):112–121.

Karlsen TH, Lammert F, Thompson RJ. Genetics of liver disease: From pathophysiology to clinical practice. *J Hepatol*. 2015;62(1 Suppl):S6–S14.

Keller J, Bassotti G, Clarke J, Dinning P, Fox M, Grover M, et al. Expert

consensus document: Advances in the diagnosis and classification of gastric and intestinal motility disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15:291–308.

Keller J, Layer P. The Pathophysiology of Malabsorption. *Viszeralmedizin*. 2014;30:150–154.

Kremer AE, Namer B, Bolier R, Fischer MJ, Oude Elferink RP, Beuers U. Pathogenesis and Management of Pruritus in PBC and PSC. *Dig Dis*. 2015;33(Suppl 2):164–175.

Lazaridis KN, LaRusso NF. Primary Sclerosing Cholangitis. *N Engl J Med*. 2016;375:2501–2502.

Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. *Lancet*. 2015;386:85–96.

Lammert F, Gurusamy K, Ko CW, Miquel JF, Méndez-Sánchez N, Portincasa P, et al. Gallstones. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16024.

Lebwohl B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. *Lancet*. 2018;391:70–81.

Martínez-Urbistondo D, Sangro B. Elevación de enzimas hepáticas secundaria a macroenzimas: macro glutamato-oxalacetato transaminasa (macro-GOT). *Gastroenterol Hepatol*. 2013;36:606–607.

Mitchell O, Feldman DM, Diakow M, Sigal SH. The pathophysiology of thrombocytopenia in chronic liver disease. *Hepat Med*. 2016;8:39–50.

Muniraj T, Aslanian HR, Farrell J, Jamidar PA. Chronic pancreatitis, a comprehensive review and update. Part I: epidemiology, etiology, risk factors, genetics, pathophysiology, and clinical features. *Dis Mon*. 2014;60:530–550.

Nakanishi Y, Saxena R. Pathophysiology and Diseases of the Proximal Pathways of the Biliary System. *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139:858–866.

Navari RM, Aapro M. Antiemetic Prophylaxis for Chemotherapy-Induced nausea and vomiting. *N Engl J Med*. 2016;374:1356–1367.

Newsome PN, Cramb R, Davison SM, Dillon JF, Foulerton M, Godfrey EM, et al. Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. *Gut*. 2018;67:6–19.

Nikaki K, Gupte GL. Assessment of intestinal malabsorption. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016;30:225–235.

Pallagi P, Hegyi P, Rakonczay Jr Z. The Physiology and Pathophysiology of Pancreatic Ductal Secretion: The Background for Clinicians. *Pancreas*. 2015;44:1211–1233.

Papadia C, Di Sabatino A, Corazza GR, Forbes A. Diagnosing small bowel malabsorption: a review. *Intern Emerg Med*. 2014;9:3–8.

Peeters TL. Gastrointestinal hormones and gut motility. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015;22:9–13.

Petta S, Gastaldelli A, Rebelos E, Bugianesi E, Messa P, Miele L, et al. Pathophysiology of Non Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2016: 17: pii: E2082.

Pratt DS. Primary Biliary Cholangitis-A New Name and a New Treatment. *N Engl J Med*. 2016;375:685–687.

Purohit T, Cappell MS. Primary biliary cirrhosis: Pathophysiology, clinal presentation and therapy. *World J Hepatol*. 2015;7:926–941.

Rehfeld JF. Gastrointestinal hormone research - with a Scandinavian annotation. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50:668–679.

Sánchez-Capilla AD, de la Torre-Rubio P, Redondo-Cerezo E. New insights to occult gastrointestinal bleeding. From pathophysiology to therapeutics. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014;5:271–283.

Schubert ML. Physiologic, pathophysiologic, and pharmacologic regulation of gastric acid secretion. *Curr Opin Gastroenterol*. 2017;33:430–438.

Serra Pueyo J. Puesta al día en el reflujo gastroesofágico. *Gastroenterol Hepatol*. 2014;37:73–82.

Sharma A, Rao S. Constipation: Pathophysiology and current therapeutic approaches. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;239:59–74.

Sheasgreen C, Lu L, Patel A. Pathophysiology, diagnosis, and management of hepatic encephalopathy. *Inflammopharmacology*. 2014;22:319–326.

Singh P, Yoon SS, Kuo B. Nausea: a review of pathophysiology and therapeutics. *Therap Adv Gastroenterol*. 2016;9:98–112.

Solà E, Ginès P. Challenges and Management of Liver Cirrhosis: Pathophysiology of Renal Dysfunction in Cirrhosis. *Dig Dis*. 2015;33:534–538.

Soulaidopoulos S, Cholongitas E, Giannakoulas G, Vlachou M, Goulis I. Review article: Update on current and emergent data on hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol*. 2018;24:1285–1298.

Spechler SJ, Souza RF. Barrett's esophagus. *N Engl J Med*. 2014;371:836–845.

Sticova E, Jirsa M. New insights in bilirubin metabolism and their clinical implications. *World J Gastroenterol*. 2013;19:6398–6407.

Talley NJ, Ford AC. Functional Dyspepsia. *N Engl J Med*. 2015;373:1853–1863.

Téllez Villajos L, Aicart Ramos M, Moreira Vicente V. Hiperamonemia en pacientes adultos sin cirrosis. *Med Clin (Barc)*. 2013;141:494–500.

Toh BH. Pathophysiology and laboratory diagnosis of pernicious anemia. *Immunol Res*. 2017;65:326–330.

Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet*. 2017;389:1741–1755.

Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2014;383:1749–1761.

Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017;389:1756–1770.

van Baal JO, Van de Vijver KK, Nieuwland R, van Noorden CJ, van Driel WJ, Sturk A, et al. The histophysiology and pathophysiology of the

peritoneum. *Tissue Cell*. 2017;49:95–105.
van der Heide F. Acquired causes of intestinal malabsorption. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016: 30213–30224.
Wald A. Constipation: pathophysiology and management. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015;31:45–49.
Watchko JF, Tiribelli C. Bilirubin-induced neurologic damage mechanisms and management approaches. *N Engl J Med*. 2013;369:2021–2030.
Wijdicks EF. Hepatic Encephalopathy. *N Engl J Med*. 2016;375:1660–1670.

Autoevaluación

Preguntas

1. La presencia de cálculos negros se relaciona característicamente con:
    a) Aumento de la eliminación biliar de colesterol
    b) Anemia hemolítica
    c) Infección de la vía biliar
    d) Cualquiera de las anteriores
    e) Ninguna de las anteriores
2. ¿Por cuál de los siguientes mecanismos el aumento de progesterona es responsable de la aparición de litiasis biliar?
    a) Aumento de liberación de colesterol a la vía biliar
    b) Disminución de la presencia de sales biliares
    c) Aumento en la producción de mucinas
    d) Estasis vesicular
    e) Ninguno de las anteriores
3. ¿Cuál de las siguientes enzimas pancreáticas es la que se activa más precozmente en la pancreatitis aguda y desencadena una activación del resto?
    a) Elastasa
    b) Calicreína
    c) Tripsina
    d) Quimotripsina
    e) Fosfolipasa
4. La enzima γ-glutamiltranspeptidasa (GGT) es la responsable de la hidrólisis de:
    a) Bilirrubina conjugada
    b) Glutatión
    c) Sales biliares
    d) Todos los anteriores
    e) Ninguno de los anteriores
5. No puede palparse la vesícula biliar en:
    a) Colecistitis aguda
    b) Hidrocolecisto

c) Piocolecisto
d) Obstrucción baja de la vía biliar
e) Neoplasias vesiculares

6. En la diabetes mellitus, el aumento de litiasis biliar de colesterol depende de:
   a) Descenso de la actividad de la 7α-hidroxilasa
   b) Aumento de la actividad hidroximetilglutaril-CoA reductasa
   c) Aumento de los estrógenos
   d) Activación de ABCG5 y ABCG8
   e) Todos los anteriores
7. La presencia de fiebre, datos de colestasis y dolor sugerente de la afectación de la vía biliar indica:
   a) Litiasis biliar simple
   b) Colecistitis aguda
   c) Colangitis aguda
   d) Cualquiera de las anteriores
   e) Ninguna de las anteriores
8. En la pancreatitis aguda:
   a) Se eleva la isoenzima S de la amilasa en suero
   b) Aumenta la lipasa en orina
   c) Persiste la amilasa en sangre elevada durante mucho tiempo
   d) Todas las anteriores
   e) Ninguna de las anteriores
9. En la patogenia de la pancreatitis inducida por alcohol se ha implicado:
   a) Un aumento en la concentración de calcio
   b) Una activación de las células estrelladas
   c) Una potenciación de los efectos de la colecistocinina
   d) Un defecto en la producción de claudina
   e) Todas las anteriores
10. No es característico de la pancreatitis crónica:
   a) Diabetes mellitus
   b) Anemia ferropénica
   c) Pérdida de peso
   d) Colestasis extrahepática
   e) Dolor

Respuestas

1. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: los componentes principales de los cálculos negros son la bilirrubina no conjugada y el calcio. Los dos elementos clave en la formación de estos cálculos son el aumento en la eliminación biliar de bilirrubina conjugada y su desconjugación en la vía biliar. Por ello, aparecen

cálculos negros en la hemólisis patológica en la enfermedad de Gilbert y en las personas con elevado consumo de alcohol, ya que en estas circunstancias aumenta notablemente la eliminación biliar de bilirrubina no conjugada.

2. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: la disminución del vaciamiento y la contracción de la vesícula biliar tiene lugar de forma transitoria durante el ayuno y de forma prolongada cuando se altera la inervación (lesiones de la médula espinal, neuropatías), disminuye su estímulo (p. ej., nutrición parenteral) o se encuentran aumentadas las hormonas que disminuyen la contractilidad (progesterona en el embarazo, somatostatina exógena o liberada por tumores).

3. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: la catepsina B estimula la conversión de tripsinógeno en tripsina que, a su vez, activa el resto de las proenzimas pancreáticas.

4. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: en los conductillos biliares la bilis es isoosmótica y se producen la reabsorción activa de glucosa y la hidrólisis de glutatión por la GGT. Ambos hechos previenen el crecimiento bacteriano al limitar los sustratos. Además, se produce la secreción de bicarbonato (por lo que es ligeramente alcalina) y de IgA.

5. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: la presencia de una vesícula biliar palpable puede corresponder a tres circunstancias diferentes: 1) la acumulación de contenido líquido en la vesícula con el conducto cístico obstruido (p. ej., bilis en el hidrocolecisto o pus en el piocolecisto); 2) la dilatación de la vesícula por obstrucción baja de la vía biliar (habitualmente, maligna), denominada signo de Courvoisier-Terrier, y 3) los tumores de la propia vesícula biliar, en cuyo caso la palpación demuestra una masa dura.

6. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: entre los factores que influyen en el aumento de la eliminación biliar de colesterol están la edad (por descenso de la actividad de la 7α- hidroxilasa); los estrógenos (exógenos o endógenos), que incrementan directamente la eliminación de colesterol e inhiben la de sales biliares; la

obesidad, asociada a un incremento en la síntesis hepática de colesterol (por elevada actividad de la enzima hidroximetilglutaril-CoA [HMG-CoA] reductasa); la diabetes mellitus, en la que la resistencia a la insulina estimula la liberación de colesterol a través de los sistemas ABCG5/ABCG8, y algunas hiperlipidemias.

7. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: las formas agudas de inflamación de la vía biliar cursan con las manifestaciones propias de este mecanismo patogénico (p. ej., fiebre, aumento de los reactantes de fase aguda) y dolor abdominal. En la colecistitis, la elevación térmica es leve y no aparecen manifestaciones colestásicas (ictericia, coluria, acolia), a diferencia de la colangitis.

8. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: la amilasa es la prueba más empleada, pues aumenta rápidamente en la sangre tras la destrucción celular y a continuación es eliminada por la orina (vida media de 10 h). Por ello, su medida en sangre y orina indica habitualmente destrucción del páncreas exocrino. No obstante, también puede proceder de otros órganos (principalmente las glándulas salivales). La medida de la lipasa, sobre todo de forma conjunta con la amilasa, tiene interés porque la secreción de esta enzima por las glándulas salivales es menor, se eleva de forma más precoz que la amilasa, se reabsorbe en el riñón y su elevación persiste en el suero durante más tiempo que la amilasa.

9. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: los principales factores etiológicos responsables de la inflamación pancreática inducida por alcohol son la potenciación de la acción de la colecistocinina, el aumento de la concentración de calcio, la activación de las células estrelladas y las alteraciones genéticas.

10. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: en la pancreatitis crónica es característica la anemia megaloblástica ocasionada por la ausencia de factor R, que conduce a una malabsorción de vitamina B_{12}.

PARTE 6

Fisiopatología y Patogenia General del Riñón y las Vías Urinarias

Capítulo 45: Recuerdo anatómico y fisiológico del riñón
Capítulo 46: Exploración del riñón. Estudio de la orina
Capítulo 47: Manifestaciones de la patología renal
Capítulo 48: Síndromes de la patología renal (I)
Capítulo 49: Síndromes de la patología renal (II)
Capítulo 50: Fisiopatología de las vías urinarias

CAPÍTULO 45

Recuerdo anatómico y fisiológico del riñón

Recuerdo anatómico

Los riñones son un par de órganos encapsulados, del tamaño aproximado de un puño, situados en la región retroperitoneal del abdomen, inmediatamente por debajo del diafragma. El borde medial de ambos riñones se encuentra indentado por una cisura (hilio) por la que penetra la arteria renal y salen la vena renal y el uréter (fig. 45-1). Desde un punto de vista estructural, se observan dos zonas: una de aspecto granular localizada en la región subcapsular denominada *corteza* y otra interna denominada *médula.* La médula está formada por varias pirámides, cuyos vértices (papilas renales) desembocan en los cálices renales. En la médula es posible distinguir una zona externa (adyacente a la corteza) y una zona interna. Los cálices confluyen en la pelvis renal, que se continúa con el uréter.

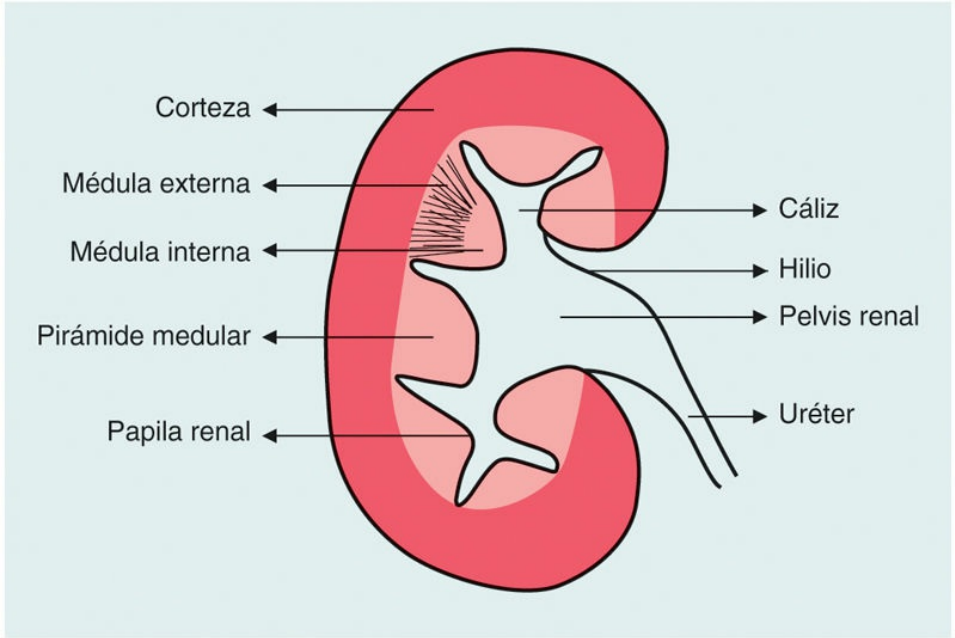


FIGURA 45-1 Estructura macroscópica del riñón.

Desde el punto de vista estructural, el riñón está formado aproximadamente por un millón de nefronas (unidades funcionales del riñón) incluidas en tejido conjuntivo (intersticio). Cada nefrona está formada por dos elementos: el *corpúsculo renal,* o unidad filtradora, y un largo *túbulo* que conduce y modifica la composición del líquido filtrado. Dependiendo de la localización del corpúsculo renal, existen dos tipos de nefronas: corticales superficiales y yuxtamedulares. Las primeras son las encargadas de la formación y modificación de la orina (v. más adelante), mientras que la función de las yuxtamedulares (acoplada a los vasos rectos) es el mantenimiento de un gradiente osmolar de la médula renal.

El *corpúsculo renal* está formado por un ovillo de capilares, situado entre la arteriola aferente y la eferente, denominado glomérulo, y una cavidad hueca denominada cápsula de Bowman, en la que protruye el glomérulo y cuya luz se continúa con la de los túbulos (fig. 45-2). La superficie de filtración glomerular está formada por tres elementos: el endotelio vascular, la membrana basal glomerular y el epitelio de la cápsula de Bowman (fig. 45-3). El endotelio vascular renal es fenestrado, y el límite del tamaño de los poros es de 70-100 nm. La membrana basal glomerular está formada por la fusión de las correspondientes al endotelio y a las células epiteliales. Está compuesta básicamente de colágeno de tipo IV (tipos III, IV y V en el adulto), asociado a otros componentes, como laminina 11 ($\alpha5/\beta2/\gamma1$) y nidógeno (esenciales en la adhesión), y sulfato de heparano (que condiciona una barrera de filtración debido a su carga negativa). Las células epiteliales quedan «flotando» en la cápsula de Bowman y se fijan a la membrana basal glomerular por prolongaciones citoplásmicas denominadas podocitos. El espacio que queda entre los podocitos es ocluido por un diafragma que está formado por varias proteínas específicas, de las cuales la nefrina es la más abundante, mientras que neph 1 y neph 2 están presentes en menor cantidad. La nefrina se une a los podocitos mediante proteínas específicas (p. ej., podocina y proteína asociada a CD2 [CD2AP]). El núcleo del glomérulo se denomina mesangio y está compuesto, además de por la matriz extracelular, por dos tipos de células diferentes: mesangiales, con capacidad contráctil, y macrófagos, con capacidad de fagocitosis.

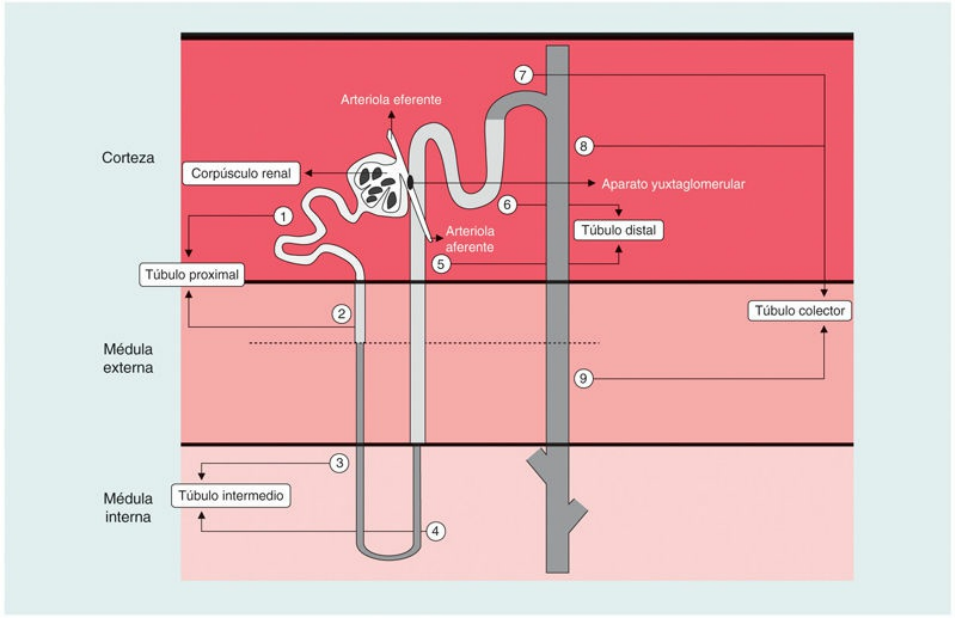


FIGURA 45-2 Estructura de una nefrona. *1*, segmento contorneado del túbulo proximal; *2*, segmento recto del túbulo proximal; *3*, segmento descendente fino del asa de Henle; *4*, segmento ascendente fino del asa de Henle; *5*, segmento ascendente grueso del asa de Henle; *6*, túbulo contorneado distal; *7*, túbulo conector; *8*, túbulo colector cortical; *9*, túbulo colector medular.

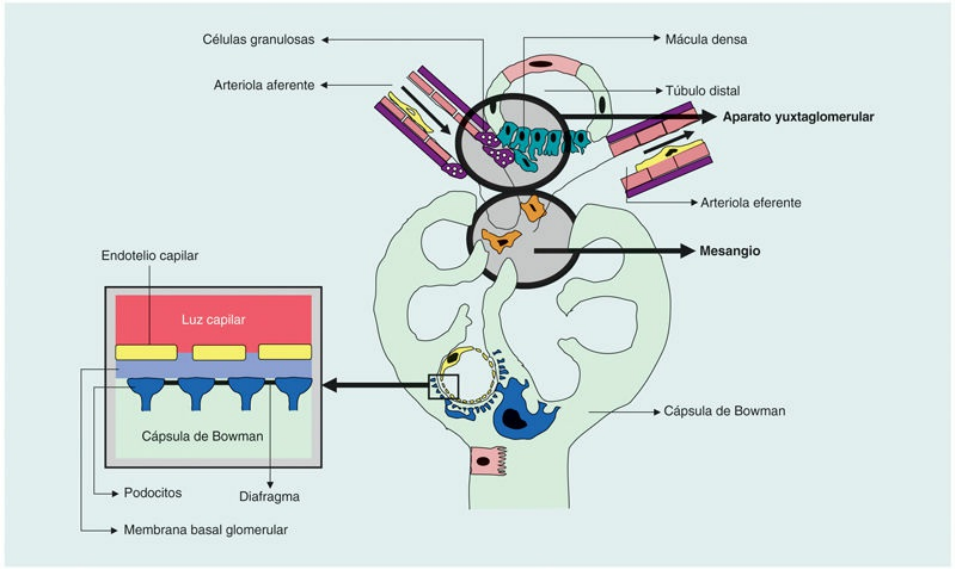


FIGURA 45-3 Estructura del corpúsculo renal.

Los *túbulos renales* se dividen en varios segmentos, con una nomenclatura compleja que depende de consideraciones anatómicas o funcionales. Lógicamente, utilizaremos la clasificación funcional, en la que pueden distinguirse las siguientes partes (v. fig. 45-2): el *túbulo proximal* (que incluye una porción contorneada y una porción recta), el *asa de Henle* o *túbulo intermedio* (que incluye la rama descendente fina y la ascendente fina), el *túbulo distal* (que incluye la porción gruesa ascendente del asa de Henle y el túbulo contorneado distal) y los *tubos colectores* (que incluyen los conectores y los colectores tanto corticales como medulares).

En general, las células de cada segmento presentan características morfológicas y funcionales similares, con dos excepciones: el túbulo proximal (que posee tres tipos celulares, S1, S2 y S3, con algunas diferencias funcionales) y los tubos contorneado distal y colectores (formados por células principales y células intercalares de dos tipos [A y B], que desempeñan funciones muy diferentes) (v. fig. e45-1).

En el límite entre la porción gruesa ascendente del asa de Henle y el túbulo contorneado distal se localiza la mácula densa, uno de los componentes del aparato yuxtaglomerular. Este sistema está formado, además de por la mácula densa (componente tubular), por células mesangiales y por células granulosas (células musculares con gránulos de renina, derivadas de la arteria aferente) (v. fig. 45-3).

Las nefronas próximas a la médula poseen la estructura tubular descrita, con largas porciones finas descendentes y ascendentes del asa de Henle. Sin embargo, las nefronas más corticales poseen asas de Henle cortas, sin porción fina ascendente.

Entre las nefronas se distribuyen los *vasos*, englobados en el intersticio. Las arterias renales dan origen, sucesivamente, a las interlobulares, las arciformes y las interlobulillares. De estas últimas surgen las arteriolas aferentes de los glomérulos. Las arteriolas eferentes de los glomérulos corticales se resuelven en capilares peritubulares. Sin embargo, de las arteriolas eferentes de los

glomérulos yuxtamedulares surgen unas ramas que atraviesan la médula renal y dan origen a venas que siguen un trayecto paralelo; estas arterias y venas son los vasos rectos.

El *intersticio* está formado por células, principalmente, fibroblastos encargados de la síntesis de la matriz extracelular y células productoras de eritropoyetina.

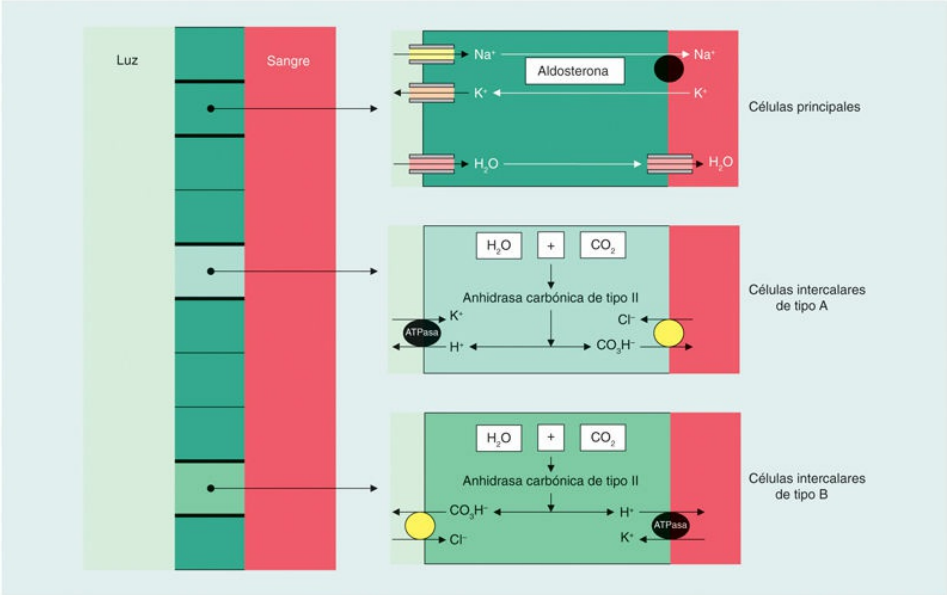


FIGURA E45-1 Tipos de células en el túbulo distal y en el túbulo colector.

Recuerdo fisiológico

El riñón desempeña tres grupos de funciones principales: formación y modificación de la orina, endocrinas y metabólicas. Para que estas funciones se desarrollen de forma adecuada, es preciso un riguroso control de la circulación renal.

Formación de la orina

La formación de la orina por el riñón es un proceso complejo, que contribuye a mantener constante el medio interno y permite la excreción tanto de productos del metabolismo como de otras sustancias extrañas. En este proceso intervienen de forma secuencial dos tipos de mecanismos: la *filtración glomerular,* responsable de la formación de la «orina primaria», y la *modificación tubular* de su composición mediante absorción y secreción.

Filtración glomerular

La sangre que circula por los capilares de los glomérulos es filtrada a través de la membrana o pared que separa su luz de la de la cápsula de Bowman (cuya estructura ya ha sido descrita). La fracción filtrada (es decir, el porcentaje de líquido hemático que atraviesa la membrana filtrante) supone, en condiciones normales, un 20%.

La naturaleza de la «orina primaria» es un ultrafiltrado del plasma. De esta forma, los pequeños solutos (p. ej., iones, urea) atraviesan libremente la barrera glomerular. Sin embargo, las macromoléculas tienen limitada su filtración por tres factores: el peso molecular, la estructura y la carga eléctrica. Así, por ejemplo, moléculas como la inulina (peso molecular: 5.200) atraviesan libremente; la mioglobina (17.000) tiene limitaciones para la filtración, mientras que la albúmina (69.000) solamente atraviesa la barrera glomerular en una pequeña proporción. Además, no solo es importante el peso, sino también la morfología de la molécula, ya que el límite del poro es de 42 nm. Otro aspecto esencial es la carga eléctrica de la molécula. Teniendo en cuenta que las superficies glomerulares son electronegativas, los aniones de gran tamaño tienen limitada la filtración, mientras que los cationes las atraviesan con más facilidad.

La tasa de filtración glomerular, como en cualquier sistema capilar, depende de varios factores que se expresan en la siguiente fórmula, basada en la ecuación de Starling:

$$\text{Tasa de filtración glomerular} = Kf[(P_{CG} - P_{CB}) - (\pi_{CG} - \pi_{CB})]$$

El *coeficiente de filtración (Kf)* depende de la permeabilidad de la membrana glomerular y de la superficie de filtración. Esta magnitud se modifica en diferentes enfermedades glomerulares (alterándose la permeabilidad) y por la acción de agentes químicos (p. ej., angiotensina II o vasopresina [ADH]) que, al inducir una contracción de las células mesangiales, reducen la superficie de absorción.

La *presión hidrostática de los capilares glomerulares* (P_{CG}) en condiciones normales es de 60 mmHg. Esta magnitud depende de tres factores: la presión arterial sistémica, la resistencia de la arteriola aferente y la resistencia de la arteriola eferente. Con las matizaciones que indicaremos más adelante, un aumento de la presión arterial o un aumento de la resistencia de la arteriola eferente se asociarán a un incremento de la presión hidrostática de los capilares glomerulares, mientras que un incremento de la resistencia de la arteriola aferente condicionará una disminución de aquella (fig. 45-4).

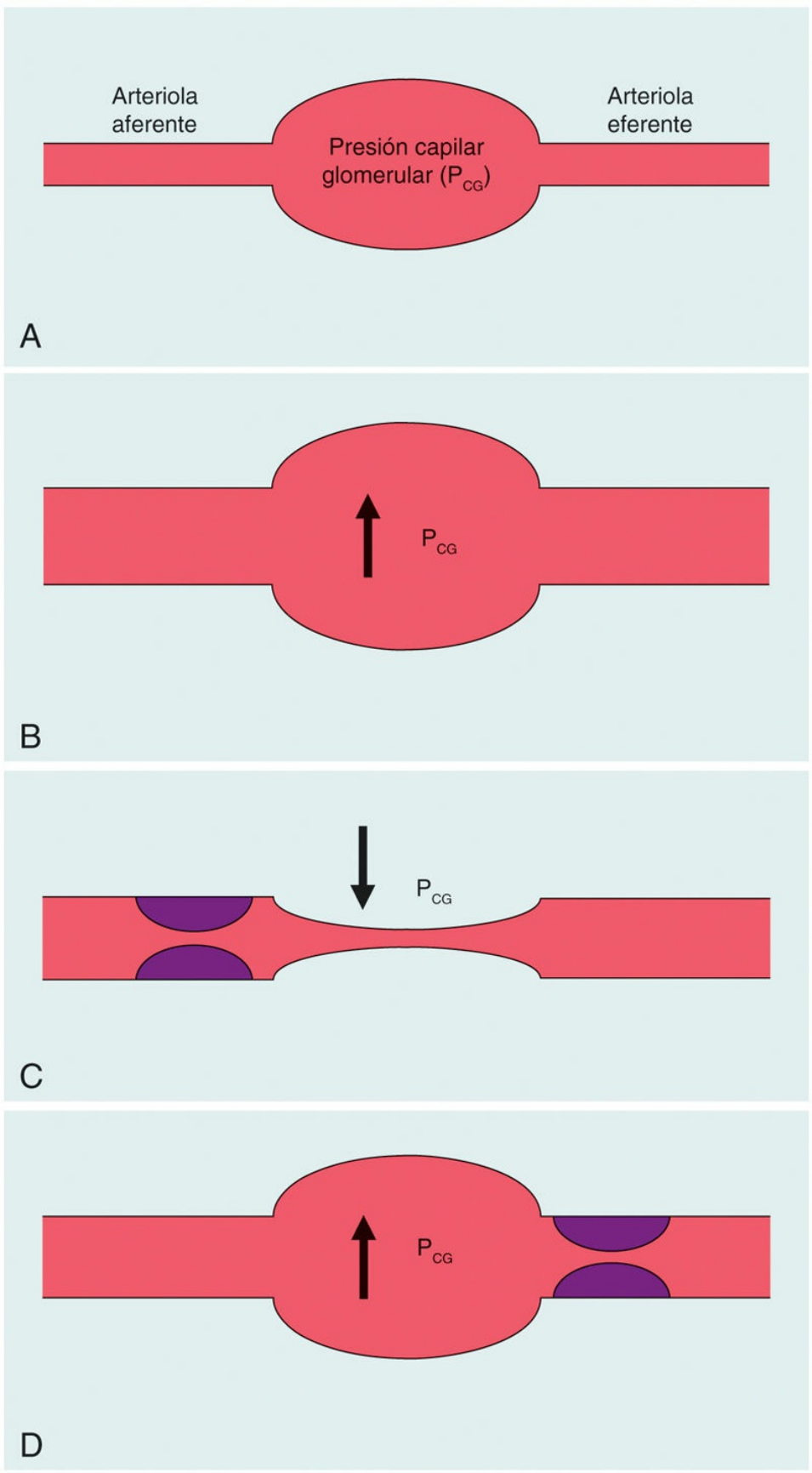


FIGURA 45-4 Modificación de la presión hidrostática glomerular. **A.** Situación normal. **B.** Aumento de la presión arterial. **C.** Aumento de la resistencia arteriolar aferente. **D.** Aumento de la resistencia arteriolar eferente.

La *presión hidrostática de la cápsula de Bowman* (P_{CB}) en condiciones normales es de aproximadamente 15 mmHg. Esta magnitud se incrementa, como es lógico, en presencia de obstrucción del tracto urinario (v. cap. 50).

En condiciones normales, la *presión oncótica* de la cápsula de Bowman es cero, mientras que la presión oncótica capilar va aumentando desde la arteriola aferente (21 mmHg) hasta la arteriola eferente (33 mmHg). Esta magnitud disminuye en las situaciones de hipoalbuminemia y también en presencia de un flujo renal alto que, al facilitar la eliminación de los solutos, previene el incremento en la presión oncótica a lo largo de la superficie de los capilares glomerulares.

El filtrado glomerular se mantiene constante dentro de ciertos límites por la autorregulación (v. más adelante) y es de 120 mL/min en el hombre y de 100 mL/min en la mujer.

Modificaciones tubulares de la orina «primaria»

Teniendo en cuenta que la orina primaria supone entre 150 y 180 L/día y que la cantidad eliminada es de 0,5 a 1,5 L, es fácil comprender que la mayor parte del componente filtrado debe ser reabsorbido. Revisaremos brevemente el manejo de las principales sustancias por los diferentes segmentos tubulares.

Manejo tubular del sodio. La reabsorción de sodio es el gran motor de la del resto de las sustancias filtradas. La *magnitud de reabsorción* en los diferentes segmentos tubulares es diferente, así como los *mecanismos* por los que se produce (fig. 45-5).

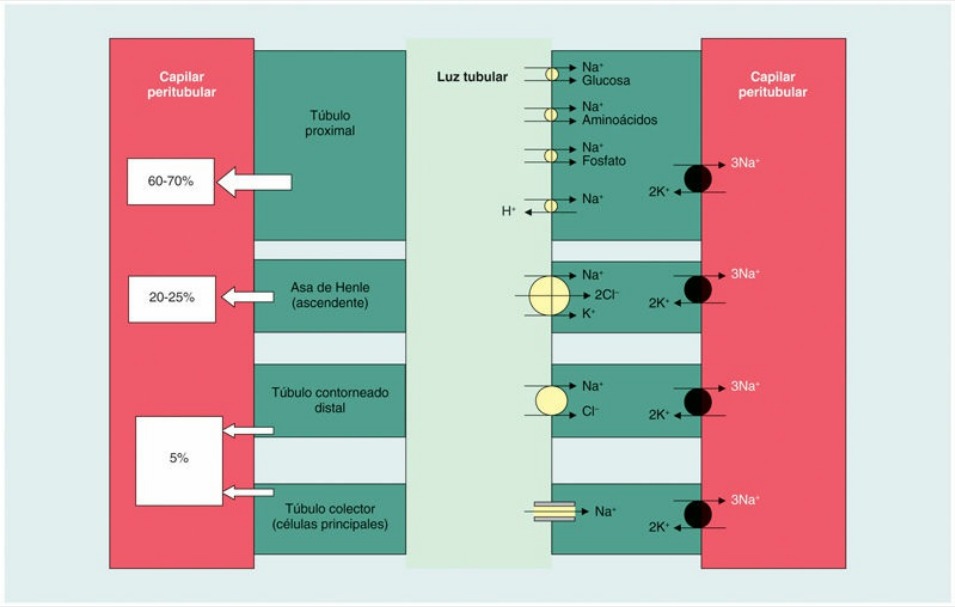


FIGURA 45-5 Reabsorción tubular de sodio.

En el *túbulo proximal* se reabsorbe entre el 60 y el 70% del sodio filtrado

mediante dos tipos de mecanismos: cotransporte con glucosa, aminoácidos y fosfato, y contratransporte con protones, de los cuales este último es el sistema más importante. En la porción final de este segmento también se produce una reabsorción pasiva a través del espacio paracelular ligado a la reabsorción de cloro (v. más adelante).

En el *asa de Henle* se reabsorbe aproximadamente el 20-25% del sodio filtrado. No existe absorción neta de sodio en la porción descendente, mientras que en la porción ascendente (principalmente en el segmento grueso) se realiza mediante el cotransportador Na^+-K^+-$2Cl^-$.

En el túbulo contorneado distal y el túbulo colector se reabsorbe el resto del sodio filtrado, excepto un 0,5% que es eliminado. En el *túbulo contorneado distal,* el mecanismo de absorción de sodio está mediado por un cotransportador Na^+-Cl^-. Finalmente, en los *túbulos colectores,* la reabsorción de sodio tiene lugar a través de los canales apicales del sodio (ENaC) presentes en las células principales.

La energía precisa para la reabsorción de sodio en todos los segmentos tubulares es proporcionada por la bomba Na^+-K^+-ATPasa, presente en la región basolateral de la célula tubular, que expulsa tres átomos de sodio hacia el intersticio e introduce en la célula dos átomos de potasio, generando de esta forma un gradiente osmótico y eléctrico con la luz tubular. La absorción de sodio tiene lugar tanto por vía transcelular como a través de las uniones estrechas.

El *control de la eliminación renal* de sodio depende fundamentalmente de la volemia, de tal forma que, si esta aumenta, se elimina una mayor cantidad de sodio, mientras que en la situación contraria disminuye la excreción de este catión. Clásicamente, se han descrito tres «factores» que regulan la eliminación de sodio:

1. **Tasa de filtración glomerular** (primer factor). Influye sobre la reabsorción de sodio mediante el denominado balance tubuloglomerular (no debe confundirse con la retroalimentación tubuloglomerular, que describiremos al final de este capítulo). Este balance implica que, a medida que aumenta la filtración glomerular, se incrementa la reabsorción de sodio en el túbulo proximal. Los mecanismos por los que se establece este balance son de dos tipos (fig. 45-6). Por un lado, al aumentar la filtración glomerular, se incrementa la concentración de proteínas en la arteriola eferente y, por lo tanto, en los capilares peritubulares. Este aumento de la presión oncótica promueve la reabsorción de agua y sodio hacia los capilares. Por otro lado, el aumento de la cantidad de solutos filtrados (glucosa, fosfato, aminoácidos) incrementa la reabsorción de sodio acoplada a estos compuestos.
2. **Aldosterona** (segundo factor por orden cronológico de identificación). Promueve la reabsorción de sodio en el túbulo distal (v. más adelante).

3. «**Tercer factor».** Incluye el resto de las influencias sobre la eliminación renal de sodio. Las principales son: *a)* los péptidos natriuréticos (v. cap. 25); *b)* la influencia del sistema simpático que estimula directamente la reabsorción de sodio (además de su efecto sobre la secreción de renina y sobre las arteriolas); *c)* el efecto directo de la angiotensina II, que incrementa directamente la reabsorción tubular de sodio (además de su efecto sobre la producción de aldosterona y sobre los vasos renales) y la vasoconstricción de la arteria *eferente,* por lo que aumenta la filtración glomerular; *d)* hormonas clásicas, como el cortisol, la hormona del crecimiento (GH), los estrógenos y la insulina, que incrementan la reabsorción de sodio, o, por el contrario, otras que la disminuyen, como el glucagón, la progesterona o la hormona paratiroidea (PTH), y *e)* prostaglandinas, cininas y dopamina, que inhiben la reabsorción de sodio por sus efectos vasodilatadores y/o por actuación directa sobre los túbulos.

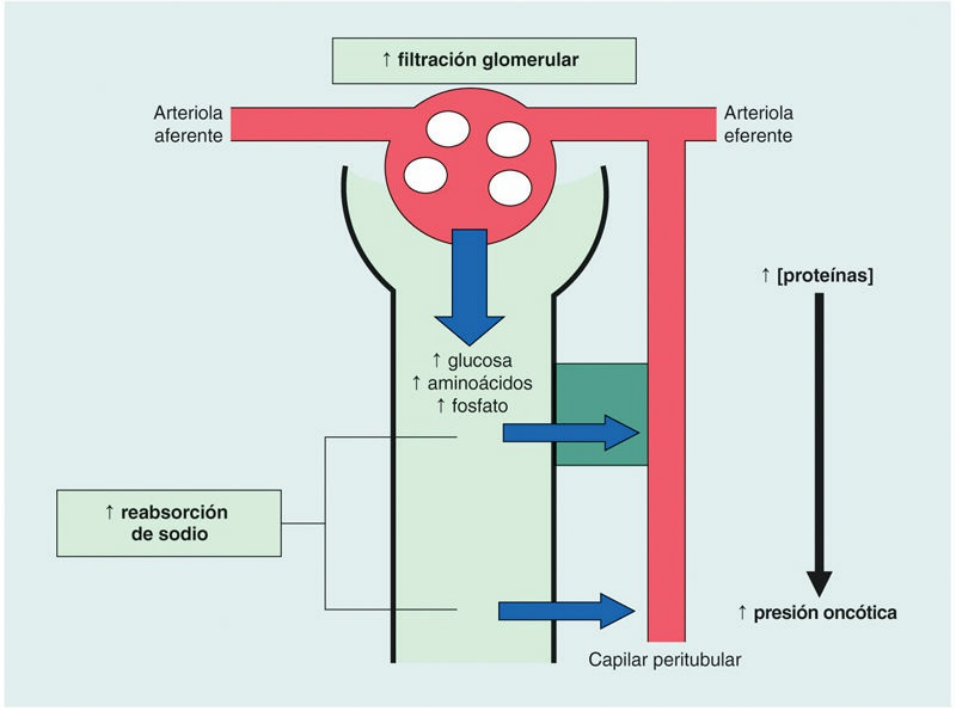


FIGURA 45-6 Balance tubuloglomerular.

Manejo tubular del cloro. La reabsorción tubular de cloro es un fenómeno ligado a la reabsorción de sodio, siendo la fuerza responsable de este proceso el gradiente de concentración o la diferencia de potencial eléctrico entre la luz tubular y la célula tubular, dependiendo de los diferentes segmentos. En el *túbulo proximal,* particularmente en las porciones iniciales, se reabsorbe una gran cantidad de sodio acoplado al transporte de otras moléculas (glucosa, aminoácidos y fosfato) y de agua. Por ello, en segmentos posteriores aumenta la concentración luminal de cloro, que es reabsorbido a través de los espacios paracelulares. Esta absorción de cloro condiciona un gradiente eléctrico que

favorece de forma secundaria la reabsorción pasiva de sodio. En el *asa de Henle,* la reabsorción de cloro se produce a través del cotransportador Na^+-K^+-$2Cl^-$. En el *túbulo contorneado distal,* la reabsorción de cloro tiene lugar asociada a sodio (cotransportador Na^+-Cl^-). En los *túbulos colectores,* la reabsorción de cloro se debe a dos fenómenos: el gradiente eléctrico motivado por la reabsorción de sodio a través de canales y el contratransporte con bicarbonato en las células intercalares de tipo B.

Manejo tubular del agua. En el *túbulo proximal,* la reabsorción de agua acompaña a la del sodio (y otros solutos), por lo que la osmolalidad al final del tubo proximal es similar a la del inicio. La *porción descendente del asa de Henle* permite la absorción de agua, pero es impermeable al sodio y al cloro. Por ello, a medida que el líquido alcanza las regiones profundas de la médula, aumenta su osmolalidad. En estas regiones, el agua difunde desde la célula tubular a la sangre a través de los canales del agua denominados acuaporina 1. En la *porción ascendente del asa de Henle* y en el *túbulo contorneado distal* sucede la situación contraria, de tal forma que se reabsorben sodio y cloro en ausencia de agua, por lo que el líquido tubular es cada vez más hipoosmolar.

En el *túbulo colector* tiene lugar el control fundamental de la eliminación de agua (función estenúrica), de acuerdo con las necesidades del organismo. Para que se ejerza este control, son precisos tres factores (fig. 45-7):

1. **Llegada al túbulo colector de un líquido hipoosmótico.**
2. **Hiperosmolalidad del intersticio medular.** Esta situación se produce por la diferente permeabilidad de la porción descendente y la ascendente del asa de Henle, que establece un sistema activo de contracorriente por el que aumenta de forma progresiva la osmolalidad del intersticio. Para que se mantenga esta situación es preciso que el flujo a través de los vasos rectos sea lento, evitando el «lavado» del intersticio y la desaparición del gradiente osmótico (intercambio en contracorriente).
3. **Permeabilidad del epitelio tubular al agua.** Depende de la acción de la ADH sobre la célula tubular. Esta hormona es producida por el hipotálamo y se almacena en el lóbulo posterior de la hipófisis (v. caps. 47 y 57). Los principales factores que estimulan su liberación son el aumento de la osmolaridad plasmática y el descenso de la volemia. La vida media de la ADH es breve (15-20 min) y sus acciones se ejercen sobre tres tipos de receptores diferentes: V_1, V_2 y V_3. En el riñón, las acciones de la ADH se ejercen sobre varios sistemas diferentes. La acción fundamental está mediada por los receptores V_2 de las células principales de los túbulos colectores. Tras la interacción con el receptor, se estimula la enzima adenilato ciclasa, aumentando la concentración intracelular de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), lo que promueve que proteínas formadoras de canales del

agua (acuaporina 2) sean movilizadas a la superficie luminal y se fusionen con la membrana plasmática. En estas condiciones, el agua puede fluir desde la luz tubular hasta la célula y, desde ella, hasta la circulación sistémica a través de las acuaporinas 3 y 4. De esta forma, cuando la concentración de ADH es baja, el líquido hipotónico que procede del túbulo contorneado distal atraviesa el túbulo colector sin modificaciones y, por lo tanto, la orina es diluida (40 mOsm/kg). Por el contrario, en presencia de altas concentraciones de ADH, se reabsorbe gran cantidad de agua, aumentando la concentración de la orina (1.200 mOsm/kg). Otras acciones renales de la ADH son la estimulación directa de la reabsorción de sodio en el túbulo colector (mediada por receptores V_2) y la estimulación de la producción de prostaglandinas (PGE_2, PGI_2) por un gran número de células renales (p. ej., tubulares, intersticiales, mesangiales), mediada por receptores V_1. El aumento de las prostaglandinas controla los efectos vasoconstrictores de la ADH, particularmente sobre el glomérulo.

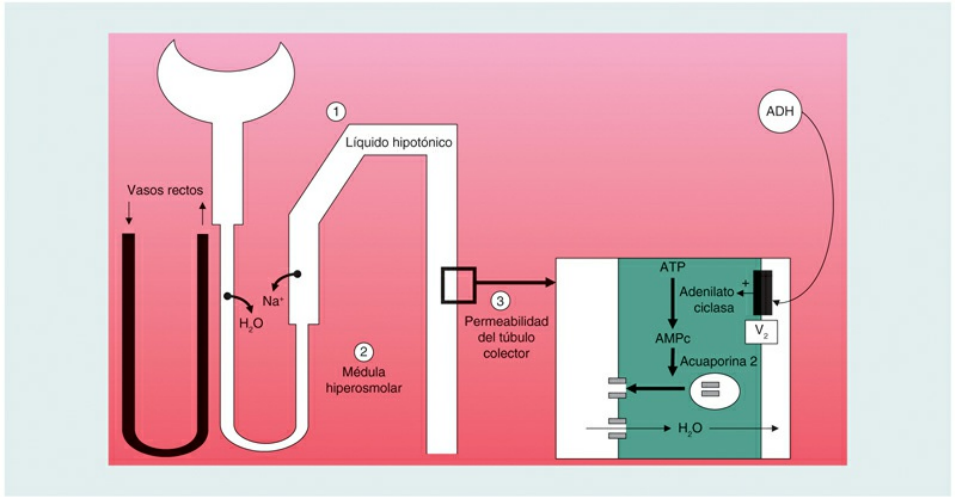


FIGURA 45-7 Factores que modifican la excreción renal de agua.

Manejo tubular del potasio. En general, se asume que todo el potasio plasmático es filtrado por el glomérulo. En el *túbulo contorneado proximal*, se produce la reabsorción de un 50% del potasio filtrado por un mecanismo pasivo creado por la reabsorción de agua y sodio por vía transcelular. En la *porción recta del túbulo proximal* y en la *porción descendente del asa de Henle* tiene lugar una secreción de potasio procedente del intersticio que es reabsorbido en el túbulo colector medular. En la *porción ascendente gruesa del asa de Henle* se reabsorbe el 40% del potasio filtrado, además del secretado en los segmentos precedentes, por un mecanismo activo, mediado por el ya mencionado cotransportador Na^+-K^+-$2Cl^-$. Por ello, menos del 10% del potasio filtrado accede a porciones distales (*túbulo distal* y *túbulo colector cortical*). En esta región de la nefrona pueden producirse tanto la secreción de potasio por las

células principales como la reabsorción de este catión por las células intercalares. Los dos tipos de canales del potasio tubulares principales son ROMK *(renal outer medulla K^+)* y BK *(big K^+).* Los principales factores que actúan sobre el manejo del túbulo colector cortical del potasio son los siguientes:

- **Aporte de potasio con la ingesta** (v. fig. e45-2). En condiciones de depleción de potasio, los ROMK quedan secuestrados en las vesículas intracelulares y los receptores BK están cerrados. En condiciones normales, los ROMK se expresan en membrana y permiten la secreción de potasio, aunque los BK están cerrados. El aumento en la dieta conlleva un aumento de la concentración sérica y un aumento de captación por las células tubulares, incrementándose el gradiente de concentración con la luz tubular y, por lo tanto, facilitando la secreción a través de ambos canales.
- **Aldosterona.** Promueve la eliminación por dos mecanismos asociados: el aumento del número de bombas Na^+-K^+-ATPasa en la región basolateral de la membrana de las células tubulares, lo que supone enriquecerlas del ion, y la apertura de canales del potasio ROMK en la membrana luminal para facilitar el paso a la luz tubular.
- **Angiotensina II.** Es un inhibidor de la secreción de potasio que disminuye la actividad de los canales ROMK en las células principales del túbulo. Debe señalarse que los efectos contrapuestos de aldosterona y angiotensina II permiten una regulación diferencial de la excreción de sodio y potasio.
- **Magnitud del flujo por los túbulos distales.** El aumento de la velocidad del líquido a través de esta región promueve la secreción de potasio por la sencilla razón de que el flujo alto arrastra al ion y, por lo tanto, incrementa el gradiente de concentración entre las células y la luz tubular. La disminución del flujo tiene el efecto contrario.

En este segmento de la nefrona se producen también las modificaciones del balance del potasio en respuesta a *modificaciones del equilibrio ácido-base,* particularmente de la alcalosis. Desde el punto de vista teleológico, se interpreta que durante la acidosis existe una salida de K^+ de las células en intercambio con los H^+, mientras que en la alcalosis sucede lo contrario. El aumento de potasio intracelular, como hemos mencionado previamente, incrementa su secreción en el túbulo colector cortical.

Manejo de hidrogeniones y bicarbonato. El riñón desempeña un papel fundamental en el metabolismo ácido-base. Por un lado, es responsable de la conservación del bicarbonato plasmático; de esta forma se mantiene uno de los principales sistemas amortiguadores (v. cap. 69). Además, el riñón es esencial en la eliminación de los ácidos no volátiles al generar bicarbonato «fresco» diariamente. La eliminación de ácido por la orina tiene lugar de

forma que no se lesionen las estructuras del aparato urinario.

La *reabsorción de bicarbonato* se produce en el túbulo proximal y en la porción gruesa ascendente del asa de Henle (fig. 45-8). El proceso inicial consiste en la secreción de protones hacia la luz tubular a través de dos sistemas: el contratransportador Na^+-H^+ y la bomba H^+-ATPasa. El primer sistema es responsable aproximadamente de los dos tercios de la eliminación de protones hacia la luz, y el tercio restante es responsabilidad de las bombas H^+-ATPasa y H^+-K^+-ATPasa. Los protones presentes en la luz se combinan con el bicarbonato filtrado para formar ácido carbónico que, facilitado por la anhidrasa carbónica de la membrana plasmática (anhidrasa carbónica de tipo IV), se disocia en CO_2 y agua. El CO_2 difunde hacia la célula tubular y se combina con agua para formar ácido carbónico (fenómeno mediado por la anhidrasa carbónica celular, o tipo II), que se disocia, por último, en una molécula de bicarbonato y un protón. El protón es vertido a la luz tubular y el bicarbonato es transportado al intersticio por un cotransportador Na^+/HCO_3^-. De esta forma, el efecto neto es la reabsorción de sodio y bicarbonato de la luz tubular.

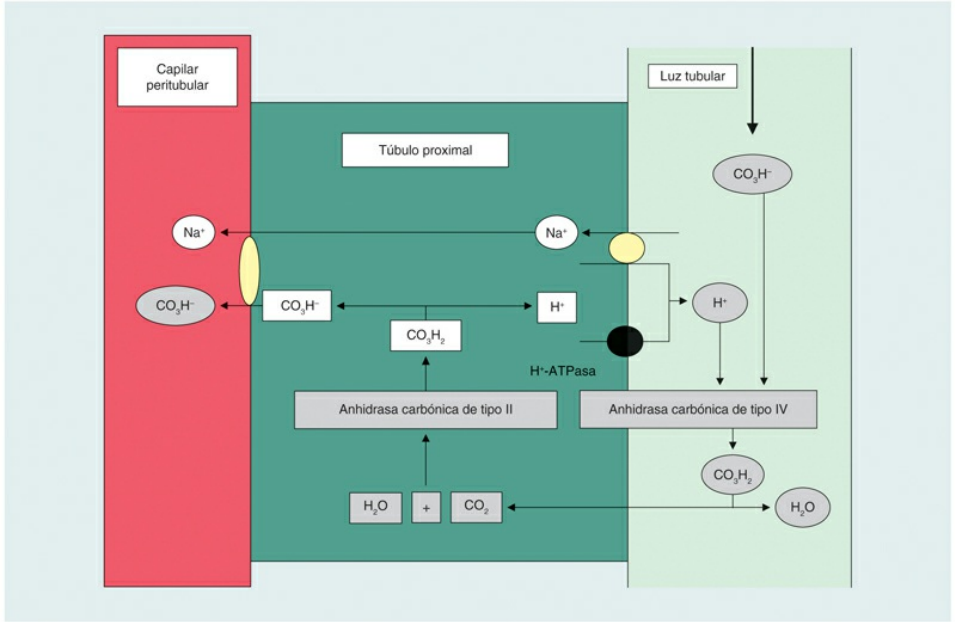


FIGURA 45-8 Reabsorción de bicarbonato en el túbulo proximal.

La *generación de bicarbonato fresco,* necesario para neutralizar los ácidos no volátiles, tiene lugar en las células intercalares del túbulo colector. Este proceso presenta algunas diferencias con el manejo proximal, ya que: *a)* la secreción de protones hacia la luz está mediada por bombas activas en la membrana luminal (H^+-ATPasa y H^+-K^+-ATPasa); *b)* las células que segregan H^+ en el túbulo colector no transportan Na^+, y *c)* la salida de bicarbonato hacia la sangre se produce a través del contratransportador Cl^-/HCO_3^-. Una vez en la luz tubular, los H^+ son eliminados por dos tipos de sistemas

diferentes: la unión a ácidos débiles con capacidad amortiguadora (acidez titulable) y en forma de amonio:

- La *eliminación de protones unidos a ácidos débiles* se debe a la presencia de amortiguadores en la luz tubular. El principal sistema amortiguador es el constituido por los fosfatos ($HPO_4^{2-}/H_2PO_4^-$) que presenta un pK_a de 6,8 (dato importante, pues la máxima capacidad amortiguadora tiene lugar ±1 unidad de pH en torno al pK_a). Una menor capacidad amortiguadora es ejercida por la creatinina (pK_a de 4,97) o el ácido úrico (pK_a de 5,75) en condiciones normales y por los cuerpos cetónicos (β-hidroxibutírico, pK_a de 4,8) en situaciones patológicas. Es evidente que la capacidad amortiguadora dependerá de la cantidad presente en la luz y, por lo tanto, de la diferencia entre la cantidad filtrada y la reabsorbida previamente. De forma global, la cantidad de ácido eliminada por estos sistemas se conoce como acidez titulable, ya que puede conocerse por la cantidad de hidróxido sódico necesaria para llevar a la orina a un pH de 7,4.
- La segunda forma de eliminar hidrogeniones consiste en la unión con amoníaco (NH_3), lo que da lugar a la *formación de amonio* (NH_4^+) (fig. 45-9). Un aspecto muy importante de este sistema es la diferente solubilidad de ambos compuestos: el amoníaco difunde libremente y el amonio es insoluble en lípidos. El proceso inicial en este sistema es la generación de amonio en las células tubulares proximales a partir del aminoácido glutamina. La acción secuencial de las enzimas glutaminasa y glutamato deshidrogenasa da lugar a una molécula de amonio y dos de bicarbonato. El amonio es eliminado a la luz tubular a través del contratransportador Na^+-H^+, mientras que el bicarbonato pasa a la circulación general por el cotransportador Na^+-HCO_3^-. Una gran parte del amonio presente en la luz tubular es reabsorbido en la porción gruesa ascendente del asa de Henle a través del cotransportador Na^+-K^+-$2Cl^-$ en sustitución del potasio. En el interior de las células de esa región, el amonio se disocia en H^+ (que es vertido a la luz reabsorbido en intercambio con sodio) y amoníaco, que difunde al intersticio. En el intersticio el amonio «atrapa» los protones formando de nuevo amoníaco. En las células del tubo colector, el amonio penetra en la luz tubular en intercambio con el sodio y se disocia a amoníaco (que pasa a la luz libremente) y a protones (que se eliminan por intercambio con potasio). En la luz tubular se vuelve a sintetizar amonio, que es finalmente eliminado en la orina. Tiene interés señalar que, aunque la cantidad es la misma, los protones eliminados no son los mismos que los que corresponden a la generación de bicarbonato fresco. Teniendo en cuenta que el pK_a de este sistema es de 9, el contenido en ácido no es medido al titular la orina.

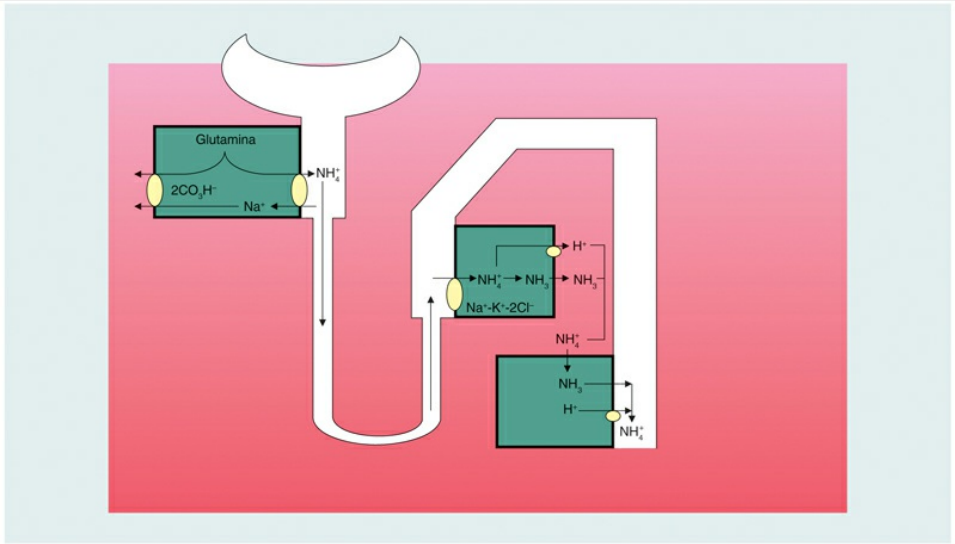


FIGURA 45-9 Eliminación de H^+ en forma de amonio.

La regulación de la eliminación de ácido por el riñón depende de tres factores fundamentales:

1. **Equilibrio ácido-base.** La acidosis estimula la eliminación de ácido mediante tres mecanismos: *a)* aumenta la eliminación de protones hacia la luz; *b)* disminuye la reabsorción de fosfato (aumentando la cantidad de amortiguadores en la luz), y *c)* estimula directamente la amoniogénesis a partir de glutamina. En la alcalosis tienen lugar los fenómenos contrarios.
2. **Potasemia.** La hiperpotasemia es inhibidora, también por dos motivos: *a)* porque, al inducir un intercambio de potasio e hidrogeniones entre el espacio extracelular y las células tubulares, estas ganan potasio y pierden hidrogeniones, lo cual condiciona una reducción del gradiente de concentración de hidrogeniones entre las células y la luz y, por lo tanto, disminuye su eliminación, y *b)* porque inhibe la amoniogénesis. La hipopotasemia, por el contrario, es activadora de ambos procesos.
3. **Aldosterona.** Es estimulante de la eliminación de ácido porque, por una parte, promueve la eliminación de hidrogeniones a la luz tubular y, por otra, activa la amoniogénesis.

Manejo tubular de la urea. La urea es sintetizada en los hepatocitos y difunde fácilmente a través de las membranas, aunque en algunas células requiere transportadores específicos (UT-A y UT-B). Por ello, casi la totalidad de la urea plasmática es filtrada en los glomérulos. A lo largo del *túbulo proximal* la concentración aumenta, ya que se produce la reabsorción de agua, por lo que se establece un gradiente entre el túbulo y el capilar peritubular que lleva a la absorción pasiva del 50% de la urea filtrada. En la *porción recta del túbulo proximal* y en las *porciones finas del asa de Henle,* se produce la entrada de urea procedente del intersticio, de tal forma que, al inicio de la porción gruesa del asa de Henle, la cantidad de urea es similar a la filtrada.

En la *porción gruesa del asa de Henle,* el *túbulo contorneado distal* y el *túbulo colector cortical,* no se modifica la cantidad de urea. En el *túbulo colector medular,* se reabsorbe entre el 40 y el 60% de la urea mediante UT-B y se elimina la restante. La urea reabsorbida en esta porción accede al intersticio y desde ahí hacia las porciones proximales y hacia los vasos rectos, con lo que se ayuda al mantenimiento de la hiperosmolaridad medular. Por ello, existe una *recirculación* de la urea entre el túbulo colector medular y el asa de Henle, y se excreta entre el 40 y el 60% de la urea filtrada, atendiendo a la reabsorción de agua y sodio.

Manejo tubular de aminoácidos, péptidos y proteínas. Los aminoácidos y péptidos de pequeño tamaño son filtrados libremente por el glomérulo y reabsorbidos por las células del túbulo proximal hasta un límite. La reabsorción de aminoácidos está acoplada a la reabsorción de sodio, y existen varios tipos de transportadores de las familias SLC3, SLC6 y SLC7 *(solute carriers).* También existen diferentes sistemas transportadores en la membrana basolateral que permiten el regreso de aminoácidos a la circulación sistémica. Los péptidos pequeños (p. ej., angiotensina II) son catabolizados por peptidasas presentes en la membrana luminal, formándose aminoácidos, dipéptidos o tripéptidos, que son reabsorbidos.

Por las características mencionadas, solo una pequeña parte de las proteínas plasmáticas son filtradas en condiciones normales (v. cap. 47). La proteína más abundante es la albúmina, que es captada por las células tubulares proximales por unión a la megalina, presente en la membrana luminal. A continuación, tienen lugar la endocitosis de la molécula y su degradación a aminoácidos. Otras proteínas de peso molecular menor que el de la albúmina (p. ej., GH) siguen el mismo destino.

Manejo tubular de la glucosa. La glucosa se filtra libremente por el glomérulo mediante un proceso activo ligado a la absorción de sodio. Existen dos cotransportadores sodio-glucosa: el *tipo 2 (SGLT-2)* se localiza en las porciones iniciales del túbulo proximal y es el responsable de la mayor parte de la reabsorción de este monosacárido, mientras que el *tipo 1 (SGLT-1)* se localiza en porciones más distales del túbulo proximal (S3) y es el encargado de reabsorber el resto. Desde la célula tubular, la glucosa accede a la sangre gracias a dos sistemas transportadores de glucosa: *GLUT2,* localizado en las primeras porciones del túbulo proximal, y *GLUT1,* localizado a lo largo de todo el túbulo proximal. Existe un límite (Tm o transporte máximo) a partir del cual no se reabsorbe más cantidad, por lo que aparece glucosa en la orina.

Manejo tubular del calcio. Aproximadamente un 55% del calcio plasmático se filtra libremente en el glomérulo del que se reabsorbe en condiciones normales el 98%. La reabsorción del calcio es diferente a lo largo de los segmentos de la nefrona. Así, en el *túbulo proximal* se reabsorbe el 60% del calcio filtrado por vía paracelular mediante un mecanismo pasivo ligado a la reabsorción de sodio. La regulación de esta reabsorción depende principalmente de la volemia. En la *porción gruesa ascendente del asa de Henle,* se reabsorbe un 20-30% del calcio mediante transporte transcelular regulado

por una proteína que detecta la concentración de calcio (*calcium sensor receptor* [CaSR]). Finalmente, el *túbulo contorneado distal* es responsable de la reabsorción del 10% restante. En esta región, la reabsorción es transcelular y requiere unos canales específicos (*transient receptor potential vanilloid 5* [TRPV5]), una proteína transportadora citoplásmica (calbindina) y dos sistemas basolaterales (contratransportador Ca^{2+}/Na^{+} y bomba Ca^{2+}-ATPasa) (v. fig. e45-3). La reabsorción de calcio en el asa de Henle y en el túbulo contorneado distal está regulada por la hormona PTH (v. cap. 62).

Manejo tubular del fosfato. Aproximadamente el 90-95% del fosfato es filtrado en el glomérulo. La mayor parte (90%) del fosfato filtrado se reabsorbe en el *túbulo proximal* mediante un mecanismo dependiente de sodio, mediado por el cotransportador Na-fosfato de tipo 2. La actividad de este sistema está regulada por tres factores: la *cantidad filtrada* (ya que existe un transporte máximo de fosfato), la *actividad PTH* (que inhibe la reabsorción) y el *equilibrio ácido-base.* La acidosis inhibe la reabsorción de fosfato; de esta forma, aumenta la cantidad de amortiguadores para la eliminación de protones en forma de acidez titulable.

Manejo tubular del ácido úrico y otros aniones orgánicos. Existen diferentes sistemas responsables de la eliminación de aniones orgánicos endógenos (p. ej., ácido úrico, cuerpos cetónicos, oxalato, ácido paraaminohipúrico) o exógenos (penicilina, probenecida, salicilatos), denominados genéricamente transportadores de aniones orgánicos (OAT, *organic anion transporters*).

Un aspecto esencial en estos sistemas es la competencia por la excreción, lo que puede tener diversas consecuencias. Así, por ejemplo, la acumulación de cuerpos cetónicos durante el ayuno compite con la excreción de ácido úrico, aumentando la uricemia (v. cap. 66).

Manejo tubular de otros cationes orgánicos. Los cationes orgánicos, tanto endógenos (p. ej., creatinina, catecolaminas, acetilcolina) como exógenos (p. ej., cimetidina, atropina, meperidina), son segregados de forma activa por el túbulo proximal (específicamente por la región S2). El proceso incluye la captación por la membrana basolateral, utilizando el transportador de cationes poliespecífico (OCT-2) y la eliminación por la membrana luminal mediante el transportador MATE-2 *(multidrug and toxin extrusion 2).*

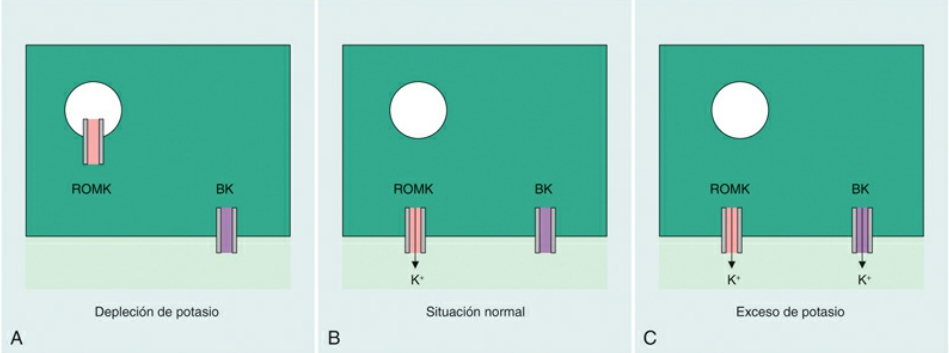


FIGURA E45-2 Expresión de los canales tubulares del potasio. *BK, big potassium; ROMK, renal outer medulla potassium.*

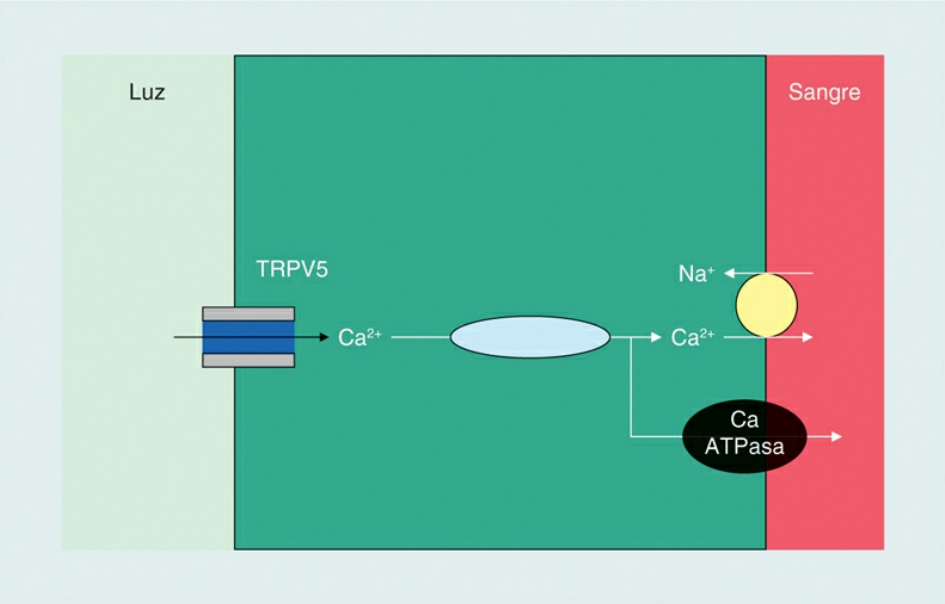


FIGURA E45-3 Reabsorción de calcio en el túbulo distal.

Funciones endocrinas y metabólicas

El riñón segrega renina y eritropoyetina, interviene en el metabolismo de la vitamina D y, como el hígado, es un órgano gluconeogenético.

Producción de renina

La renina es segregada por las células granulosas del aparato yuxtaglomerular en respuesta a varios tipos de estímulos (fig. 45-10). Esta enzima actúa sobre el angiotensinógeno (una proteína plasmática de origen hepático) y lo transforma en angiotensina I. La angiotensina I (un decapéptido), mediante la actuación de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA), es transformada en angiotensina II, el octapéptido activo del sistema.

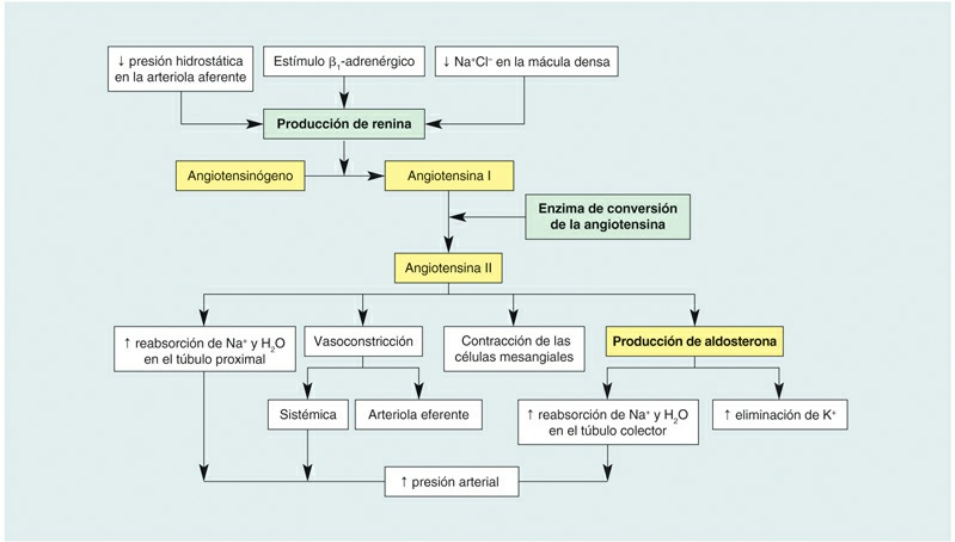


FIGURA 45-10 Sistema renina-angiotensina-aldosterona.

La angiotensina II es un potente agente presor que actúa por dos mecanismos: aumento de reabsorción de agua y sodio, y efecto vasoconstrictor directo. A su vez, la retención de agua y sodio se produce tanto por un efecto directo sobre el túbulo proximal como por estimulación de la liberación de aldosterona por la corteza suprarrenal. Ambos fenómenos están mediados por la unión a los receptores de tipo 1 de la angiotensina (AT1). La aldosterona promueve tanto la reabsorción de sodio como la eliminación de potasio y de hidrogeniones en el túbulo colector. La acción vasoconstrictora se ejerce a tres niveles: sobre la circulación sistémica, sobre las arteriolas glomerulares (principalmente sobre la eferente) y sobre las células mesangiales.

El control de la secreción de renina depende de tres factores fundamentales: *a)* la presión en la arteriola aferente de los glomérulos (que, si es alta, la inhibe); *b)* la concentración de cloruro sódico en la orina que, procedente de la rama ascendente del asa de Henle, actúa sobre la mácula densa (que también la inhibe si es alta), y *c)* el estímulo β_1-adrenérgico (inducido por vía neural o por las catecolaminas circulantes).

Eritropoyetina

La eritropoyetina es un factor segregado por células intersticiales, cuya función es activar la eritropoyesis (v. cap. 51). El principal estímulo para su secreción es la hipoxia a través del HIF-1 (v. cap. 20).

Metabolismo de la vitamina D

El 25-OH-colecalciferol procedente del hígado es hidroxilado en el C-1 en el riñón, convirtiéndose en 1-25-$(OH)_2$-colecalciferol, que es el metabolito activo de la vitamina D (v. cap. 62).

Gluconeogénesis

El riñón participa de forma importante en la gluconeogénesis durante el ayuno prolongado (v. caps. 63 y 70).

Fisiología de la circulación renal

El aporte sanguíneo al riñón es muy elevado, ya que supone unos 1.200 mL/min (un 25% del gasto cardíaco para unos órganos que solo contribuyen al peso corporal con un 0,4%). La razón de que el aporte sanguíneo sea tan elevado es posibilitar el filtrado glomerular y, por ello, el 80% de la sangre está destinado a la corteza, que es donde residen los glomérulos. Por otra parte, la escasa vascularización de la médula tiene un aspecto positivo, como es el de mantener la hiperosmolaridad característica de esta zona, y un aspecto negativo, ya que la hace más sensible a la hipoxia.

La circulación renal está dotada de autorregulación, lo que significa que dentro de amplios límites (entre presiones arteriales de 80 y 180 mmHg) el flujo renal se mantiene constante. Este ajuste tiene lugar a base de cambios adecuados del calibre de las arteriolas aferentes y eferentes de los glomérulos, y se mantiene en el riñón desnervado e, incluso, aislado y perfundido artificialmente. Los mecanismos responsables de la autorregulación son de tres tipos: *a)* el más simple es la *respuesta del músculo liso* de la pared arterial, que se contrae cuando aumenta el flujo y se relaja cuando disminuye; *b)* el segundo mecanismo consiste en la *liberación de angiotensina II* en respuesta a la disminución de la presión de perfusión renal; debido a la constricción de la arteriola eferente, aumenta la presión capilar glomerular, y *c)* finalmente, la *retroalimentación tubuloglomerular* (que no se debe confundir con el balance tubuloglomerular) interviene en la autorregulación en circunstancias de aumento de perfusión (fig. 45-11). La retroalimentación tubuloglomerular significa que, cuando aumenta el filtrado glomerular, lo hace la concentración de cloro y de sodio al final de la porción gruesa del asa de Henle. Este aumento local supone un estímulo para que la mácula densa desencadene una respuesta del aparato yuxtaglomerular que lleva a la vasoconstricción de la arteriola aferente. La consecuencia es una disminución de la presión capilar glomerular. Los mediadores implicados en la retroalimentación tubuloglomerular son la adenosina y el tromboxano A_2.

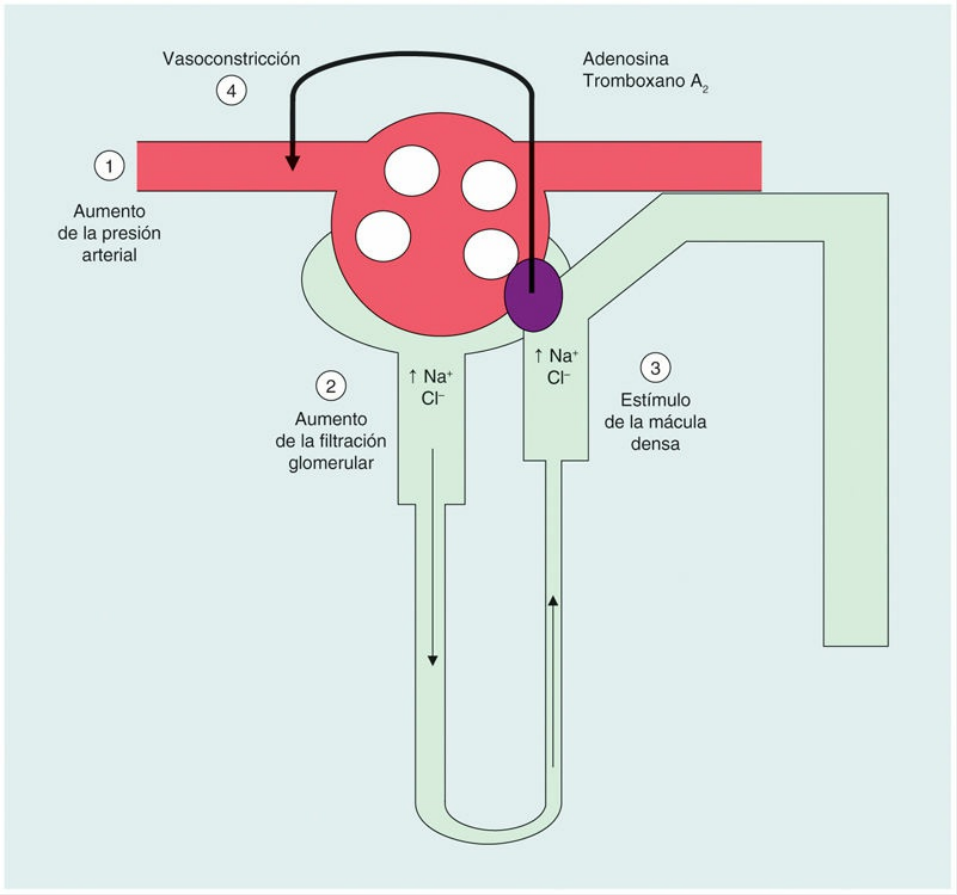


FIGURA 45-11 Retroalimentación tubuloglomerular.

El tono del simpático (y las catecolaminas) y la angiotensina II ejercen, como en otros territorios vasculares, como vasoconstrictores, mientras que las prostaglandinas y las cininas renales modulan la vasoconstricción provocada por estos agentes, ya que son vasodilatadoras.

Autoevaluación

Preguntas

1. ¿Cuál de las siguientes moléculas no forma parte de la membrana basal glomerular?
    a) Colágeno de tipo IV
    b) Laminina de tipo 11
    c) Nidógeno
    d) Sulfato de heparano
    e) Nefrina
2. La principal función de las células mesangiales es:
    a) Control del diámetro de los poros de la barrera glomerular
    b) Reabsorción de sodio
    c) Modificación de la superficie de filtración
    d) Producción de renina
    e) Metabolismo de la glucosa

3. La reabsorción de glucosa mediante el cotransportador sodio-glucosa tipo 2 tiene lugar en:
    a) Tubo contorneado proximal (S1)
    b) Tubo contorneado proximal (S2)
    c) Tubo contorneado proximal (S3)
    d) Células intercalares de tipo A
    e) Células intercalares de tipo B
4. En presencia de obstrucción del sistema urinario, se ve afectado principalmente:
    a) Coeficiente de ultrafiltración
    b) Presión hidrostática capilar
    c) Presión hidrostática de la cápsula de Bowman
    d) Presión oncótica capilar
    e) Presión oncótica de la cápsula de Bowman
5. La mayor parte del sodio es reabsorbido en la porción gruesa del asa de Henle mediante:
    a) Contratransportador sodio-protones (NH_3)
    b) Cotransportador sodio-fosfato
    c) Cotransportador sodio-potasio-dos cloros (Na^+-K^+-$2Cl^-$)
    d) Cotransportador sodio-cloro
    e) Canales del sodio
6. ¿En qué región de los túbulos se encuentra acuaporina 2?
    a) Túbulo proximal
    b) Asa de Henle, porción descendente
    c) Asa de Henle, porción ascendente fina
    d) Asa de Henle, porción ascendente gruesa
    e) Túbulos colectores
7. La ausencia de canales ROMK *(renal outer medulla K^+)* y el cierre de los canales BK *(big K^+)* en la membrana de las células tubulares distales son característicos de:
    a) Depleción dietética de potasio
    b) Consumo normal de potasio
    c) Exceso de consumo de potasio
    d) Cualquiera de las anteriores
    e) Ninguna de las anteriores
8. La acidez titulable mide:
    a) La excreción renal de bicarbonato
    b) La eliminación renal de ácido unida a ácidos débiles
    c) La eliminación renal de ácido en forma de amonio
    d) Todas las anteriores de forma conjunta
    e) Ninguna de las anteriores
9. ¿Cuál es la zona tubular más importante en la regulación de la reabsorción de calcio?
    a) Túbulo proximal
    b) Porción gruesa ascendente del asa de Henle

c) Túbulo contorneado distal
d) Túbulo colector
e) Ninguna de las anteriores

10. No es una acción directa de la angiotensina II:
a) Vasoconstricción sistémica
b) Estimulación de la secreción de potasio
c) Constricción de las células mesangiales
d) Estimulación de la aldosterona
e) Retención tubular de agua y sodio

Respuestas

1. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: la membrana basal glomerular está formada por la fusión de las correspondientes al endotelio y a las células epiteliales. Está compuesta básicamente de colágeno de tipo IV (tipos III, IV y V en el adulto), asociado a otros componentes como laminina 11 (α5/β2/γ1) y nidógeno (esenciales en la adhesión), y sulfato de heparano (que condiciona una barrera de filtración debido a su carga negativa). El espacio que queda entre los podocitos es ocluido por un diafragma que está formado por varias proteínas específicas, de las cuales la nefrina es la más abundante, mientras que neph 1 y neph 2 están presentes en menor cantidad. La nefrina se une a los podocitos mediante proteínas específicas (p. ej., podocina y proteína asociada a CD2 [CD2AP]).

2. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: el núcleo del glomérulo se denomina mesangio y está compuesto, además de por la matriz extracelular, por dos tipos de células diferentes: mesangiales, con capacidad contráctil, y macrófagos, con capacidad de fagocitosis.

3. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: en general, las células de cada segmento presentan características morfológicas y funcionales similares, con dos excepciones: el túbulo proximal (que posee tres tipos celulares, S1, S2 y S3, con algunas diferencias funcionales) y los tubos contorneado distal y colectores (formados por células principales y células intercalares de dos tipos [A y B], que desempeñan funciones muy diferentes). La glucosa se filtra libremente por el glomérulo mediante un proceso activo ligado a la absorción de sodio. Existen dos cotransportadores sodio-glucosa: el *tipo 2 (SGLT-2)* se localiza en las porciones iniciales del túbulo proximal y es el responsable de la mayor

parte de la reabsorción de este monosacárido, mientras que el *tipo 1 (SGLT-1)* se localiza en porciones más distales del túbulo proximal (S3) y es el encargado de reabsorber el resto.

4. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: la presión hidrostática de la cápsula de Bowman (P_{CB}) en condiciones normales es de aproximadamente 15 mmHg. Esta magnitud se incrementa, como es lógico, en presencia de obstrucción del tracto urinario.

5. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: en el túbulo proximal se reabsorbe entre el 60 y el 70% del sodio filtrado mediante dos tipos de mecanismos: cotransporte con glucosa, aminoácidos y fosfato, y contratransporte con protones (NH_3), que es el sistema más importante. En el *asa de Henle* se reabsorbe aproximadamente el 20-25% del sodio filtrado. No existe absorción neta de sodio en la porción descendente, mientras que en la porción ascendente (principalmente en el segmento grueso) se realiza mediante el cotransportador Na^+-K^+-$2Cl^-$. En el túbulo contorneado distal y el túbulo colector se reabsorbe el resto del sodio filtrado, excepto un 0,5% que es eliminado. En el túbulo contorneado distal, el mecanismo de absorción de sodio está mediado por un cotransportador Na^+-Cl^-. Finalmente, en los túbulos colectores, la reabsorción de sodio tiene lugar a través de los canales apicales del sodio (ENaC) presentes en las células principales.

6. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: la porción descendente del asa de Henle permite la absorción de agua, pero es impermeable al sodio y al cloro. En estas regiones, el agua difunde desde la célula tubular a la sangre a través de los canales del agua denominados acuaporina 1. En los túbulos colectores la reabsorción de agua libre de sodio se efectúa por la acuaporina 2 (porción luminal) y las acuaporinas 3 y 4 (porción basolateral).

7. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: en condiciones de depleción de potasio, los ROMK quedan secuestrados en las vesículas intracelulares y los receptores BK están cerrados. En condiciones normales, los ROMK se expresan en membrana y permiten la secreción de potasio, aunque los BK están cerrados. El aumento en la dieta conlleva un aumento de la concentración sérica y un aumento de

captación por las células tubulares, incrementándose el gradiente de concentración con la luz tubular y, por lo tanto, facilitando la secreción a través de ambos canales.

8. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: una vez en la luz tubular, los H^+ son eliminados por dos tipos de sistemas diferentes: la unión a ácidos débiles con capacidad amortiguadora (acidez titulable) y en forma de amonio.

9. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: el túbulo contorneado distal tiene un papel muy importante en el manejo renal del calcio. En esta región, la reabsorción es transcelular y requiere unos canales específicos (canales epiteliales del calcio), una proteína transportadora citoplásmica (calbindina) y dos sistemas basolaterales (cotransportador Ca^{2+}/Na^+ y bomba Ca^{2+}-ATPasa).

10. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: la angiotensina II es un potente agente presor que actúa por dos mecanismos: aumento de reabsorción de agua y sodio, y efecto vasoconstrictor directo. A su vez, la retención de agua y sodio se produce tanto por un efecto directo sobre el túbulo proximal como por estimulación de la liberación de aldosterona por la corteza suprarrenal. La aldosterona promueve tanto la reabsorción de sodio como la eliminación de potasio y de hidrogeniones en el túbulo colector. La acción vasoconstrictora se ejerce a tres niveles: sobre la circulación sistémica, sobre las arteriolas glomerulares (principalmente sobre la eferente) y sobre las células mesangiales. La angiotensina II, a diferencia de la aldosterona, disminuye la excreción de potasio renal.

CAPÍTULO 46

Exploración del riñón. Estudio de la orina

En este capítulo se contemplarán los diversos métodos de exploración del riñón, así como la evaluación de la orina.

Exploración renal

Los métodos de evaluación del riñón son la exploración física, la exploración funcional, los estudios de imagen y los estudios anatómicos.

Exploración física

Debido a su localización, los riñones son poco accesibles a la exploración física. Así, la *inspección* de la región lumbar solo permitirá observar alteraciones cuando los riñones estén muy agrandados (p. ej., poliquistosis, neoplasias o hidronefrosis). La *palpación* se realiza con las dos manos y en ella se evaluarán el tamaño, la morfología y la presencia de dolor. La *percusión* en la región lumbar (puñopercusión) es indolora en el sujeto sano y aparecerá dolor si la cápsula renal está distendida (p. ej., por obstrucción del tracto urinario) o inflamada (p. ej., infarto renal, infección). Finalmente, la *auscultación* de la región epigástrica puede permitir detectar un soplo en presencia de estenosis de la arteria renal.

Exploración funcional

Aunque el número potencial de pruebas es elevado, en la práctica, con un número limitado de determinaciones es posible conocer los principales aspectos de la función renal. El examen de la orina también aporta una información complementaria, esencial en muchos aspectos.

Evaluación de la filtración glomerular

Para la evaluación de la filtración glomerular se emplean dos tipos de métodos: *a)* la evaluación del aclaramiento de diferentes sustancias, y *b)* la medida en la sangre de productos de desecho, que habitualmente son eliminados por filtración (p. ej., creatinina, urea o cistatina C).

Aclaramiento de sustancias. Se denomina *aclaramiento de una sustancia* al volumen de sangre del que es liberada en la unidad de tiempo al paso por un determinado órgano. Aplicado a la fisiología renal, es sencillo calcular el aclaramiento de cualquier sustancia, teniendo en cuenta que la cantidad eliminada es el producto de su concentración por el volumen de orina en la unidad de tiempo. Esta cantidad eliminada será igual al producto del aclaramiento por la concentración plasmática (cantidad liberada). Por lo tanto:

$$Cl = \frac{U \times V}{P}$$

donde *Cl* es el aclaramiento, *U* es la concentración urinaria, *V* es el volumen/minuto y *P* es la concentración plasmática.

Si estudiamos el aclaramiento de una sustancia que no es reabsorbida, segregada ni metabolizada, obtendremos una medida que indica la filtración glomerular.

La medida más exacta de la filtración glomerular se realiza empleando compuestos exógenos que cumplen estas condiciones y son determinados mediante métodos químicos (inulina) o isotópicos (yotalamato o ácido dietilentriaminopentaacético [DTPA]). Sin embargo, la complejidad de las técnicas precisas impide su uso en la práctica clínica.

Por este motivo, el *aclaramiento de creatinina* suele emplearse de forma habitual en la medida de la filtración glomerular. Para ello, es preciso conocer la concentración de creatinina en sangre y en orina, así como el volumen urinario. El aclaramiento de creatinina se expresa en mililitros por minuto (mL/min) y sus valores normales son de 120 ± 20 mL/min en el varón y de 95 ± 20 mL/min en la mujer.

Existen dos circunstancias que pueden afectar a esta prueba: *a)* una inadecuada recogida de la orina, y *b)* un aumento de la cantidad de la creatinina segregada (en vez de filtrada), situación que característicamente tiene lugar en la insuficiencia renal crónica. Así, debe sospecharse una inadecuada recogida de orina si la cantidad de creatinina eliminada al día es menor de 20 mg/kg. Por otro lado, en presencia de insuficiencia renal crónica puede conocerse realmente la filtración glomerular de dos formas. Una de ellas consiste en administrar con anterioridad cimetidina (que compite con la secreción de creatinina), por lo que la creatinina eliminada en estas condiciones es exclusivamente la filtrada. Otra forma útil de conocer la filtración glomerular real es realizar la media aritmética entre el aclaramiento de creatinina y el de urea, ya que el primero «sobrevalora» la filtración glomerular y el segundo la «infravalora». Por razones fortuitas, las desviaciones son de la misma magnitud.

Medida en suero de sustancias de desecho. Tanto la urea como la creatinina son productos del metabolismo proteico que son eliminados por filtración glomerular. Por ello, su elevación en el suero sugiere una disminución de esta función de la nefrona. Esta situación (retención en sangre de productos nitrogenados de desecho) se denomina *azoemia.* La medida de ambas sustancias aporta datos de interés, ya que su origen y su manejo renal son diferentes.

Así, la *urea* se sintetiza en los hepatocitos a partir del amoníaco procedente de las proteínas degradadas (procedentes principalmente de la luz intestinal) y se elimina por el riñón (v. cap. 45). Los valores normales de urea en sangre son de 20-40 mg/dL. En la bibliografía anglosajona es muy habitual que los valores se expresen como BUN *(blood urea nitrogen)* o SUN *(serum urea*

nitrogen). La relación en concentración entre ambas magnitudes es:

$$\text{BUN}\,(\text{mg/L}) = \text{urea}\,(\text{mg/L}) \times 0,47$$

La explicación de esta fórmula es muy simple, ya que el peso molecular de la urea (CON_2H_4) es de 60, mientras que el del nitrógeno presente en la urea (N × 2) es de 28.

La *creatinina* sérica es un producto de degradación no enzimático de la fosfocreatina muscular, que se libera a la sangre en una proporción constante. Los factores que influyen sobre la concentración plasmática de creatinina son: la edad (menor en jóvenes), el sexo (menor en mujeres), la masa muscular y la raza. La creatinina plasmática es filtrada libremente en el glomérulo, sin ser reabsorbida, aunque sí segregada por los túbulos (como el resto de los cationes orgánicos). Los valores normales oscilan entre 0,8 y 1,1 mg/dL. Lógicamente, existe una relación inversa entre la filtración glomerular y la concentración plasmática de creatinina. La filtración glomerular puede calcularse de forma indirecta empleando varias fórmulas. La más sencilla es la ecuación de Cockcroft-Gault, ajustada a la superficie corporal. Sin embargo, esta fórmula sobrestima la filtración glomerular. La ecuación MDRD *(Modification of Diet in Renal Disease)* es más compleja e incluye: creatinina sérica, edad, sexo, raza. Esta ecuación es más útil en presencia de insuficiencia renal, aunque infraestima la filtración glomerular en poblaciones con función renal normal o poco alterada. Finalmente, la ecuación CKD-EPI *(Chronic Kidney Disease Epidemiology Colaboration)* es, en la actualidad, la fórmula de elección para el cálculo de la filtración glomerular según KDIGO *(Kidney Disease: Improving Global Outcomes).* En Internet existen calculadoras gratuitas que permiten calcular la filtración glomerular mediante las fórmulas adecuadas (p. ej., *http://ckdepi.org/equations/gfr-calculator*).

El cociente *urea/creatinina* también es un dato de interés. Así, su elevación sugiere un excesivo aporte de proteínas en la dieta, una hemorragia digestiva alta (por el aporte excesivo de proteínas) o insuficiencia renal prerrenal (debido al aumento de reabsorción de la urea). Por el contrario, este cociente desciende en la insuficiencia hepatocelular (por síntesis deficiente de urea), en situaciones de poliuria (debido a la disminución de la reabsorción de urea) y en presencia de rabdomiólisis (por aumento de la liberación de creatinina).

La *cistatina C* es una proteína de bajo peso molecular producida por todas las células nucleadas, que es filtrada libremente, no reabsorbida y metabolizada en los túbulos renales. Su medida en sangre es útil en la evaluación de la filtración glomerular, ya que está influida en menor medida que las otras magnitudes señaladas por la ingesta, el sexo, la edad o la masa muscular.

Finalmente, es posible calcular la filtración glomerular usando tanto los valores plasmáticos de creatinina como los de cistatina C

(http://ckdepi.org/equations/gfr-calculator). Esta determinación es la que proporciona los valores más fiables de filtración glomerular, aunque debe reservarse para situaciones concretas (p. ej., edades extremas de la vida, desnutrición grave u obesidad, enfermedad muscular).

Evaluación del manejo tubular de iones

Aunque existen múltiples pruebas para estudiar estas funciones, las dos más utilizadas son la excreción fraccional de sodio y el gradiente transtubular de potasio.

Excreción fraccional de sodio. La prueba de la excreción fraccional de sodio (EFNa) expresa la proporción del sodio filtrado que es eliminado con la orina y, por lo tanto, informa sobre el que ha sido reabsorbido en el túbulo. Para calcularlo es preciso conocer el sodio filtrado, equivalente al producto del aclaramiento de creatinina por la concentración de sodio en plasma (que es igual que en el filtrado), y la cantidad de sodio eliminado o producto de la concentración en orina por volumen de orina.

Un valor inferior al 1% supone una reabsorción adecuada de sodio, mientras que valores superiores al 1% indican una baja reabsorción de sodio.

Gradiente transtubular de potasio. Esta prueba del gradiente transtubular de potasio (GTTK) refleja la capacidad de segregar potasio en contra de gradiente en el túbulo colector. Se calcula dividiendo la concentración de potasio en el túbulo colector y en plasma. Teniendo en cuenta el manejo renal del potasio, puede calcularse aproximadamente la concentración que existe en el túbulo colector conociendo la concentración urinaria, así como las osmolalidades en sangre y orina.

En condiciones normales y con dieta normal, el valor normal del GTTK es de 8-9. Valores superiores a 9 sugieren una secreción y acción normal de la aldosterona, mientras que valores inferiores a 8 indican disminución de la acción de esta hormona. Sin embargo, en la actualidad, la utilidad de esta magnitud en el estudio de las alteraciones del potasio está cuestionada debido a que también depende de la acción de la vasopresina (ADH).

Evaluación del manejo tubular del agua

En realidad, se trata de pruebas que miden globalmente todos los factores implicados en la función estenúrica, es decir, la capacidad de concentración y dilución de la orina. La capacidad de concentración se evalúa de forma muy sencilla mediante la prueba de la sed, que consiste en privar al sujeto de agua durante unas horas y controlar la densidad de la orina y su osmolalidad. En condiciones normales, al menos es preciso alcanzar valores de 1,025 para la densidad y de 900 mOsm/kg para la osmolalidad. La capacidad de dilución se demuestra con una sobrecarga acuosa de 1,5 L para comprobar que la densidad de la orina desciende hasta 1,001 y la osmolalidad a 40 mOsm/kg.

Evaluación de la capacidad de acidificación de la orina

Para evaluar la capacidad del riñón para eliminar los ácidos fijos, se administra una sobrecarga oral de ácido en forma de cloruro amónico. Posteriormente se miden el pH, la acidez titulable y la cantidad de amonio. En condiciones normales se producirán un descenso del pH, un aumento de la acidez titulable, y se incrementará la eliminación de amonio.

Estudios de imagen

Exploración radiológica

La *radiografía simple de abdomen* sirve para observar el tamaño, la forma y la situación de ambos riñones, así como la presencia de calcificaciones. La *pielografía* descendente se lleva a cabo inyectando por vía intravenosa una sustancia radiopaca que es eliminada por el riñón; aunque su objetivo principal es representar las vías urinarias, también es útil para observar la silueta de los riñones y, dentro de ciertos límites, apreciar su función. La *angiografía renal* tras inyectar un medio de contraste permite apreciar la disposición y las características de los vasos renales.

Ecografía

El registro de ultrasonidos reflejados informa sobre alteraciones de la forma y del tamaño, así como sobre la existencia de lesiones renales (es especialmente útil para diferenciar las sólidas de los quistes). La ecografía también es adecuada en la detección de dilataciones de los cálices y de la pelvis, así como de cuerpos extraños (cálculos).

Tomografía computarizada

La TC tiene una utilidad semejante a la de la ecografía, aunque mejora la resolución de determinadas imágenes. En determinadas circunstancias (edad avanzada, diabetes, insuficiencia renal preexistente), la administración de contraste puede dar lugar a empeoramiento de la función renal (nefropatía por contraste).

Resonancia magnética

La RM es una técnica complementaria útil que aporta una mayor resolución anatómica. También es muy útil en la detección de trombosis de la vena renal. Un aspecto importante en pacientes con insuficiencia renal es evitar como medio de contraste las formulaciones de gadolinio lineales, ya que

pueden ocasionar una grave enfermedad denominada fibrosis sistémica nefrogénica.

Exploración con isótopos

El empleo de determinados isótopos marcados con tecnecio metaestable (p. ej., ácido dietilentriaminopentaacético [DTPA-^{99m}Tc], mercaptoacetiltriglicina [MAG3-^{99m}Tc] o ácido dimercaptosuccínico [DMSA-^{99m}Tc]) permite evaluar la estructura y la función del riñón mediante la gammagrafía renal y la nefrografía isotópica.

Estudios anatómicos

La biopsia renal se realiza habitualmente por vía percutánea (ocasionalmente por vía transvenosa, abierta o laparoscópica) y permite estudiar directamente las lesiones responsables de diferentes problemas renales. Habitualmente se realiza en el riñón derecho, polo inferior, con agujas de 16 G. Además de los estudios histológicos convencionales, es muy útil el empleo de tinciones específicas (p. ej., PAS o rojo Congo), técnicas de inmunofluorescencia y microscopia electrónica.

Examen de la orina

El examen de la orina comprende el estudio macroscópico, varias pruebas bioquímicas, la observación microscópica del sedimento y el análisis microbiológico.

Examen macroscópico

El estudio macroscópico de la orina incluye la evaluación de varios aspectos: cantidad, ritmo de emisión, color, olor y transparencia. La cantidad normal de orina emitida al día oscila entre 400 y 2.500 mL, dividida entre cuatro y siete micciones, principalmente durante el día (debido al ritmo diurno de secreción de la ADH). El color de la orina normal es amarillento; adopta un matiz más claro cuando la orina está diluida y un tono más intenso cuando está concentrada. La orina normal tiene un olor característico y es transparente. En el capítulo 47 se indicarán las principales alteraciones de estas magnitudes.

Estudios bioquímicos

La evaluación bioquímica de la orina incluye pruebas rápidas (tiras reactivas o «sistemático») (fig. e46-1) y la medida de diversos componentes (urea, creatinina, iones, osmolalidad, proteínas, etc.). En este apartado nos centraremos principalmente en las pruebas rápidas, haciendo una mención especial a la medida de la proteinuria. Además de la detección de bilirrubina conjugada y urobilinógeno (ya mencionadas en el capítulo 41), mediante tiras reactivas pueden determinarse las magnitudes que se abordan en los apartados siguientes. Habitualmente, se expresan en forma cualitativa (negativo, trazas o positivo [+, ++, +++, ++++]) y se relacionan en algunos casos con datos cuantitativos.

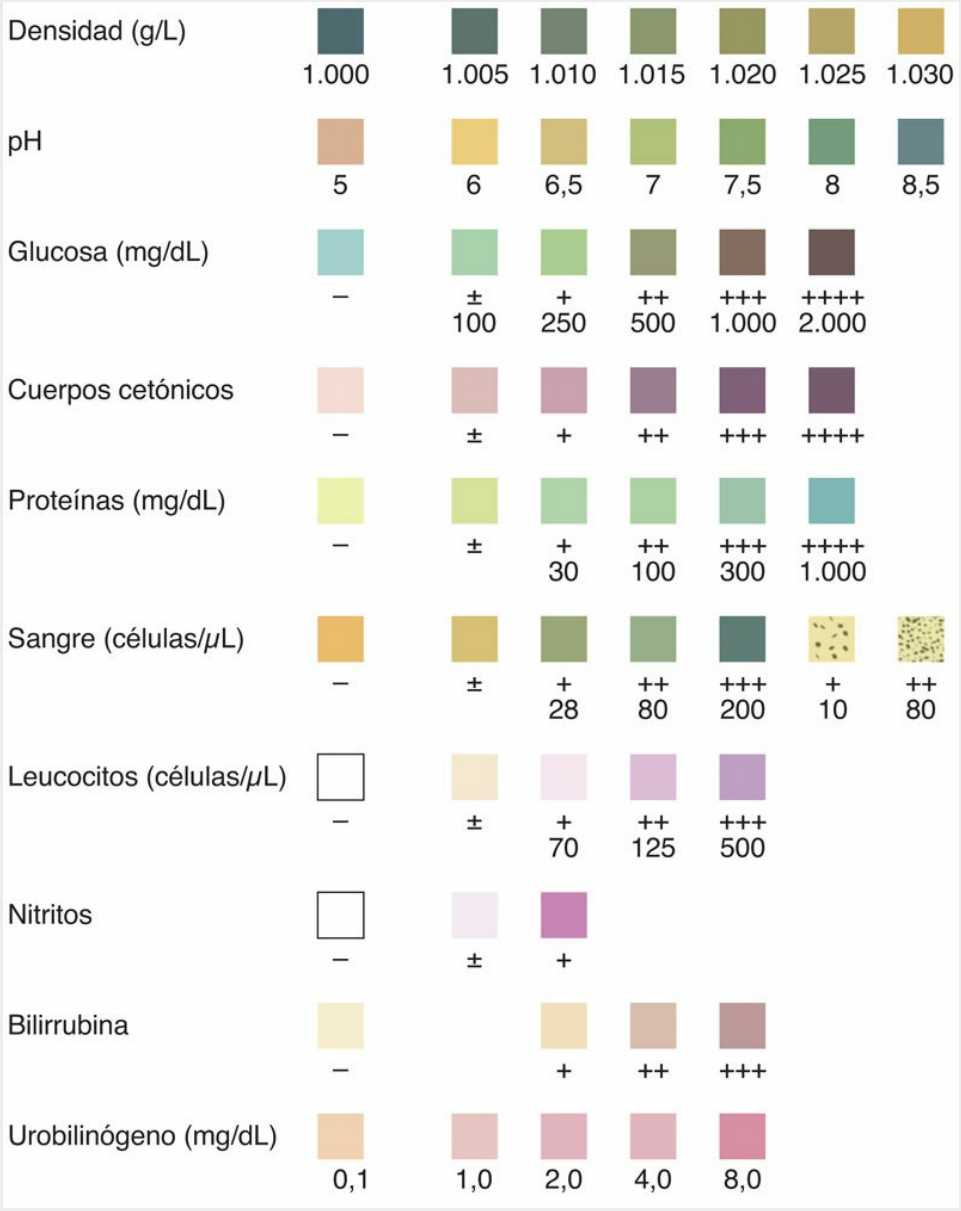


FIGURA E46-1 Sistemático de orina.

Densidad (peso específico)

La densidad evalúa el peso de 1 mL de orina comparado con el peso de 1 mL de agua y se mide en g/L. Los valores normales oscilan entre 1.007 y 1.035. En general, existe una relación directa entre la densidad y la osmolalidad, que puede calcularse por la siguiente fórmula:

$$\text{Osmolalidad}\,(\text{mOs/kg}) = (\text{densidad} - 1.000) \times 36$$

Sin embargo, existe una disociación entre ambas magnitudes cuando la orina contiene sustancias voluminosas que aumentan la densidad sin elevar

de forma correspondiente el número de partículas (p. ej., glucosa o contrastes radiológicos).

pH

Mide la concentración de protones en la orina, los valores normales oscilan entre 4,5 y 8. El pH urinario depende de dos factores. El primero de ellos es la excreción renal de hidrogeniones (que se modifica en los trastornos ácido-base sistémicos, locales [acidosis y alcalosis tubulares] y como respuesta a variaciones dietéticas). Así, por ejemplo, un pH a primera hora de la mañana superior a 5,5 debe hacer sospechar una acidosis tubular renal; por otro lado, una dieta baja en proteínas da lugar a una escasa generación de bicarbonato «fresco» y, por lo tanto, a un pH alcalino. El segundo factor es la presencia de bacterias ureasa positivas, que convierten la urea en amoníaco.

El pH de la orina, además, influye en la medida de otros compuestos. De este modo, a pH ácido precipitan los cristales de ácido úrico, mientras que a pH alcalino precipitan los cristales de fosfato cálcico. Por otro lado, con pH alcalino se produce la desintegración de eritrocitos, leucocitos y cilindros.

Glucosa

Se determina por métodos enzimáticos (glucosa oxidasa), que detectan específicamente este monosacárido. En condiciones normales, toda la glucosa filtrada es reabsorbida, por lo que no existe glucosuria. La presencia de glucosa en orina sugiere una diabetes mellitus (en la que la cantidad filtrada supera el transporte máximo [Tm] tubular) o alteraciones de su manejo en el túbulo proximal.

Cuerpos cetónicos

Se determinan por la reacción con nitroprusiato sódico, que detecta principalmente ácido acetoacético, pero no ácido β-hidroxibutírico (v. cap. 63). En condiciones normales no se detectan cuerpos cetónicos, pudiendo aparecer en la descompensación de una diabetes mellitus, en el ayuno prolongado y en el paciente alcohólico.

Proteínas

En condiciones normales, la eliminación urinaria de proteínas es menor de 150 mg/dL. La detección de proteínas en orina puede realizarse por varios métodos. El más simple es el empleo de tiras reactivas que emplean azul de bromofenol, lo que permite una medida cualitativa de la cantidad de proteína. Es una técnica muy sensible, pero tiene la limitación de que

prácticamente solo detecta albúmina y no otras proteínas (p. ej., cadenas ligeras de inmunoglobulina). Otra técnica, también cualitativa, emplea ácido sulfosalicílico y se realiza en tubos. Tiene la ventaja de que permite la detección de todos los tipos de proteínas.

Las dos técnicas descritas previamente son cualitativas e informan de forma poco precisa sobre la cantidad de proteína perdida por la orina. Para cuantificar exactamente la cantidad de proteína eliminada en 24 h, es preciso contar con la recogida de la orina emitida y el empleo de técnicas espectrofotométricas (p. ej., Lowry o Bradford). Sin embargo, como todas las técnicas que requieren orina de 24 h, pueden alterarse por un fallo en la recogida. Sospecharemos que nos encontramos en esta situación en caso de que la cantidad total de creatinina eliminada sea inferior a 1 mg/kg/h. En este contexto resulta muy útil la medida del cociente proteína/creatinina (mg/mg) en una muestra de orina, ya que existe una relación directa con la cantidad de proteína (en gramos) eliminada en 24 h. Así, por ejemplo, un cociente de 1,2 (mg/mg) corresponde a una eliminación de 1,2 g/24 h/1,73 m^2. El cociente proteína/creatinina, sin embargo, presenta limitaciones para la determinación de la proteinuria en formas intermitentes (v. cap. 47) y a medida que aumenta su magnitud (valor limitado en el síndrome nefrótico).

Finalmente, la detección de pequeñas cantidades de albúmina («microalbuminuria» o, más correctamente, oligoalbuminuria) no puede realizarse con los métodos previos, por lo que son necesarias técnicas específicas.

«Sangre»

Realmente, las tiras reactivas lo que detectan es grupo *hemo* mediante la reacción de la peroxidasa. La vitamina C, que inhibe la peroxidasa, puede ocasionar falsos negativos. Por ello, esta técnica detecta tanto hematuria (eritrocitos en orina) como hemoglobinuria (hemoglobina en orina) y mioglobinuria (mioglobina en orina). La diferenciación inicial entre estas tres entidades se consigue mediante la observación del suero y la centrifugación de la orina. Así, ante una orina de color rojo o marrón debe distinguirse si se trata de una hematuria u otra causa de pigmentación urinaria (fig. 46-1). Para ello conviene centrifugarla y obtener una muestra de sangre sin anticoagulante. En presencia de hematuria, el sedimento aparecerá teñido de rojo, mientras que el sobrenadante tendrá un color normal. Si el sobrenadante es de color rojo, es necesario medir la presencia de grupo hemo mediante tira reactiva. En el caso de que sea positiva, el paciente tiene hemoglobinuria o mioglobinuria, que pueden diferenciarse observando el suero. Si la tira reactiva es negativa, se trata de otro tipo de pigmento.

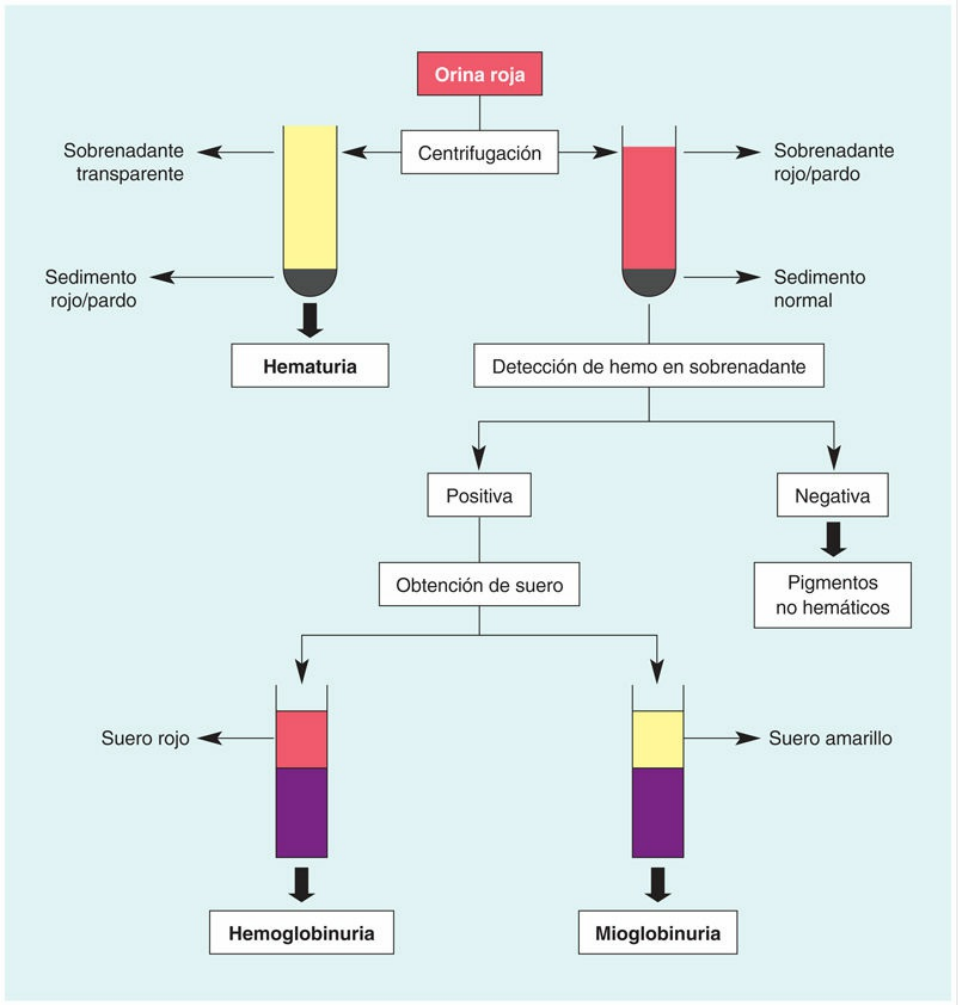


FIGURA 46-1 Diferenciación entre hematuria, hemoglobinuria y mioglobinuria.

La hemoglobina es una molécula de elevado peso molecular (tetrámero 69.000), que cuando se libera al plasma se une a haptoglobina. Por este motivo, solo los dímeros son filtrados, y aparecerá hemoglobinuria cuando se supere la capacidad de reabsorción tubular. En esta circunstancia, la cantidad de hemoglobina plasmática (unida a haptoglobina, tetrámeros y dímeros) es suficiente para proporcionar un color rojo o pardo al plasma. Sin embargo, la mioglobina es un monómero de bajo peso molecular (17.000) que no se une a proteínas. Por ello, tras su liberación pasa libremente a la orina.

Además, el estudio del sedimento urinario confirmará la presencia o la ausencia de eritrocitos en la orina.

Leucocitos

Se evalúa su presencia mediante una reacción enzimática (esterasa leucocitaria). La presencia de leucocitos en esta técnica se interpreta de forma similar a su detección en el sedimento (v. más adelante).

Nitritos

La detección de nitritos en orina depende de varios factores: *a)* el aporte de nitratos en la dieta (y, por lo tanto, en la orina); *b)* la presencia de bacterias con actividad nitrato reductasa (principalmente enterobacterias), y *c)* el contacto prolongado entre bacterias y nitratos. Por eso, una prueba positiva sugiere la presencia de infección urinaria por enterobacterias.

Estudio microscópico del sedimento

El estudio del sedimento urinario se realiza mediante el centrifugado de una muestra de orina a baja velocidad (1.500-2.000 rpm), la eliminación del sobrenadante, la resuspensión del sedimento en la orina restante y la posterior observación al microscopio. Actualmente, existen sistemas automatizados que facilitan el estudio de un gran número de muestras, aunque presentan limitaciones en la identificación de algunos elementos. En el sedimento pueden observarse varios tipos de elementos: células, cilindros, cristales y microorganismos.

Células

La presencia de un número igual o mayor de 3 *eritrocitos* por campo de alta resolución (hpf) indica la existencia de una hematuria. La morfología de los eritrocitos puede ayudar a localizar el origen del sangrado. Así, si el origen es extrarrenal, los eritrocitos son redondeados y de tamaño uniforme (como los sanguíneos); en cambio, si proceden del riñón (y, específicamente, de la región glomerular), presentan un menor tamaño e irregularidades de la membrana. Los cambios osmóticos y la tortuosidad del recorrido intrarrenal son los responsables de este fenómeno denominado dimorfismo.

Se denomina *leucocituria* o *piuria* a la presencia de más de 5 *leucocitos polimorfonucleares*/hpf. La detección de leucocituria implica inflamación del riñón (glomerulonefritis, nefritis intersticial) o de las vías urinarias (cistitis, uretritis). Sin embargo, la presencia de leucocituria no indica cuál es el agente causal. En este sentido, se denomina «piuria estéril» a la presencia de piuria con cultivo bacteriano convencional negativo. Las causas más frecuentes son la tuberculosis, algunas infecciones de transmisión sexual (p. ej., *Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium, Trichomonas vaginalis*), litiasis, cuerpos extraños o neoplasias.

La presencia de *eosinófilos* en orina (eosinofiluria) sugiere nefritis intersticial aguda, aunque no es patognomónico de esta entidad.

En la orina también pueden aparecer *células epiteliales* (renales o de las vías urinarias) y *células malignas* en las neoplasias de las vías urinarias.

Cilindros

Los cilindros urinarios son estructuras sólidas, en cuya generación intervienen tres elementos: *a)* un «molde» en el que se forman los túbulos contorneados distales y colectores, donde se dan las circunstancias de concentración de la orina y acidez precisas; *b)* un elemento que da cohesión, la proteína de Tamm-Horsfall (uromodulina), y *c)* los elementos incluidos en los cilindros.

La proteína de Tamm-Horsfall es segregada por la porción gruesa ascendente del asa de Henle y liberada a la luz tubular. Desempeña varias funciones locales, como la protección frente a la infección ascendente o la lesión por sustancias filtradas (p. ej., mioglobina).

A partir de la forma y el contenido pueden identificarse varios *tipos de cilindros* (v. fig. e46-2):

- **Cilindros hialinos.** Están formados exclusivamente por proteínas. Pueden aparecer en condiciones normales con orina concentrada y baja acidez.
- **Cilindros eritrocitarios.** Incluyen eritrocitos en su estructura. Indican, lógicamente, que la hematuria es de origen renal, principalmente glomerular.
- **Cilindros leucocitarios.** Incluyen leucocitos polimorfonucleares neutrófilos en su composición. También en este caso indican que el origen de la leucocituria es renal. Aparecen en nefritis intersticiales y glomerulares.
- **Cilindros epiteliales.** En su estructura se engloban células de los epitelios renales. Aparecen de forma característica en la insuficiencia renal aguda de origen renal (v. cap. 49).
- **Cilindros granulosos.** Son de composición variable. Los cilindros granulosos finos están formados por diversos tipos de proteínas, mientras que los cilindros granulosos gruesos contienen detritos celulares. Ambos tipos indican enfermedad parenquimatosa renal.
- **Cilindros grasos.** Incluyen en su interior lípidos filtrados y procedentes de las células tubulares con degeneración grasa. Son característicos del síndrome nefrótico (v. cap. 48).
- **Cilindros pigmentarios.** Incluyen en su estructura pigmentos como la bilirrubina o la hemoglobina.
- **Cilindros anchos.** Se forman en túbulos muy dilatados y, por lo tanto, sugieren una nefropatía avanzada.
- **Cilindros «céreos».** Son poco frecuentes y se han descrito con mayor frecuencia en la glomerulonefritis postestreptocócica y en la amiloidosis.

Tiene interés señalar una situación peculiar en la que coexisten datos de nefropatía aguda (cilindros eritrocitarios, leucocitarios) con datos de nefropatía evolucionada (cilindros granulosos), denominada «sedimento

telescopado», sugerente de enfermedades inmunológicas como el lupus eritematoso sistémico.

Tipo	Morfología	Significado
Hialinos		Orina concentrada con baja acidez
Eritrocitarios		Hematuria de origen renal
Leucocitarios		Glomerulonefritis y nefritis intersticial
Epiteliales		Necrosis tubular aguda
Granulosos		Enfermedad parenquimatosa renal
Grasos		Síndrome nefrótico
Céreos		Glomerulonefritis postestreptocócica. Amiloidosis

FIGURA E46-2 Principales tipos de cilindros.

Cristales

La presencia de cristales en orina, con la excepción de algunos tipos concretos (cistina, tirosina, leucina), no indica necesariamente una enfermedad; sin embargo, su presencia en cantidad elevada, asociada a litiasis, puede sugerir la causa de esta última (v. cap. 50). Como se ha mencionado previamente, la precipitación de los diferentes cristales tiene lugar a un pH concreto. En la figura 46-2 se representan los principales tipos de cristales y el pH al que precipitan.

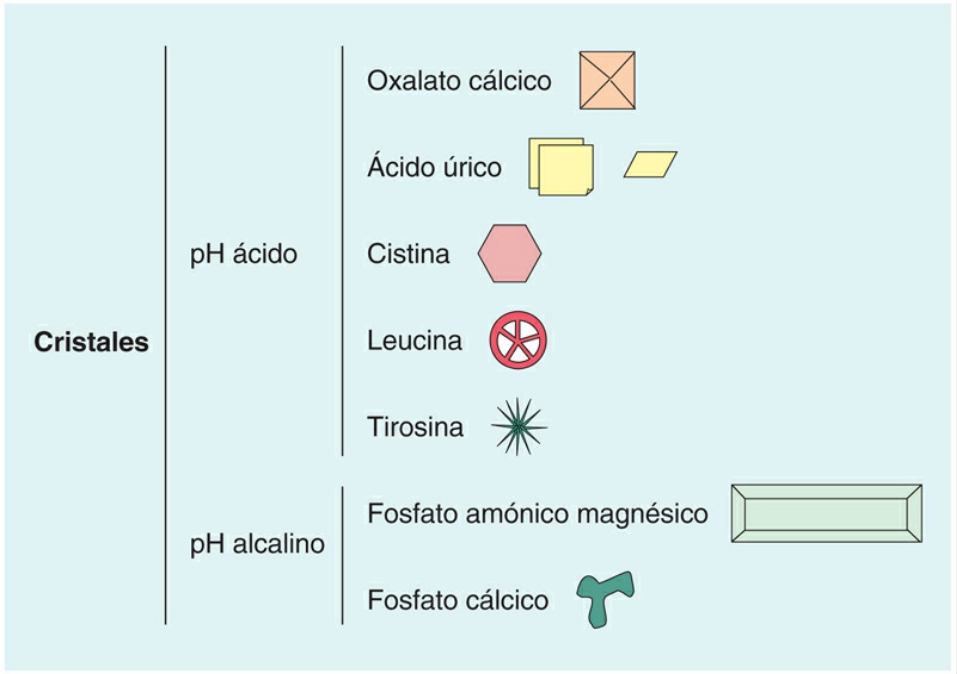


FIGURA 46-2 Tipos de cristales urinarios.

Microorganismos

El estudio del sedimento permite visualizar bacterias, hongos y huevos de helmintos (p. ej., *Schistosoma haematobium*).

Análisis microbiológico

El cultivo de la orina es esencial en el diagnóstico de la infección urinaria por bacterias y hongos. En la interpretación de resultados es esencial tener en consideración el origen de la muestra (orina espontánea, paciente sondado, punción suprapúbica) y la presencia de manifestaciones clínicas.

Autoevaluación

Preguntas

1. No esperaría encontrar un aumento del tamaño renal en:
    a) Neoplasias
    b) Glomerulonefritis aguda
    c) Hidronefrosis
    d) Poliquistosis
    e) Ninguna de las anteriores
2. El método más exacto en la evaluación de la filtración glomerular es:
    a) Aclaramiento de creatinina
    b) Aclaramiento de urea

c) Aclaramiento de cistatina C
d) Aclaramiento de ácido paraaminohipúrico
e) Aclaramiento de inulina

3. Una elevación del cociente urea/creatinina séricas sugiere:
a) Hemorragia digestiva
b) Insuficiencia hepatocelular
c) Rabdomiólisis
d) Poliuria
e) Ninguna de las anteriores

4. La fórmula que evalúa de forma más adecuada la filtración glomerular es:
a) Cockcroft-Gault
b) MDRD *(Modification of Diet in Renal Disease)*
c) CKD-EPI *(Chronic Kidney Disease Epidemiology Colaboration)*
d) Cualquiera de las anteriores
e) Ninguna de las anteriores

5. Es característico un pH urinario elevado en:
a) Dietas vegetarianas
b) Acidosis tubular renal
c) Infección urinaria por enterococos
d) Todas las anteriores
e) Ninguna de las anteriores

6. En un paciente con hiperpotasemia, un gradiente transtubular de potasio (GTTK) inferior a 7 sugiere:
a) Insuficiencia renal aguda prerrenal
b) Insuficiencia renal aguda renal
c) Insuficiencia renal aguda posrenal
d) Hipoaldosteronismo
e) Hiperaldosteronismo

7. En el sistemático de orina es posible detectar la presencia de:
a) Glucosa
b) Fructosa
c) Ácido β-hidroxibutírico
d) Cadenas ligeras de inmunoglobulina
e) Bilirrubina indirecta

8. El mejor método de los siguientes para evaluar la concentración de proteínas en orina es el basado en:
a) Azul de bromofenol
b) Ácido sulfosalicílico
c) Bradford
d) Todos los anteriores son igualmente útiles
e) Ninguno de los anteriores es útil

9. En un paciente con orina roja, el suero es de color normal y el sobrenadante urinario es normal. ¿Cuál es el diagnóstico?
a) Hemoglobinuria

b) Hematuria
c) Mioglobinuria
d) Pigmenturia no hemática
e) Ninguna de las anteriores

10. Los cilindros grasos sugieren:
a) Glomerulonefritis
b) Necrosis tubular aguda
c) Pielonefritis
d) Síndrome nefrótico
e) No tienen significado patológico

Respuestas

1. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: las tres causas principales de aumento del tamaño renal son la poliquistosis, las neoplasias o la hidronefrosis.

2. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: si estudiamos el aclaramiento de una sustancia que no es reabsorbida, segregada ni metabolizada, obtendremos una medida que indica la filtración glomerular. La medida más exacta de la filtración glomerular se realiza empleando compuestos exógenos que cumplen estas condiciones y son determinados mediante métodos químicos (inulina) o isotópicos (yotalamato o ácido dietilentriaminopentaacético [DTPA]). Sin embargo, la complejidad de las técnicas precisas impide su uso en la práctica clínica.

3. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: el cociente urea/creatinina también es un dato de interés. Así, su elevación sugiere un excesivo aporte de proteínas en la dieta, una hemorragia digestiva (por el aporte excesivo de proteínas) o insuficiencia renal prerrenal (debido al aumento de reabsorción de la urea). Por el contrario, este cociente desciende en la insuficiencia hepatocelular (por síntesis deficiente de urea), en situaciones de poliuria (debido a la disminución de la reabsorción de urea) y en presencia de rabdomiólisis (por aumento de la liberación de creatinina).

4. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: la ecuación CKD-EPI *(Chronic Kidney Disease*

Epidemiology Colaboration) es en la actualidad la fórmula de elección en personas con una filtración glomerular superior a 60 mL/min.

5. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: el pH urinario depende de dos factores. El primero de ellos es la excreción renal de hidrogeniones; así, por ejemplo, un pH a primera hora de la mañana superior a 5,5 debe hacer sospechar una acidosis tubular renal; por otro lado, una dieta baja en proteínas da lugar a una escasa generación de bicarbonato «fresco» y, por lo tanto, a un pH alcalino. El segundo factor es la presencia de bacterias ureasa positivas, que convierten la urea en amoníaco.

6. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: en condiciones normales y con dieta normal, el valor normal del GTTK es de 8-9. La detección de valores < 7 en presencia de hiperpotasemia sugiere hipoaldosteronismo.

7. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: debido a las características de las pruebas bioquímicas empleadas, de las sustancias mencionadas, únicamente es posible la determinación de glucosa.

8. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: las técnicas del azul de bromofenol y el ácido sulfosalicílico son cualitativas e informan de forma poco exacta sobre la cantidad de proteína perdida por la orina. Para cuantificar exactamente la cantidad de proteína eliminada en 24 h, es preciso contar con la recogida de la orina emitida y el empleo de técnicas espectrofotométricas (p. ej., Lowry o Bradford).

9. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: ante una orina de color rojo o marrón, debe distinguirse si se trata de una hematuria u otra causa de pigmentación urinaria. Para ello conviene centrifugarla y obtener una muestra de sangre sin anticoagulante. En presencia de hematuria, el sedimento aparecerá teñido de rojo, mientras que el sobrenadante tendrá un color normal. Si el sobrenadante es de color rojo, es necesario medir la presencia de grupo hemo mediante tira reactiva. En el caso de que sea positiva, el paciente tiene

hemoglobinuria o mioglobinuria, que pueden diferenciarse observando el suero. Si la tira reactiva es negativa, se trata de otro tipo de pigmento.

10. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: los cilindros grasos incluyen en su interior lípidos filtrados y procedentes de las células tubulares con degeneración grasa. Son característicos del síndrome nefrótico.

CAPÍTULO 47

Manifestaciones de la patología renal

Los diferentes problemas renales pueden expresarse de dos formas: mediante modificaciones cuantitativas o cualitativas de la orina, o bien mediante manifestaciones generales. En este capítulo estudiaremos ambos tipos.

Alteraciones de la orina

Alteraciones cuantitativas

Las alteraciones principales son la poliuria (exceso de diuresis), la oliguria y la anuria (disminución de diuresis), y la nicturia.

Poliuria

Se denomina poliuria a la emisión de más de 2,5 L de orina por día. Esta situación es diferente de la polaquiuria, en la que existe un aumento del número de micciones, pero no de la cantidad total de orina.

Mecanismos y causas

En todos los tipos de poliuria el mecanismo común es la disminución de la absorción de agua en los túbulos renales. A su vez, la disminución de la reabsorción de agua puede depender de su retención en la luz tubular acompañando a diferentes solutos (diuresis osmótica) o de la existencia de un trastorno de la capacidad para concentrar la orina (diuresis acuosa).

Poliuria por diuresis osmótica

Se debe inicialmente a la presencia de un exceso de sustancias no absorbidas con efecto osmótico en la luz tubular. Las causas más frecuentes son: *a)* la *diabetes mellitus,* en la que la cantidad filtrada de glucosa supera la capacidad de reabsorción del túbulo; *b)* la *pérdida excesiva de urea* en orina (p. ej., en estados hipercatabólicos o en la recuperación de una insuficiencia renal aguda), y *c)* el *empleo de diuréticos.*

La explicación más simple de la poliuria en estas situaciones se debe a la retención de agua por las sustancias osmóticamente activas (glucosa, urea, sodio) hasta el final de la nefrona y, por lo tanto, a la orina definitiva. Sin embargo, en estos casos el aumento de la eliminación de sodio también contribuye a la poliuria (v. fig. e47-1).

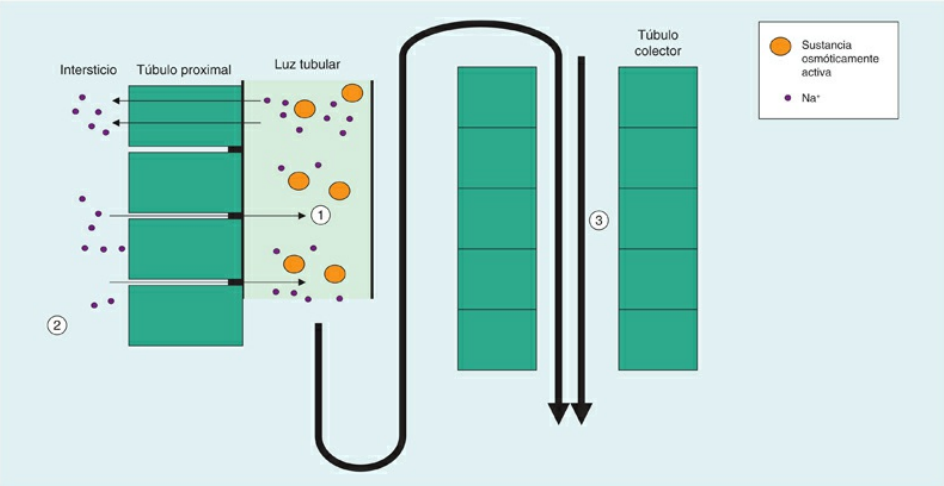


FIGURA E47-1 Eliminación de sodio en la diuresis osmótica. *1,* secreción transcelular de sodio; *2,* disminución de la osmolalidad medular; *3,* flujo rápido en el túbulo colector.

Así, en el túbulo proximal se altera el manejo del sodio, ya que la absorción de este por vía transcelular es contrarrestada por su secreción por vía paracelular a favor de gradiente de concentración. Por otro lado, en las porciones distales de la nefrona, al ser el flujo elevado, el tránsito es rápido, lo que limita la reabsorción de agua en este segmento. Finalmente, la disminución de sodio en el intersticio reduce la osmolalidad de la médula y acelera el tránsito por los vasos rectos, limitando la posibilidad de reabsorción de agua.

Poliuria acuosa

Aparece en dos circunstancias: *a)* cuando se alteran los mecanismos que mantienen la hiperosmolalidad del intersticio, o *b)* si existe una alteración en la liberación o los efectos de la vasopresina (ADH). En ambas circunstancias, el líquido hipoosmótico que llega a la porción gruesa ascendente del asa de Henle no puede ser concentrado, por lo que se elimina una orina hipoosmolar. En ocasiones, la poliuria corresponde a una respuesta adecuada a la ingesta de una gran cantidad de agua. A continuación se recogen los principales mecanismos de la poliuria acuosa.

Ausencia de la hiperosmolalidad normal en el intersticio medular

Como hemos mencionado previamente (v. cap. 45), el aumento progresivo de la osmolalidad medular es una condición necesaria para la reabsorción de agua en el túbulo colector, siempre que actúe la ADH.

Este es el mecanismo de la poliuria en las nefropatías tubulointersticiales. En estas entidades se ve afectada la mayor parte de los mecanismos implicados en la generación y el mantenimiento de la hiperosmolalidad. Así, la lesión del intersticio limita la retención de sustancias con actividad osmótica; la

afectación del asa de Henle altera el desarrollo del mecanismo de contracorriente, y la inflamación hace aumentar el flujo en los vasos rectos que «lava» el intersticio.

Por otro lado, en los individuos cuya ingesta proteica es pobre, la eliminación de urea es infranormal, por lo que también se reduce la osmolalidad alta del intersticio.

También son causa de poliuria por este mecanismo las alteraciones congénitas del transportador de urea de tipo B (UT-B).

Alteración del sistema de la ADH

Esta situación se denomina diabetes insípida y se debe a que el líquido hipoosmolar que llega al túbulo colector no puede ser liberado de agua, por lo que esta accede a la orina. Existen dos formas principales de diabetes insípida: central, en la que está alterada la liberación hipotalámica de ADH (v. cap. 57), y nefrogénica, en la que la respuesta tubular a la ADH es inadecuada. A su vez, existen dos formas de diabetes insípida nefrogénica: hereditaria (por alteración de los receptores V_2 o por defecto de la acuaporina 2) y adquirida (tóxica [p. ej., por litio], en la fase poliúrica de la insuficiencia renal aguda, en la obstrucción de las vías urinarias, en la hipercalcemia y en la hipopotasemia).

Polidipsia primaria

Se debe a la ingesta de una gran cantidad de agua, que es eliminada por los mecanismos normales.

Caracterización de la poliuria

La medida de la osmolalidad urinaria permite inicialmente clasificar a los pacientes con poliuria en los dos grupos patogénicos (fig. 47-1): una orina con osmolalidad superior a la plasmática (> 300 mOsm/kg) sugiere una diuresis por exceso de solutos, mientras que valores inferiores a los plasmáticos indican la presencia de una diuresis acuosa. Si el trastorno es una poliuria acuosa, la respuesta de la osmolalidad urinaria a la restricción hídrica y a la administración exógena de ADH permite identificar el mecanismo responsable.

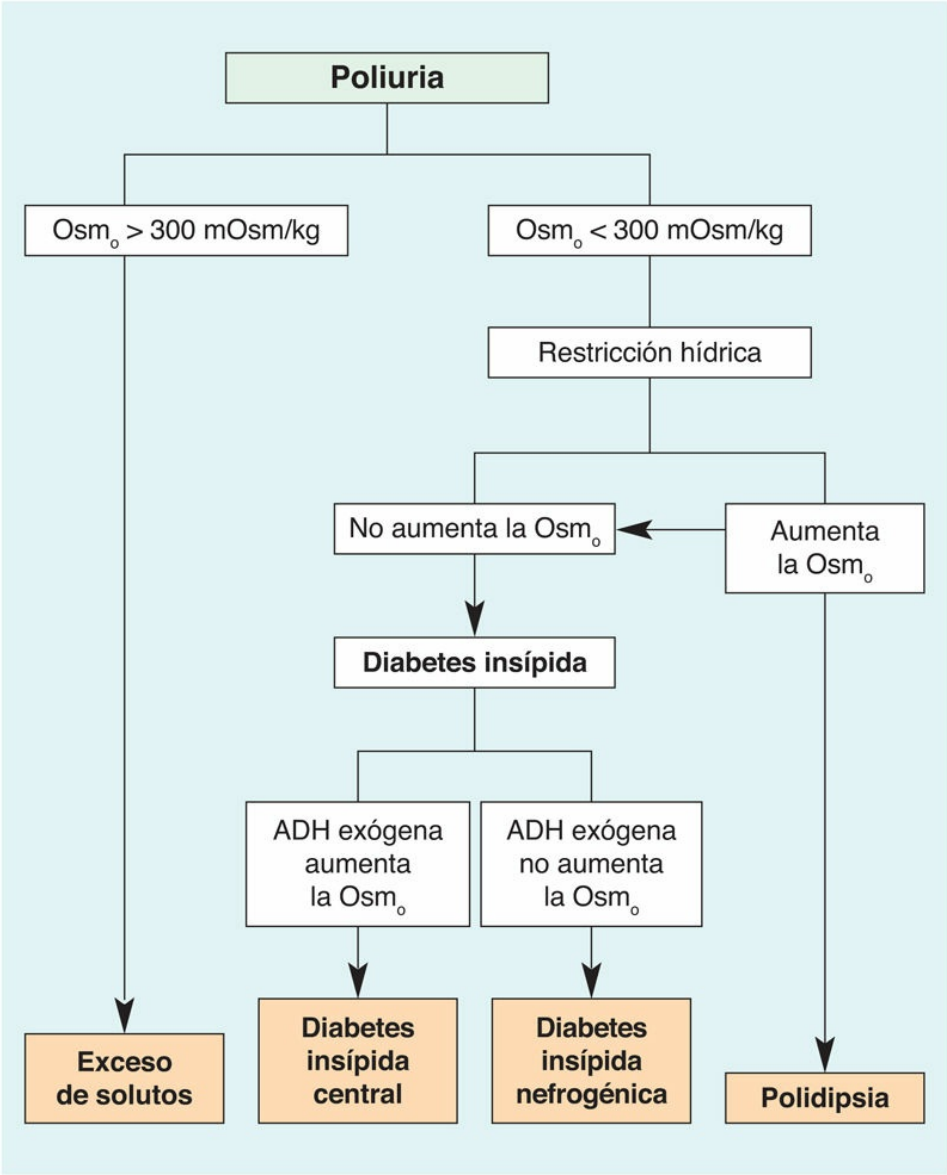


FIGURA 47-1 Orientación del mecanismo de la poliuria.

En la actualidad, la medida de copeptina plasmática es una prueba útil en la diferenciación de los mecanismos de poliuria acuosa (v. cap. 57).

Consecuencias

Si el paciente está consciente, la poliuria ocasiona aumento de la sed (polidipsia). Por otro lado, como la depleción de agua es superior a la de sodio, aparece hipernatremia (v. cap. 68).

Oliguria y anuria

Se denomina *oliguria* a la emisión de menos de 400 mL de orina en 24 h (20 mL/h), y se habla de *anuria*, que literalmente significa «ausencia de orina», cuando la diuresis es menor de 100 mL. Para evitar la confusión con la retención urinaria por trastornos de la micción, conviene sondar al paciente antes de afirmar la existencia de anuria.

El límite de 400 mL/día para la oliguria no es arbitrario, ya que es la cantidad mínima de agua necesaria para contener la carga obligada de solutos que ha de ser eliminada (600 mOsm), concentrando la orina hasta 1.200 mOsm/kg, es decir, al máximo.

Mecanismos y causas

La reducción patológica de la cantidad de orina puede ser consecuencia de una disminución del filtrado glomerular o de un aumento de la absorción tubular de agua (fig. 47-2).

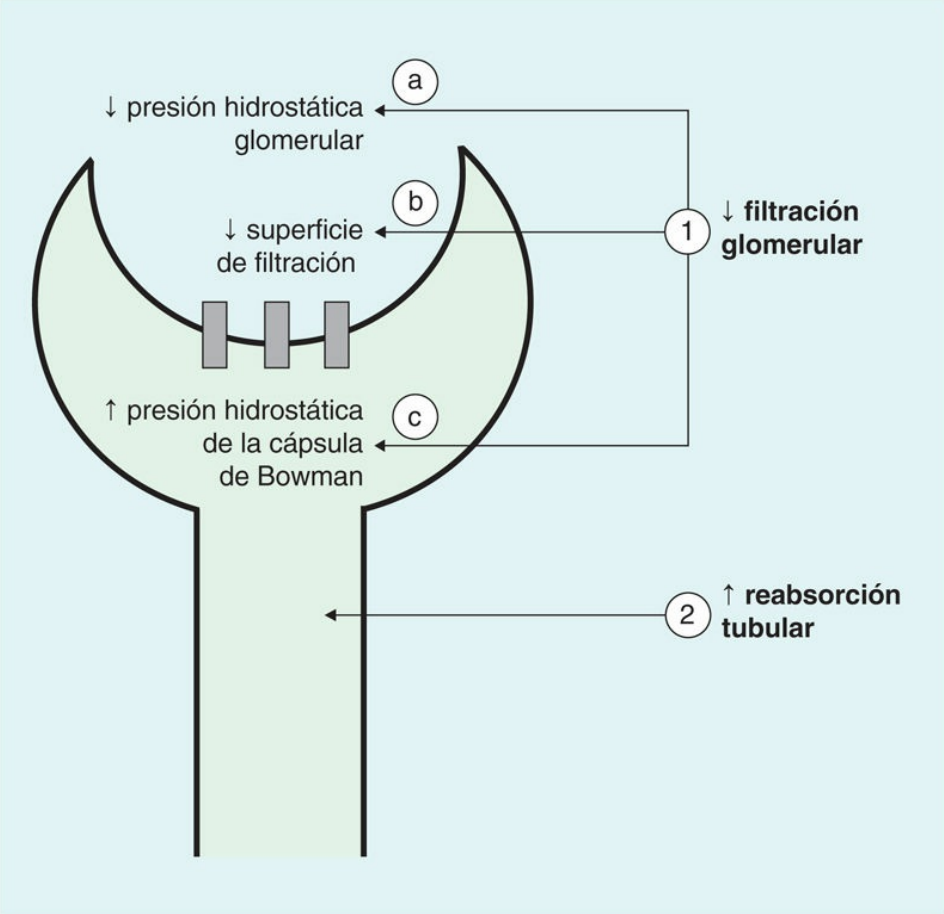


FIGURA 47-2 Mecanismos de producción de oliguria.

Disminución del filtrado glomerular

Teniendo en cuenta que el filtrado glomerular depende de los factores mencionados previamente (v. cap. 45) y que las variaciones de la presión oncótica (π) no influyen sensiblemente, la disminución de la filtración glomerular puede deberse a tres factores:

1. **Descenso de la presión hidrostática capilar glomerular.** La presión hidrostática en los capilares glomerulares disminuye cuando

desciende la perfusión renal (p. ej., todos los tipos de insuficiencia circulatoria) o cuando se produce vasoconstricción de la arteriola aferente.

2. **Reducción del coeficiente de ultrafiltración.** Este coeficiente disminuye en dos circunstancias principales: en las glomerulopatías, en las que se altera la superficie de filtración en las nefronas afectadas, y en las fases avanzadas de la insuficiencia renal crónica, cuando está muy reducido el número de nefronas activas y, por lo tanto, también lo está la superficie de filtración.
3. **Aumento de la presión hidrostática de la cápsula de Bowman.** La presión en la cápsula de Bowman aumenta en la nefropatía obstructiva, ya que la orina estancada por encima del obstáculo eleva la presión de forma retrógrada hasta la cápsula de Bowman. También en la necrosis tubular aguda (mecanismo más frecuente de la insuficiencia renal aguda de origen renal), la acumulación de detritos en la luz eleva la presión en la cápsula de Bowman (v. cap. 49).

Aumento de la reabsorción tubular de agua

Aparece en todas las circunstancias de disminución de la volemia absoluta o eficaz. También es un mecanismo de producción de oliguria en la necrosis tubular aguda, donde parte del líquido filtrado «se escapa» a través del epitelio denudado (v. cap. 49).

Tipos de oliguria

La oliguria es una manifestación clínica íntimamente relacionada con la insuficiencia renal aguda (v. cap. 49) y, como ella, se clasifica en tres tipos: prerrenal (cuando la causa radica en una disminución de la perfusión renal), renal (en lesiones del parénquima renal) y posrenal u obstructiva (cuando están afectadas las vías urinarias). Por ello, la diferenciación entre los tres tipos y sus consecuencias se estudiarán en el capítulo 49.

Nicturia

Es el aumento de la eliminación de orina durante la noche; en esta definición está incluido un aumento tanto de la cantidad de eliminación de la orina como del número de micciones.

Mecanismos y causas

Existen dos mecanismos, no excluyentes, de nicturia (v. fig. e47-2), que se exponen a continuación.

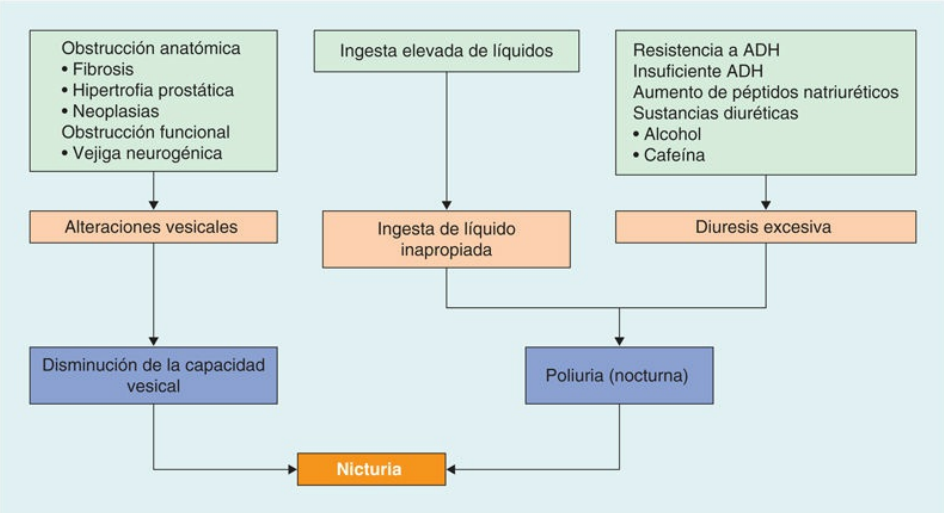


FIGURA E47-2 Mecanismos y causas de nicturia.

Poliuria nocturna

La nicturia puede existir en cualquiera de las situaciones de poliuria ya mencionadas en el apartado correspondiente. Además, en los pacientes con edemas, con el decúbito nocturno mejora la hemodinámica renal, y el líquido de los edemas (p. ej., en la insuficiencia cardíaca congestiva) es reabsorbido y eliminado por el riñón.

Disminución de la capacidad de la vejiga urinaria

En algunas situaciones (p. ej., hipertrofia prostática o cistitis), la disminución de la capacidad de la vejiga urinaria facilita el desencadenamiento del reflejo de la micción.

Consecuencias

Además de las molestias lógicas, la nicturia dificulta el ritmo sueño-vigilia y, en pacientes ancianos, puede llevar a un aumento de caídas con fracturas óseas.

Alteraciones cualitativas

Las principales alteraciones cualitativas de la orina afectan al color, al olor, a la transparencia o a la composición. En este apartado nos referiremos a las principales situaciones, destacando dos de especial importancia: la hematuria y la proteinuria.

Alteraciones del color

Como regla general, la orina abundante es más clara que la escasa, ya que en la primera los cromógenos que la tiñen están diluidos y en la segunda están concentrados. Esta idea se aplica no solo al color normal (amarillento), sino también a los diferentes colores anormales. Las alteraciones del color de la

orina pueden deberse a tres tipos de situaciones diferentes: *a)* presencia de metabolitos anormales; *b)* consumo de alimentos, o *c)* ingesta de determinados fármacos. En la tabla 47-1 se representan, a modo de ejemplo, algunas coloraciones anormales y sus causas.

Tabla 47-1

Alteraciones del color de la orina

Color	Componente patológico	Alimentos	Fármacos
Rojo/rosa/naranja	Sangre (hematuria) Hemoglobina (hemoglobinuria) Mioglobina (mioglobinuria)	Remolacha* Moras	Rifampicina Difenilhidantoína Desferoxamina
Azul/verde	Biliverdina (ictericia obstructiva) Piocianina (infección por *Pseudomonas aeruginosa*)	Espárragos	Amitriptilina Propofol
Púrpura	Síndrome de la bolsa de orina púrpura† Síndrome del pañal azul†	—	—
Marrón	Bilirrubina conjugada Hematina (hemoglobina degradada) Porfirinas	Ruibarbo Habas	Metildopa Metronidazol Antimaláricos
Negro	Ácido homogentísico (alcaptonuria) Melanina (melanoma)	—	—

* Se asocia principalmente a situaciones con aumento de absorción de hierro intestinal (ferropenia, hemocromatosis).

† Relacionados con el manejo del triptófano, adquiridos (v. fig. e47-3) o hereditarios (pañal azul).

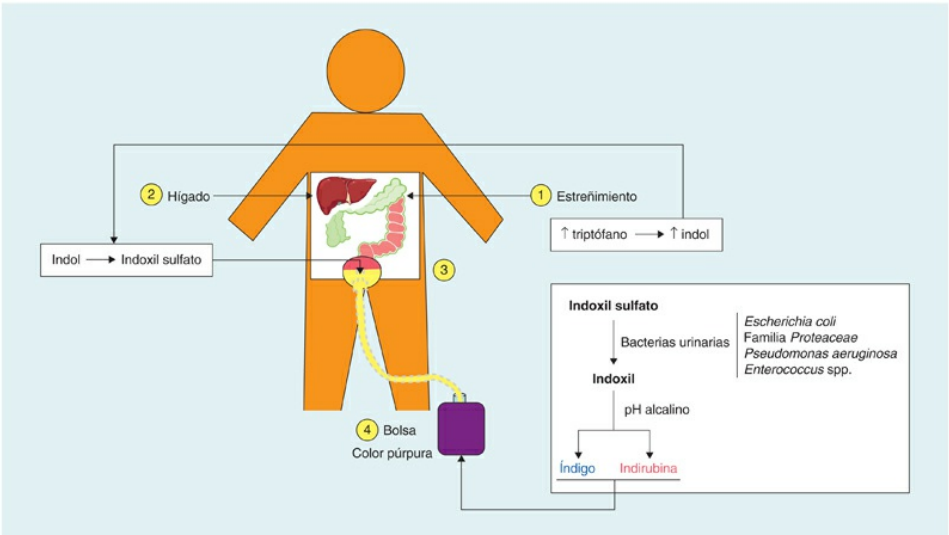


FIGURA E47-3 Orina púrpura.

Debido a su frecuencia e importancia semiológica, nos detendremos en el

estudio de la hematuria.

Hematuria

Se denomina hematuria a la presencia de sangre en la orina. Se clasifica en dos tipos: visible (también denominada macroscópica, en la que la orina presenta a simple vista un color rojo, o pardo si ha sido transformada) y no visible (si el aspecto macroscópico es normal, pero en el estudio microscópico del sedimento aparecen tres o más eritrocitos/campo de alta resolución [hpf]).

El hallazgo de una hematuria macroscópica no se correlaciona con el grado de hematuria, ya que es suficiente con 1 mL de sangre para que se altere el color de la orina. La hematuria debe diferenciarse de la uretrorragia, que es la emisión de sangre espontánea por el meato uretral no acompañada de orina y que supone una lesión distal al esfínter externo.

Mecanismos y causas

La hematuria significa que se ha establecido una comunicación entre la luz de los vasos y todo el sistema urinario (desde el glomérulo hasta el final de la uretra).

Las causas más características de hematuria son las siguientes:

- **Glomerulopatías.** La lesión de la membrana de filtración glomerular permite la salida de eritrocitos hacia la cápsula de Bowman. Pueden ser congénitas (p. ej., enfermedad de Alport, en la que existe una mutación del colágeno de tipo IV) o adquiridas.
- **Inflamación del riñón y las vías urinarias.** La extravasación de eritrocitos es un dato característico de la inflamación. En el aparato urinario, estos eritrocitos acceden a la orina y son los responsables de la hematuria.
- **Litiasis.** Los cálculos pueden erosionar la mucosa de las vías urinarias y dar lugar a hematuria.
- **Neoplasias.** La ulceración de tumores de las vías urinarias es responsable de la lesión de los vasos y, por lo tanto, del vertido de sangre a la orina.
- **Infarto renal o necrosis papilar.** Teniendo en cuenta la rica irrigación del riñón, cuando aparece necrosis, se vierte sangre a la orina.
- **Diátesis hemorrágicas** (v. cap. 55). Son causa de hemorragias de cualquier localización.

Datos de localización

El empleo de varios datos, de fácil obtención, puede ayudar en la localización del origen del sangrado en el paciente con hematuria.

La primera consideración que debe hacerse ante una orina de color rojo o marrón es distinguir si se trata de una hematuria u otra causa de

pigmentación urinaria (v. cap. 46).

Una vez confirmada la presencia de hematuria, es muy importante distinguir si su origen es renal o extrarrenal. Para ello existen varios datos orientadores. Así, la presencia de cilindros eritrocitarios, la asociación con proteinuria, las alteraciones morfológicas de los eritrocitos o el color «coca-cola» de la orina sugieren un origen renal. Por el contrario, el color rojo de la orina o la presencia de coágulos orientan hacia una localización extrarrenal.

En el capítulo 46 se ha indicado el valor de los cilindros eritrocitarios y de la alteración de los eritrocitos urinarios en la orientación del origen de la hematuria. Debemos indicar que la presencia de sangre *per se* no da lugar a proteinuria (1 mL de sangre contiene 35 mg de proteínas), por lo que este dato sugiere otro proceso responsable de la hematuria. El color pardo de las hematurias renales se debe a la influencia del pH ácido sobre la hemoglobina. Finalmente, la presencia de urocinasa en el glomérulo y los túbulos renales evita la formación de coágulos.

Por último, en presencia de hematuria extrarrenal, además de los estudios de imagen, la realización de la «prueba de los tres vasos» permite orientar sobre la localización. La prueba consiste en recoger la orina de una micción en tres recipientes: en el primero la inicial, en el segundo la de la micción media y en el tercero la del final. Si únicamente es hemorrágica la orina del primer vaso, la lesión es probable que asiente en la uretra. Si aparece hematuria solo en el tercer vaso (hematuria terminal), la lesión asienta en el trígono vesical. Finalmente, si aparece en las tres muestras, el origen está en el cuerpo vesical, los uréteres o la pelvis renal.

Consecuencias

Las consecuencias de la hematuria son las comunes a todas las hemorragias, es decir, hipovolemia si es masiva y ferropenia si es discreta y persistente. Por otro lado, la hematuria, en concreto la extrarrenal, puede ocasionar un cólico nefrítico si produce coágulos que obstruyen el flujo urinario ureteral (v. cap. 50).

Alteraciones del olor y de la transparencia

Se altera el *olor* de la orina en varias circunstancias: infección urinaria (sobre todo si aumenta la cantidad de amoníaco generado por bacterias ureasa positivas), eliminación excesiva de cuerpos cetónicos (descompensación diabética, ayuno, ingesta de alcohol), consumo de algunos alimentos (sobre todo espárragos o coles de Bruselas, que dan lugar a metanotiol) o especias (p. ej., comino, cilantro), y algunas alteraciones del metabolismo de los aminoácidos (v. cap. 65).

La *transparencia* de la orina se altera cuando su contenido en células, proteínas o cristales está aumentado. La modificación del pH o de la

temperatura puede alterar esta característica organoléptica. Así, la acidificación o enfriamiento de la orina hace precipitar los cristales de ácido úrico, mientras que la alcalinización hace precipitar los cristales de fosfatos.

Alteraciones de la composición

Existen muchas situaciones en las que se altera la composición de la orina, que serán contempladas en otros capítulos de este libro. En este apartado nos centraremos en una alteración de especial importancia: la proteinuria.

Proteinuria

La orina normal contiene proteínas, pero en tan pequeña concentración que no son detectadas por los procedimientos habituales. Este hecho se debe a dos factores asociados: la limitación del filtro glomerular (mecánica y eléctrica) y la reabsorción tubular de una gran parte de las proteínas filtradas (v. cap. 45).

El filtrado glomerular normal contiene entre 1 y 10 mg/ 100 mL. Esta concentración en apariencia es despreciable, pero teniendo en cuenta que la cantidad de filtrado diaria es de unos 180 L, si se eliminaran todas las proteínas filtradas, la proteinuria sería de 2-20 g. La reabsorción en el túbulo proximal, por endocitosis, limita la pérdida proteica a menos de 150 mg/24 h.

Además de las proteínas plasmáticas, la orina contiene proteínas que son añadidas en los túbulos renales (la proteína de Tamm-Horsfall) y en las vías urinarias (fig. 47-3). De esta forma, las proteínas eliminadas fisiológicamente son: albúmina (40%), proteína de Tamm-Horsfall (30%), IgG (10%), cadenas ligeras (5%) e IgA (3%).

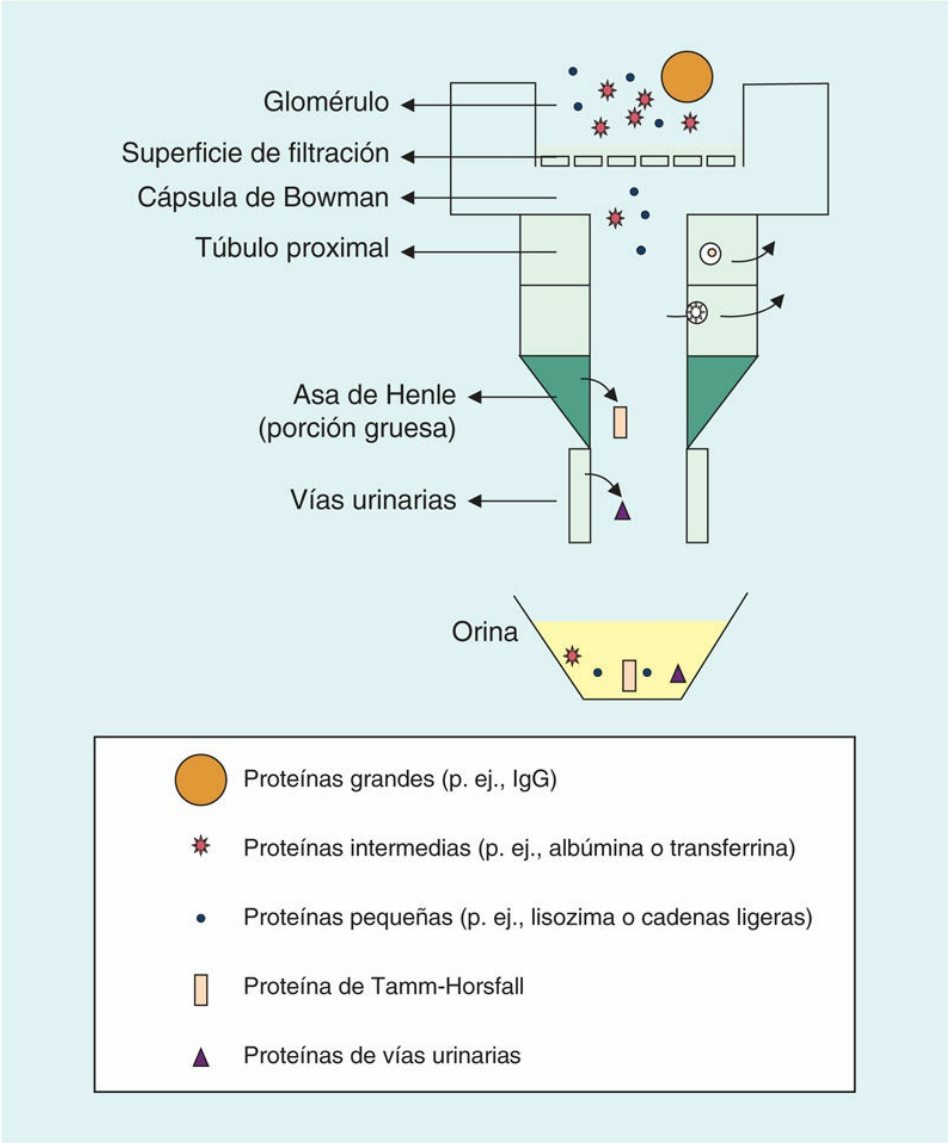


FIGURA 47-3 Eliminación normal de proteínas.

Mecanismos y causas

Los mecanismos de la proteinuria, con ejemplos de las causas que los desencadenan, son los siguientes (fig. 47-4).

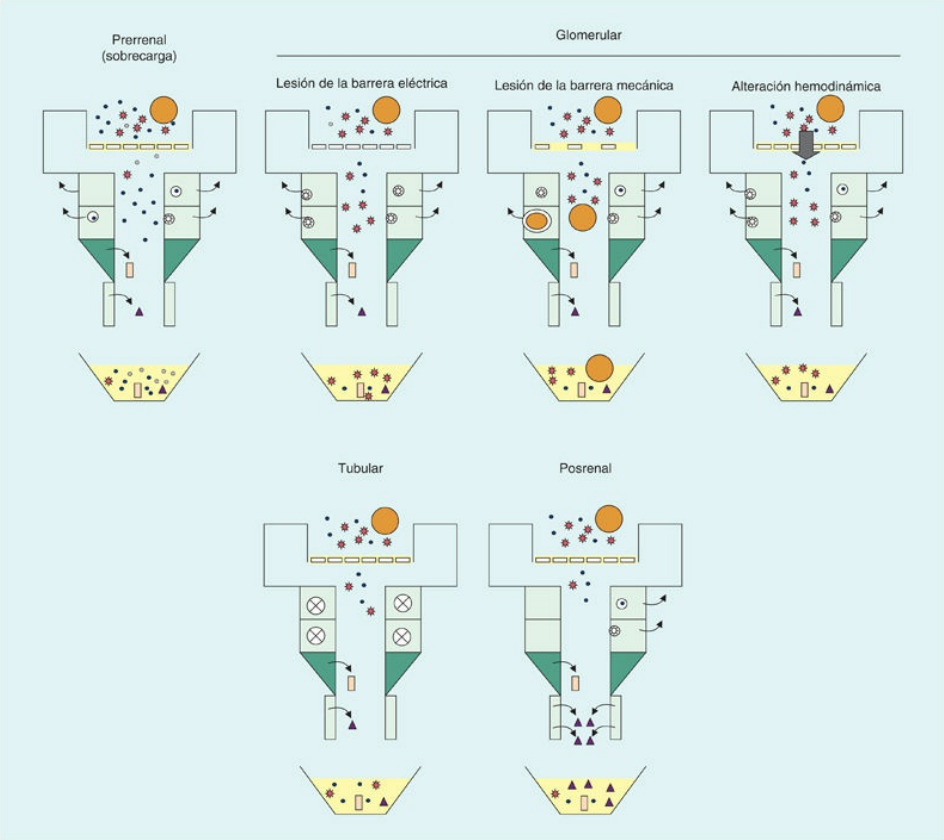


FIGURA 47-4 Mecanismos de producción de proteinuria. Para la identificación de estructuras, véase la figura 47-3.

Proteinuria prerrenal o por sobrecarga

En estas situaciones, aunque la membrana de filtración glomerular es normal, la cantidad plasmática de proteínas de pequeño tamaño es muy elevada y, por lo tanto, aumenta la cantidad filtrada. En estas condiciones se satura la capacidad de reabsorción tubular y entonces aparece proteinuria.

Son ejemplo de este mecanismo varias situaciones. Así, en el mieloma (v. cap. 54), las células plasmáticas tumorales liberan cadenas ligeras de inmunoglobulina que atraviesan el filtro glomerular y aparecen en la orina (proteinuria de Bence-Jones). Otros ejemplos son la proteinuria a expensas de lisozima (peso molecular: 14.000) en las leucemias mielomonocíticas, la hemoglobinuria y la mioglobinuria (v. cap. 46).

Proteinuria glomerular

Aparece cuando se alteran las propiedades de filtración de la superficie glomerular y se caracteriza por ser una proteinuria en la que predomina la pérdida de albúmina. A partir de su mecanismo de producción, pueden distinguirse tres tipos:

1. **Pérdida de la barrera eléctrica de filtración.** Aparece en la nefropatía con cambios mínimos de los niños; en ella se observa por microscopia electrónica una fusión de los podocitos. En esta situación, las

proteínas de tamaño intermedio (albúmina, transferrina) atraviesan la barrera de filtración con facilidad al desaparecer la repulsión eléctrica. Aunque en el túbulo proximal se produce la reabsorción de parte de las proteínas filtradas, esta es desbordada, y entonces aparece proteinuria. En estas circunstancias, la proteinuria es selectiva (no atraviesan las proteínas de gran tamaño). Por ello, el cociente IgG/transferrina en la orina es bajo (< 0,1).

2. **Pérdida de la barrera mecánica de filtración.** Tiene lugar en aquellas circunstancias en las que existen inflamación glomerular (glomerulonefritis), depósito glomerular de elementos anormales (p. ej., diabetes, amiloidosis) y alteraciones hereditarias de los componentes de la membrana (p. ej., en deficiencias de nefrina, podocina y cadena β_2 de la laminina) (v. cap. 45). Las proteinurias producidas por este mecanismo no son selectivas y atraviesan la membrana de filtración todos los tipos de proteínas. Por eso, el cociente IgG/transferrina es mayor de 0,1.
3. **Alteraciones hemodinámicas.** En aquellas situaciones en las que está aumentada la presión glomerular se produce un incremento de la filtración proteica, sin lesiones estructurales de la superficie de filtración. Este tipo de proteinuria se denomina funcional en contraposición al resto, en los que se observan alteraciones tisulares.

Existen muchos ejemplos de proteinuria por alteraciones hemodinámicas. Así, por ejemplo, en la insuficiencia cardíaca congestiva o en la trombosis de la vena renal aumenta la presión venosa y se incrementa la fracción de filtración. En otras circunstancias (fiebre, ejercicio físico y en la denominada proteinuria ortostática, que desaparece con el decúbito), el aumento de la perfusión renal (probablemente por factores neurohumorales) aumenta la cantidad de proteína filtrada. Finalmente, en la insuficiencia renal crónica, las nefronas residuales reciben un aumento de flujo sanguíneo que condiciona una hiperfiltración proteica.

La composición de la proteinuria por alteraciones hemodinámicas es similar a la fisiológica, es decir, albúmina y proteínas de bajo tamaño.

Proteinuria tubular

Aparece en lesiones hereditarias o adquiridas de los túbulos proximales. El mecanismo de producción es simple, ya que no se reabsorben las proteínas normalmente filtradas, por lo que aparecen en la orina. En estas circunstancias, la concentración urinaria de proteínas de bajo peso molecular (lisozima, β_2-microglobulina) supera a la de albúmina, lo cual indica la importancia del túbulo proximal en la reabsorción de estas.

Proteinuria posrenal

Se observa en presencia de inflamación o neoplasias ulceradas de las vías urinarias. La composición de las proteínas de la orina es la característica de los exudados.

Consecuencias

La principal consecuencia de la proteinuria, cuando es intensa y glomerular, es la disminución de las proteínas plasmáticas y, por lo tanto, de la presión oncótica. Si el hígado es incapaz de sintetizar una cantidad suficiente de proteínas, aparecerán edemas, elemento importante en la definición del síndrome nefrótico (v. cap. 48). Por otro lado, la persistencia de la proteinuria de cualquier origen puede dañar los túbulos renales.

Los mecanismos implicados en la toxicidad directa de las proteínas son diversos. Así, las proteínas endocitadas son destruidas por la fusión de lisosomas a la vacuola. El incremento en el tráfico intracelular puede llevar a la rotura de lisosomas en el citoplasma, ocasionando la destrucción de la célula tubular. En segundo lugar, la sobrecarga proteica de la célula tubular estimula la producción de mediadores (factor de crecimiento derivado de las plaquetas [PDGF], factor de crecimiento transformante β [TGF-β]), que incrementan la producción de colágeno y dan lugar a fibrosis peritubular.

Manifestaciones generales de las nefropatías

Teniendo en cuenta la participación del riñón en múltiples aspectos de la homeostasis, es fácil comprender que las lesiones renales darán lugar a múltiples manifestaciones generales. En otros capítulos de este manual nos referiremos a las *alteraciones del metabolismo hidrosalino* (v. cap. 68), *ácido-base* (v. cap. 69), *fosfocálcico* (v. cap. 62) o de la *serie roja* (v. caps. 51 y 52). En este apartado contemplaremos únicamente la hipertensión y los edemas de origen renal.

Hipertensión de origen renal

Probablemente, el riñón interviene en todas las formas de hipertensión, ya que entre sus funciones se incluye, ante cualquier elevación patológica de la presión arterial, el aumento de la eliminación de sodio y agua. Sin embargo, desde la perspectiva tradicional, solo se considera hipertensión de origen renal aquella que es atribuible a la disfunción de este órgano con descenso de filtrado glomerular.

Los dos mecanismos que desencadenan esta enfermedad son la secreción de sustancias presoras y el aumento de la volemia.

Secreción de sustancias presoras

Este mecanismo es el responsable de la hipertensión en la estenosis de una arteria renal (hipertensión vasculorrenal), en las neoplasias productoras de renina y en algunos casos de insuficiencia renal.

La patogenia es simple en la estenosis de una arteria renal y en los tumores productores de renina. El mecanismo inicial es el aumento de renina debido a la producción directa de esta enzima o al estímulo de su producción por la disminución de la presión de perfusión renal. El aumento de renina estimula el eje angiotensina-aldosterona y, por ello, este tipo de hipertensión incluye dos componentes: un aumento de resistencias (por la acción vasoconstrictora de la angiotensina II) y un aumento de volumen (debido a la retención de sodio y agua inducida por la angiotensina II [en el túbulo proximal] y por la aldosterona [en el túbulo colector]).

Existen tres tipos de datos que sustentan esta interpretación: *a)* la demostración de la elevación de renina en sangre venosa total y, específicamente, en la vena renal del lado afectado; *b)* la normalización de la presión con agentes inhibidores de la acción de la angiotensina o de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA), y *c)* la desaparición de la elevación de la presión tras la corrección quirúrgica de la estenosis arterial.

Un aspecto importante es que estos mecanismos solo son responsables del inicio y el mantenimiento de la hipertensión durante un cierto período de tiempo. La propia hipertensión, si se mantiene durante un tiempo prolongado, puede perpetuarse al afectar al riñón contralateral.

Aumento de la volemia

En algunas nefropatías (síndrome nefrítico, fase oligúrica de las insuficiencias renales aguda y crónica), disminuye el filtrado glomerular, por lo que se retienen sodio y agua en los vasos; esto eleva la volemia, el gasto cardíaco y la presión arterial.

La participación de este mecanismo puede confirmarse, pues, si se elimina el exceso de sodio y de agua mediante técnicas de diálisis, se normaliza la presión arterial.

Edema de origen renal

De forma similar a la hipertensión, la participación del riñón es esencial en la promoción y el mantenimiento del edema en general. En este apartado solo nos referiremos a los mecanismos y a las características del edema relacionado con la alteración de la función renal.

Mecanismos y causas

Los dos principales mecanismos por los que se desencadenan edemas en las nefropatías son la proteinuria intensa y la hipervolemia.

Proteinuria intensa

Tiene lugar en nefropatías (principalmente glomerulopatías) en las que se altera la permeabilidad de la barrera de filtración de las proteínas (en concreto, las responsables de síndrome nefrótico; v. cap. 48). En estas circunstancias, la disminución de proteínas plasmáticas hace descender la presión oncótica capilar y se desequilibra el balance de las presiones hidrostática y oncótica en los capilares. Como consecuencia, se produce un movimiento del líquido desde la sangre hacia el espacio intersticial, que es el responsable de la aparición de edemas que predominan en tejido laxo (edema de baja presión). A continuación, la hipovolemia secundaria estimula la reabsorción tubular de agua y sodio, que perpetúa esta situación.

Hipervolemia

En las mismas circunstancias en las que la afectación renal desencadena hipertensión pueden aparecer edemas, ya que el agua y el sodio no solo acceden al espacio intravascular (responsable de la hipertensión), sino también al espacio intersticial (responsable de la aparición de edemas).

Características

La característica más notable del edema renal por proteinuria, a diferencia del de origen cardíaco, es que no solo se localiza en las zonas declives, sino también en la cara, sobre todo en los párpados, en los que abunda el tejido conjuntivo laxo. Probablemente la diferencia se deba a que el paciente renal, al no tener disnea, no está obligado a mantenerse en posición vertical, como lo está el paciente con insuficiencia cardíaca. Cuando el edema es secundario a hipervolemia por pérdida de filtrado, sí se producen datos de congestión pulmonar.

Autoevaluación

Preguntas

1. No es causa de poliuria osmótica:
    a) Diabetes insípida
    b) Diabetes mellitus
    c) Estados hipercatabólicos
    d) Fase de recuperación de una insuficiencia renal aguda
    e) Uso de diuréticos
2. Es característica la elevación de copeptina en sangre en:
    a) Diabetes insípida central completa
    b) Diabetes insípida central parcial
    c) Polidipsia primaria
    d) Diabetes insípida nefrogénica
    e) Ninguna de las anteriores
3. El límite establecido para la definición de oliguria es un valor inferior, en 24 h, a:
    a) 0 mL
    b) 100 mL
    c) 200 mL
    d) 400 mL
    e) 600 mL
4. La presencia de orina de color verde/azulado no sugiere:
    a) Porfiria
    b) Infección urinaria
    c) Ictericia obstructiva
    d) Consumo de espárragos
    e) Administración de propofol
5. La mutación del colágeno de tipo IV es causa de:
    a) Orina con olor a «pies sudados»
    b) Síndrome nefrótico congénito
    c) Enfermedad de Alport
    d) Todos los anteriores
    e) Ninguno de los anteriores

6. Todos los datos siguientes orientan hacia un origen renal de la hematuria, excepto:
    a) Presencia de coágulos
    b) Asociación con proteinuria
    c) Presencia de cilindros
    d) Color «coca-cola» de la orina
    e) Eritrocitos dismórficos
7. Además de la albúmina, ¿cuál de las siguientes proteínas es la más abundante en la orina normal?
    a) Lisozima
    b) Proteína de Tamm-Horsfall
    c) IgA
    d) Cadenas ligeras
    e) IgG
8. En la leucemia mielomonocítica el mecanismo de producción de la proteinuria es:
    a) Prerrenal
    b) Pérdida de la barrera eléctrica glomerular
    c) Pérdida de la barrera mecánica de filtración
    d) Alteración hemodinámica renal
    e) Lesión tubular
9. La proteinuria selectiva caracteriza a la siguiente afectación:
    a) Pérdida de la barrera eléctrica glomerular
    b) Pérdida de la barrera mecánica de filtración
    c) Alteración hemodinámica renal
    d) Lesión tubular
    e) Lesión de las vías urinarias
10. En la hipertensión de origen renal está implicado:
    a) Aumento de sustancias presoras
    b) Retención de sodio y agua
    c) Proteinuria
    d) Lo indicado en las respuestas a y b
    e) Lo indicado en las respuestas b y c

Respuestas

1. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: la poliuria por diuresis osmótica se debe inicialmente a la presencia de un exceso de sustancias no absorbidas con efecto osmótico en la luz tubular. Las causas más frecuentes son: 1) la diabetes mellitus, en la que la cantidad filtrada de glucosa supera la capacidad de reabsorción del túbulo; 2) la pérdida excesiva de urea en orina (p. ej., en estados hipercatabólicos o en la recuperación de una insuficiencia renal aguda), y 3)

el empleo de diuréticos.

2. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: en la diabetes insípida nefrogénica existe una ausencia de respuesta a la ADH, por lo que aumenta la liberación de esta hormona (y, por lo tanto, de copeptina) (v. cap. 57).

3. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: se denomina oliguria a la emisión de menos de 400 mL de orina en 24 h, y se habla de anuria, que literalmente significa «ausencia de orina», cuando la diuresis es menor de 100 mL. Para evitar la confusión con la retención urinaria por trastornos de la micción, conviene sondar al paciente antes de afirmar la existencia de anuria.

4. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: en algunas porfirias es característica la presencia de orina de color «coca-cola». En el resto de las situaciones puede encontrarse orina de color verde o azul.

5. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: la mutación del gen del colágeno de tipo IV altera la membrana glomerular y ocasiona la enfermedad de Alport, en la que aparece hematuria, siendo la proteinuria de bajo grado.

6. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: una vez confirmada la presencia de hematuria, es muy importante distinguir si su origen es renal o extrarrenal. Para ello existen varios datos orientadores. Así, la presencia de cilindros eritrocitarios, la asociación con proteinuria, las alteraciones morfológicas de los eritrocitos o el color «coca-cola» de la orina sugieren un origen renal. Por el contrario, el color rojo de la orina o la presencia de coágulos orientan hacia una localización extrarrenal.

7. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: además de las proteínas plasmáticas, la orina contiene proteínas que son añadidas en los túbulos renales (la proteína de Tamm-Horsfall) y en las vías urinarias. De esta forma, las proteínas

eliminadas fisiológicamente son: albúmina (40%), proteína de Tamm-Horsfall (30%), IgG (10%), cadenas ligeras (5%) e IgA (3%).

8. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: en la proteinuria prerrenal o por sobrecarga, aunque la membrana de filtración glomerular es normal, la cantidad plasmática de proteínas de pequeño tamaño es muy elevada y, por lo tanto, aumenta la cantidad filtrada. En estas condiciones se satura la capacidad de reabsorción tubular y entonces aparece proteinuria. Un ejemplo es la proteinuria a expensas de lisozima (peso molecular: 14.000) en las leucemias mielomonocíticas.

9. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: la pérdida de la barrera eléctrica de filtración aparece en la nefropatía con cambios mínimos de los niños. Las proteínas de tamaño intermedio (albúmina, transferrina) atraviesan la barrera de filtración con facilidad al desaparecer la repulsión eléctrica. En estas circunstancias, la proteinuria es selectiva (no atraviesan las proteínas de gran tamaño). Por ello, el cociente IgG/transferrina en la orina es bajo (< 0,1).

10. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: probablemente, el riñón interviene en todas las formas de hipertensión, ya que entre sus funciones se incluye, ante cualquier elevación patológica de la presión arterial, el aumento de la eliminación de sodio y agua. Sin embargo, desde la perspectiva tradicional, solo se considera hipertensión de origen renal aquella que es atribuible a la disfunción de este órgano. Los dos mecanismos que desencadenan esta enfermedad son la secreción de sustancias presoras y el aumento de la volemia.

CAPÍTULO 48

Síndromes de la patología renal (I)

Glomerulonefrítico, nefrótico, tubulopatías, nefropatía intersticial y vascular renal

Los síntomas y los signos de la patología renal que hemos descrito en los capítulos previos se agrupan de formas características en los síndromes que vamos a estudiar. En este capítulo nos referiremos a cinco de ellos y desarrollaremos los dos restantes (insuficiencia renal aguda e insuficiencia renal crónica) en el capítulo 49.

Los dos primeros síndromes (glomerulonefrítico y nefrótico) se caracterizan por la afectación del corpúsculo renal, presentando algunos datos comunes y otros diferenciales.

Esta denominación procede de un concepto clásico, que se ha demostrado falso posteriormente, según el cual se distinguía el «síndrome nefrítico», de origen inflamatorio, del «síndrome nefrótico», de origen degenerativo. En la actualidad, la definición de ambos síndromes deriva de las características clínicas y bioquímicas de la agresión glomerular, y con frecuencia se observan cuadros mixtos.

La clasificación de las glomerulopatías se basa en hallazgos histopatológicos, complementados con estudios de inmunofluorescencia y microscopia electrónica. Evidentemente, escapa a los objetivos de este manual una descripción de los diferentes tipos de glomerulonefritis. Sin embargo, es preciso indicar algunos aspectos de su nomenclatura (cuadro 48-1). Así, atendiendo a la distribución de los glomérulos afectados, las glomerulonefritis se clasifican en difusas (si están afectados la mayor parte de los glomérulos) y focales (si solo están afectados algunos glomérulos). Por otro lado, si todo el glomérulo se encuentra afectado, se denominan generalizadas, mientras que, si solo está afectada una parte, se denominan segmentarias. Finalmente, un aspecto esencial es la existencia o no de proliferación celular. En este sentido, existen formas proliferativas (caracterizadas por el aumento de uno o varios tipos de células del corpúsculo renal) y formas no proliferativas (p. ej., lesiones mínimas o nefropatía membranosa). A su vez, la proliferación puede afectar a las células endoteliales (forma proliferativa intracapilar), a las células mesangiales (forma mesangioproliferativa) y a las células epiteliales (forma proliferativa extracapilar, cuyo sustrato patológico es la formación de

semilunas).

La afectación glomerular puede deberse a causas sistémicas («formas secundarias») o ser una manifestación aislada («formas primarias») (v. fig. e48-1). Además de las dos formas clásicas (síndrome glomerulonefrítico y síndrome nefrótico), en muchas ocasiones únicamente aparecen datos aislados de afectación renal (p. ej., hematuria, proteinuria o disminución de la filtración glomerular).

Cuadro 48-1 Nomenclatura de las glomerulonefritis

Número de glomérulos afectados

- Difusa
- Focal

Afectación de cada glomérulo

- Global
- Segmentaria

Proliferación

- Ausente:
  - Cambios mínimos
  - Nefropatía membranosa
- Presente:
  - Endotelio: proliferativa intracapilar
  - Mesangio: mesangioproliferativa
  - Epitelio: proliferativa extracapilar (con semilunas)

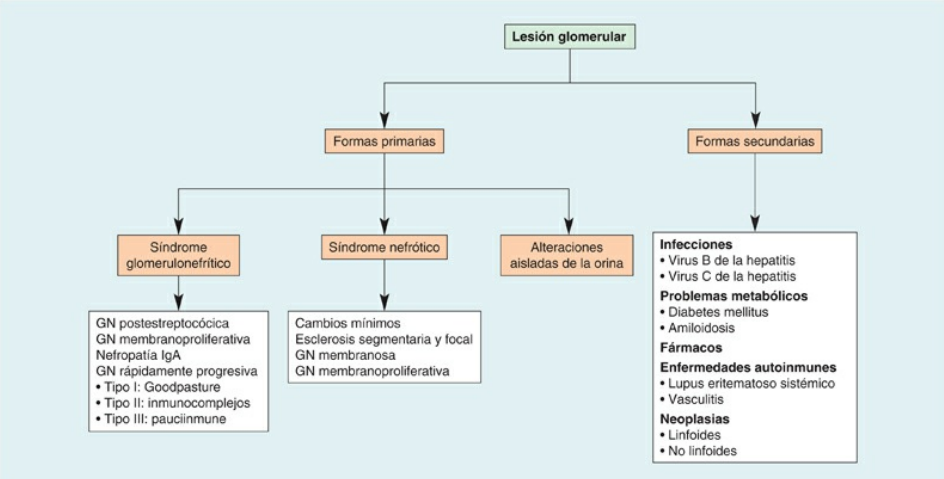


FIGURA E48-1 Síndromes glomerulares. Mecanismos y causas.

Síndrome glomerulonefrítico

Se denomina síndrome glomerulonefrítico al conjunto de manifestaciones clínicas que aparecen como consecuencia de la inflamación del corpúsculo renal, habitualmente asociada a la proliferación de uno o varios elementos celulares en dicha estructura.

Mecanismos y causas

La mayor parte de las glomerulopatías que se expresan mediante un síndrome glomerulonefrítico están producidas por un mecanismo inmunológico en el que pueden distinguirse varios aspectos, resumidos en la figura 48-1.

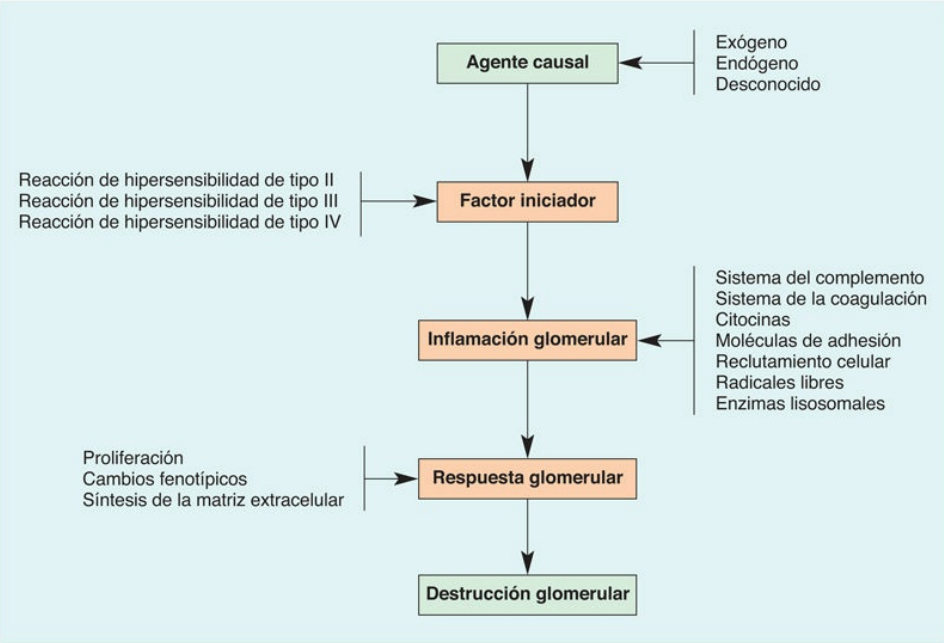


FIGURA 48-1 Patogenia general del síndrome glomerulonefrítico.

En algunos casos, los antígenos responsables son conocidos (formas secundarias), mientras que en las formas primarias se desconoce el *agente causal* (v. tabla e48-1). Asimismo, los antígenos conocidos pueden ser de origen exógeno (p. ej., bacterias, como las cepas nefritógenas de estreptococos β-hemolíticos del grupo A, o los virus B y C de la hepatitis) o de origen endógeno (p. ej., ADN nativo o histonas en el lupus eritematoso sistémico, regiones de la cadena α_3 del colágeno de tipo IV en la enfermedad de Goodpasture).

Tabla e48-1

Mecanismos inmunológicos en las glomerulopatías

Entidad	Alteraciones inmunológicas
Cambios mínimos	Citocinas T *helper* (¿IL-13?)
Esclerosis segmentaria y focal	Múltiples
Glomerulonefritis (GN) membranosa	Anticuerpos frente al receptor de la fosfolipasa A_2
GN membranoproliferativa de tipo I	Inmunocomplejos (vía clásica)
GN membranoproliferativa de tipo II	Vía alterna del complemento (factor nefritógeno C3)
GN membranoproliferativa de tipo III	Activación del complemento, vía clásica y vía alterna
GN rápidamente progresiva de tipo I	Anticuerpos frente al dominio de la cadena α_3 del colágeno de tipo IV
GN rápidamente progresiva de tipo II	Inmunocomplejos
GN rápidamente progresiva de tipo III	Anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA)
Nefropatía IgA	Depósito de IgA1 no glicada en el mesangio

Independientemente del agente causal, el *factor iniciador* de las lesiones es un mecanismo de hipersensibilidad de los descritos en el capítulo 13. Los dos principales son la reacción de tipo II (anticuerpos dirigidos frente a componentes de la membrana basal glomerular, característicos del síndrome de Goodpasture) y la reacción de tipo III (inmunocomplejos tanto circulantes como formados *in situ* en el glomérulo). Estos inmunocomplejos pueden situarse en diferentes zonas del corpúsculo renal (debajo del endotelio, en el mesangio o debajo del epitelio). También existen datos de la participación de la inmunidad celular en algunos tipos de glomerulonefritis.

Las reacciones inmunológicas mencionadas desencadenan una *inflamación glomerular*, y se activan los mediadores característicos de esta (v. cap. 10): sistema del complemento y sistema plasmático de la coagulación; se liberan citocinas, aumenta la expresión de moléculas de adhesión, se reclutan células inflamatorias hacia el glomérulo y se generan sustancias tóxicas (radicales libres, enzimas lisosomales, óxido nítrico).

Tanto en estudios experimentales como en los datos procedentes de pacientes con este tipo de enfermedad, se ha demostrado la participación de cada uno de los mediadores mencionados. A modo de ejemplo, en varios tipos de glomerulonefritis pueden observarse un descenso de los niveles séricos de componentes del sistema del complemento (en concreto C3 en las glomerulonefritis postestreptocócica, mesangioproliferativa y en la asociada al lupus eritematoso sistémico), un depósito de fibrina (que promueve la proliferación de las células epiteliales en las semilunas), un incremento de citocinas en la orina y un aumento en la expresión de moléculas de adhesión mediante inmunohistoquímica.

La última fase patogénica se debe a la *respuesta de las células glomerulares,* con proliferación de las mismas, cambios en su fenotipo e hiperproducción de matriz extracelular, lo que lleva a la *esclerosis* y a la *disminución permanente de su función.*

Consecuencias

Lógicamente, el principal mecanismo fisiopatológico en el síndrome glomerulonefrítico es una alteración de la filtración. Dependiendo del tipo y la evolución del agente causal, aparecen tres tipos de alteraciones: *a)* una lesión de la barrera glomerular, tanto mecánica como eléctrica; *b)* una disminución de la perfusión por vasoconstricción de la arteriola aferente, y *c)* un aumento de la presión hidrostática en la cápsula de Bowman (en los casos de afectación extracapilar) (fig. 48-2).

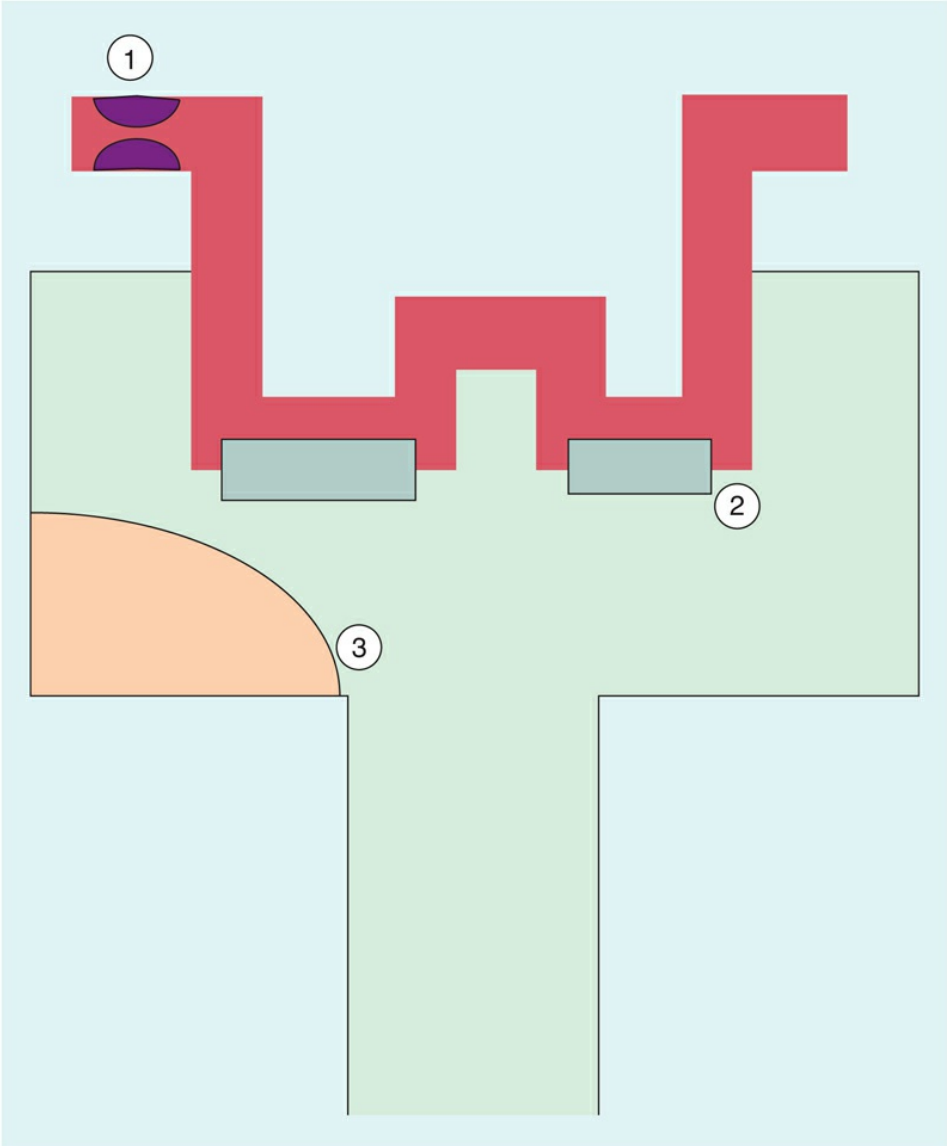


FIGURA 48-2 Fisiopatología del síndrome glomerulonefrítico. *1,* vasoconstricción de la arteriola aferente; *2,* lesión de la barrera de filtración; *3,* aumento de la presión hidrostática en la cápsula de Bowman.

Las lesiones que acabamos de señalar, por una parte, reducen el coeficiente de ultrafiltración (Kf), por lo que disminuye la cantidad de filtrado, y, por otra, alteran la permeabilidad de la membrana filtrante permitiendo que la

atraviesen productos que normalmente no lo hacen.

Nótese que, aunque en apariencia estas dos consecuencias de una misma lesión sean contradictorias, en realidad no lo son, ya que el cociente de ultrafiltración expresa la superficie de membrana filtrante y su capacidad para dejarse atravesar por el agua, y puede reducirse por afectación de estos dos factores, con independencia de que la permeabilidad sea anormal para otros componentes de la sangre.

Además de la alteración glomerular, en el síndrome glomerulonefrítico se ha comprobado un incremento de la reabsorción tubular de agua y sodio, principalmente en segmentos distales de la nefrona. En la actualidad, no se conocen los mecanismos por los que sucede este hecho, aunque se sabe que es independiente del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Manifestaciones

Las principales consecuencias del síndrome glomerulonefrítico son de tres tipos, que se exponen a continuación.

Manifestaciones generales

Hipertensión

Se debe principalmente al aumento de volumen, ya que existen tanto una disminución de filtrado como una reabsorción tubular inadecuadamente elevada.

Edema

El aumento de la volemia promueve la salida de agua y sodio hacia el espacio intersticial.

Azoemia

La disminución del filtrado supone la reducción de la eliminación de productos nitrogenados de desecho. Por este motivo, aumentará la concentración plasmática de urea y de creatinina. Teniendo en cuenta que, al menos inicialmente, no existe alteración tubular y que existe un aumento de reabsorción de agua y sodio, el aumento de urea es superior al de creatinina.

Alteraciones de la orina

Oliguria

Se explica por la reducción del filtrado glomerular y porque los túbulos reabsorben sodio y agua en exceso.

Proteinuria, hematuria, leucocituria y cilindruria

La permeabilidad anormal de la membrana filtrante permite el paso a la cápsula de Bowman de proteínas, eritrocitos y leucocitos de la sangre. La proteinuria suele ser importante, aunque no alcanza el rango del síndrome nefrótico (v. más adelante) y no es selectiva. Los eritrocitos presentan características dismórficas y se agrupan en la luz tubular formando cilindros eritrocitarios. En algunas formas de glomerulonefritis, en las que existe infiltración del corpúsculo renal por leucocitos (formas exudativas), pueden aparecer cilindros leucocitarios. Por último, las células degradadas forman cilindros granulosos.

Alteraciones funcionales

Está disminuido el aclaramiento de creatinina, que expresa la cantidad de filtrado glomerular. Además, debido al aumento de la reabsorción de sodio y agua, la excreción fraccional de sodio es baja. En este sentido, tiene interés señalar que la denominación «prerrenal», que se emplea frecuentemente en las alteraciones urinarias, realmente debiera modificarse por «pretubular».

Síndrome nefrótico

Se denomina síndrome nefrótico a la combinación de los siguientes datos: proteinuria intensa (> 3,5 g/24 h), hipoproteinemia con disproteinemia, hiperlipidemia, lipiduria y edemas.

Mecanismos y causas

El proceso básico del síndrome nefrótico es la alteración de la permeabilidad de la barrera de filtración glomerular para las proteínas. Esta alteración de la permeabilidad puede afectar a la barrera mecánica, a la barrera eléctrica o a ambas.

Existen dos tipos de causas principales responsables de la producción del síndrome nefrótico: la acumulación de sustancias en el glomérulo (p. ej., diabetes, amiloidosis) o alteraciones estructurales de los glomérulos (enfermedad por cambios mínimos, glomerulonefritis membranosa, esclerosis segmentaria y focal). Las alteraciones estructurales de los glomérulos pueden ser primarias (p. ej., alteraciones de la nefrina, la podocina o la laminina) o secundarias a otras enfermedades (p. ej., infecciones, fármacos o tumores).

En los últimos años, se ha identificado un marcador (CD80) que se expresa en los podocitos de pacientes con síndrome nefrótico tanto en formas primarias (cambios mínimos o esclerosis segmentaria y focal) como en formas adquiridas (diabetes mellitus o lupus eritematoso sistémico).

Consecuencias

El mecanismo principal que desencadena las manifestaciones propias del síndrome nefrótico es la pérdida de diferentes tipos de proteínas por la orina. Íntimamente relacionada con este proceso básico se encuentra la hiperproducción de proteínas por los hepatocitos. La combinación de ambos fenómenos (pérdida de algunos tipos de proteínas junto con aumento de síntesis de otras) explica la mayor parte de las características del síndrome (fig. 48-3).

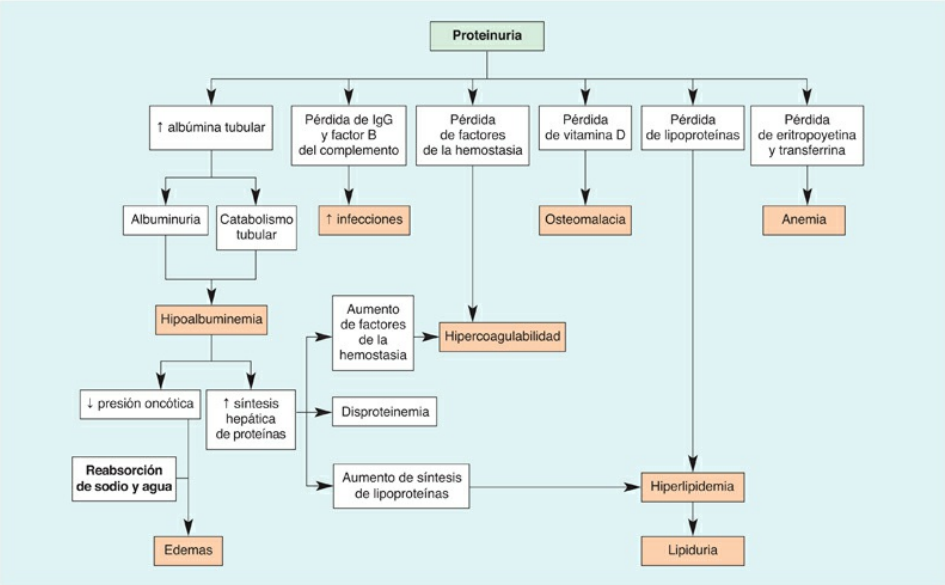


FIGURA 48-3 Fisiopatología del síndrome nefrótico.

Una excepción a esta regla es el mecanismo de producción de los edemas. Tradicionalmente, se ha justificado la producción de edemas por la hipoalbuminemia, que disminuiría la presión oncótica plasmática y, de esta forma, saldría agua y sodio hacia el líquido intersticial. La hipovolemia resultante constituiría un estímulo para la reabsorción tubular de sodio y agua.

Sin embargo, varios tipos de pruebas sugieren que esta explicación no es la única, ya que: *a)* los adultos con síndrome nefrótico tienen un volumen plasmático normal o elevado, no descendido; *b)* existe un aumento de las concentraciones plasmáticas de péptido natriurético auricular, lo que sugiere un estado se sobrecarga de volumen, y *c)* en recidivas del síndrome nefrótico la retención de sodio y agua aparece antes de que aparezca hipoalbuminemia. Aunque no está completamente aclarado el mecanismo por el cual, durante el síndrome nefrótico, la porción distal de la nefrona retiene sodio y agua, se han implicado tres factores: *a)* nerviosos (ya que la desnervación disminuye la retención de sodio); *b)* un fallo de respuesta al péptido natriurético auricular, y *c)* la presencia de estímulos inflamatorios. Así, en la enfermedad por cambios mínimos (en la que no existe inflamación), el mecanismo básico de los edemas sería la hipoalbuminemia, mientras que en formas inflamatorias actuarían ambos mecanismos.

Manifestaciones

Las principales consecuencias del síndrome nefrótico son de tres tipos, que se exponen a continuación.

Manifestaciones generales

Hipoproteinemia y disproteinemia

La hipoproteinemia y, específicamente, la hipoalbuminemia se deben a dos hechos simultáneos: la eliminación aumentada de proteínas y el aumento del catabolismo de una parte importante de las proteínas filtradas por las células tubulares proximales. Cuando la magnitud de ambos fenómenos es superior a la capacidad de síntesis hepática, aparece hipoalbuminemia.

La disproteinemia consiste en una distribución alterada de las diferentes fracciones proteicas del plasma. En el síndrome nefrótico evolucionado es muy característico un patrón electroforético en el que existe un descenso de la albúmina y de la fracción γ, con elevación notable de las fracciones α y β (v. cap. 65). Este patrón expresa la pérdida por la orina de las fracciones indicadas y el aumento de la síntesis hepática de proteínas contenidas en las fracciones α y β.

Edema

Como hemos indicado con anterioridad, depende de dos factores: la hipoalbuminemia, que hace disminuir la presión oncótica, y la reabsorción de agua y sodio. El edema del síndrome nefrótico puede ser muy intenso y presenta las características descritas en el capítulo 47.

Hiperlipidemia

En el síndrome nefrótico se alteran todas las lipoproteínas plasmáticas por diferentes mecanismos. El resultado global es un aumento de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), de baja densidad (LDL) y Lp(a), por lo que globalmente aumentarán el colesterol y los triacilglicéridos (v. cap. 64). Como es habitual en otras manifestaciones del síndrome nefrótico, estas alteraciones se deben a la pérdida de proteínas por la orina (apo C2), al aumento de síntesis hepática de proteínas (apo B100) y a la hipoalbuminemia.

Así, el *aumento de las VLDL* se debe principalmente a una disminución de su catabolismo, ya que, por un lado, su contenido en apo C2 está disminuido y, por otro, está reducida la actividad lipoproteína lipasa endotelial, debido a la disminución de su síntesis y a la interferencia de los ácidos grasos libres que no pueden fijarse a la albúmina. Por otro lado, el *aumento* de la síntesis de apo B100 contribuye a la síntesis hepática directa de *LDL* y de *Lp(a).* Finalmente, el descenso de la albúmina altera la actividad de la enzima lecitina-colesterol aciltransferasa (LCAT), por lo que se dificulta la maduración de HDL_3 a HLD_2.

Hipercoagulabilidad

En el síndrome nefrótico se altera de forma muy notable la hemostasia (v. cap. 56) y se desarrolla un estado de hipercoagulabilidad.

Los mecanismos por los que se produce este estado son de varios tipos. En primer lugar, existe un incremento en la agregabilidad plaquetaria debido a la disminución de la albúmina. En segundo lugar, se produce un incremento en la síntesis hepática de factores de la coagulación (principalmente fibrinógeno, pero también factores V y VII). En tercer lugar, existe una pérdida urinaria de factores anticoagulantes (principalmente antitrombina III). Por último, se altera la fibrinólisis por descenso del factor XII e inhibición directa inducida por Lp(a).

Este estado de hipercoagulabilidad se manifiesta en la clínica por trombosis, que tienen lugar principalmente en el sistema venoso (en las venas profundas de las extremidades inferiores y, de forma muy característica, en las venas renales).

Anemia

Tiene un componente hipoplásico (debido a la pérdida renal de eritropoyetina) y un componente ferropénico (por pérdida urinaria de transferrina).

Además, la transferrina presente en la luz de los túbulos renales puede liberar hierro a pH ácido, generando radicales libres tóxicos para las células tubulares.

Aumento de infecciones

Son más habituales en pacientes con síndrome nefrótico debido a la pérdida urinaria de inmunoglobulina G (IgG) y del factor B del sistema del complemento.

Osteomalacia

Se debe a pérdida urinaria de vitamina D unida a su proteína transportadora.

Alteraciones de la orina

Proteinuria

Es un dato clave en este síndrome, y su cantidad es superior a 3,5 g/día. Puede ser selectiva (enfermedad por cambios mínimos) o no selectiva (en el resto de los casos).

Cilindruria

Los cilindros son de dos tipos: hialinos y grasos; los lípidos de estos últimos proceden de las lipoproteínas filtradas y de las células del epitelio tubular que las han captado y que, degeneradas, se han descamado.

Alteraciones funcionales

El aclaramiento de creatinina es normal, pues, aunque aumenta la permeabilidad de proteínas, la filtración glomerular no se altera. La excreción fraccional de sodio estará disminuida debido al aumento de la reabsorción tubular de sodio y agua.

Síndromes de tubulopatía

En sentido amplio, puede existir afectación tubular en muchas nefropatías. Así, como hemos mencionado, en los síndromes glomerulonefrítico y nefrótico, la proteinuria excesiva puede lesionar el túbulo proximal. Por otro lado, en el síndrome de nefropatía intersticial es habitual que se lesione la unidad funcional formada por el túbulo, el intersticio y los vasos. Sin embargo, es posible una afectación «pura» de las funciones tubulares, con el mantenimiento de la función normal del resto de las estructuras del riñón. Estos síndromes reciben la denominación de tubulopatía.

Mecanismos y causas

Los diferentes tipos de tubulopatía se deben principalmente a tres tipos de causas: problemas hereditarios, tóxicos (p. ej., metales pesados, antibióticos) y lesiones intersticiales (v. más adelante).

Consecuencias y manifestaciones

El número de tubulopatías descritas es muy elevado. En general, son trastornos poco frecuentes, pero algunos de ellos presentan interés fisiopatológico, por lo que serán contemplados en este apartado. Posteriormente indicaremos algunos síndromes característicos a partir de la localización de los defectos (fig. 48-4).

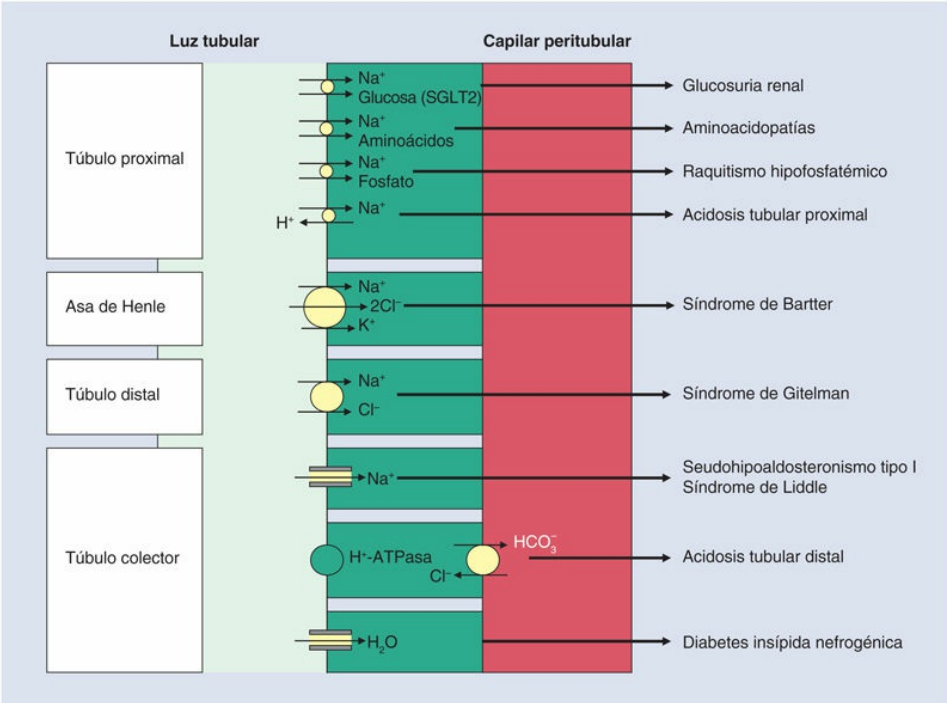


FIGURA 48-4 Localización de las principales tubulopatías.

Síndromes del túbulo proximal

Pueden manifestarse de forma aislada (glucosuria, raquitismo hipofosfatémico, aminoacidurias, acidosis tubular proximal) o de forma combinada (entidad que se denomina síndrome de Fanconi).

Glucosuria renal

Este trastorno se debe a una mutación en el cotransportador sodio-glucosa de tipo 2 (SGLT-2). En esta situación, gran parte de la glucosa filtrada no es reabsorbida, por lo que aparece en la orina. Sin embargo, la glucosa plasmática es normal debido a la puesta en marcha de mecanismos homeostáticos.

La mutación del SGLT-1 ocasiona una malabsorción intestinal de glucosa-galactosa, sin que se altere el manejo renal de este monosacárido.

Raquitismo hipofosfatémico

Corresponde a una mutación en el cotransportador sodio-fosfato de tipo 2 en el túbulo proximal. En esta circunstancia se pierde fosfato por la orina y aparece hipofosfatemia. Como consecuencia, se estimula la generación de vitamina D activa (1,25$[OH]_2$CC) y, por lo tanto, la absorción intestinal de calcio y fosfato. El aumento de la disponibilidad del calcio lleva a la aparición de hipercalciuria.

Aminoacidurias

Son defectos de la reabsorción de aminoácidos. Se han descrito defectos en múltiples sistemas, aunque únicamente citaremos en este apartado los dos más característicos.

Las manifestaciones principales de la enfermedad de Hartnup (deficiencia del cotransportador de aminoácidos neutros y sodio en el intestino y el túbulo renal codificado por SLC6A19) derivan de la malabsorción intestinal de triptófano y son similares a las de la pelagra (v. cap. 70). La cistinuria se debe a una alteración de los genes SLC3A1 y SLC7A9, que codifican el transportador renal de aminoácidos dibásicos (conocidos con el acrónimo COLA: cistina, ornitina, lisina y arginina). Todos ellos se encuentran elevados en orina, pero únicamente la cistina es insoluble, precipitando en forma de cristales (v. cap. 47) y ocasionando litiasis renal (v. cap. 50).

Acidosis tubular proximal

Es un síndrome que se caracteriza por el fallo en la reabsorción del bicarbonato filtrado. La consecuencia lógica es que se excede la capacidad de

reabsorción de este compuesto en los tramos distales de la nefrona y, por lo tanto, disminuye la capacidad de amortiguación del plasma. Por este motivo, la capacidad de acidificación de la orina queda condicionada a la disminución de la cantidad de bicarbonato plasmático. En otros términos, para que el riñón sea capaz de acidificar la orina (pH < 5,2), es preciso que la concentración plasmática de bicarbonato se mantenga disminuida y, por consiguiente, que el bicarbonato filtrado descienda.

En los casos de acidosis tubular proximal aislada (también denominada acidosis tubular de tipo II, por razones cronológicas), se han identificado tres mutaciones diferentes que alteran la capacidad de acidificación proximal: un defecto en el cotransportador Na^+-HCO_3^-, una alteración en el contratransportador Na^+-H^+ y una anomalía de la anhidrasa carbónica de tipo II (fig. 48-5).

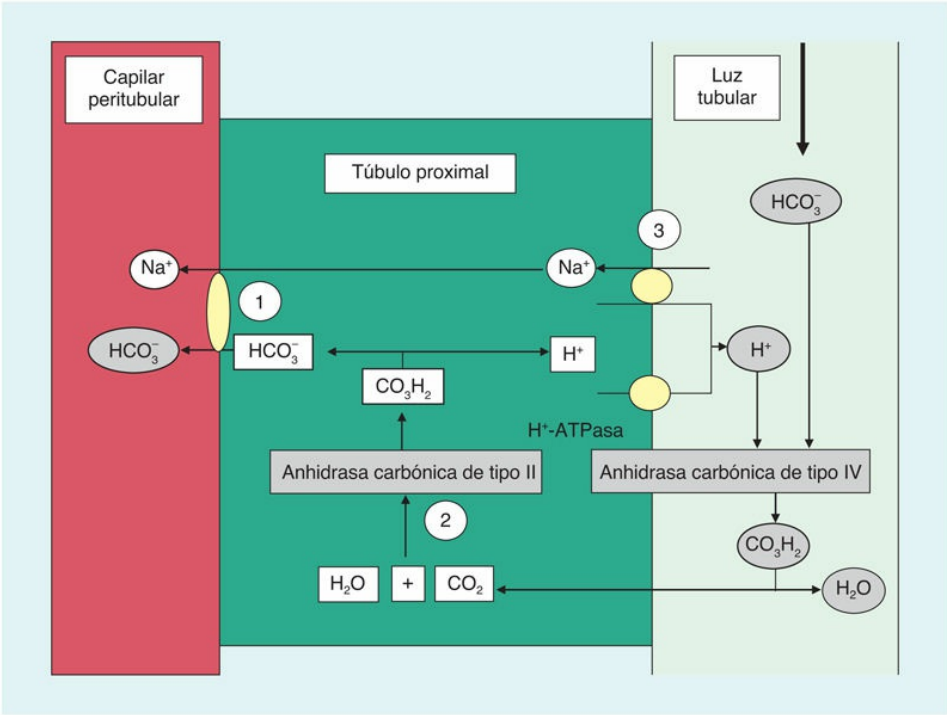


FIGURA 48-5 Defectos responsables de la acidosis tubular proximal.

Síndrome de Fanconi

Implica un fracaso global de las funciones del túbulo proximal, motivo por el cual se altera la reabsorción de glucosa (glucosuria), fosfato (raquitismo), todos los tipos de aminoácidos (aminoaciduria) y ácido úrico (hipouricemia con uricosuria), además de aparecer acidosis tubular.

Este síndrome puede aparecer de forma aislada o asociado a otras alteraciones congénitas (p. ej., enfermedad de Wilson, enfermedad de Dent) o adquiridas (p. ej., intoxicación por metales pesados).

Síndromes del asa de Henle

El cuadro más característico es el *síndrome de Bartter.* Aunque es un trastorno genéticamente heterogéneo, el dato principal es la disminución de la reabsorción de sodio en la porción gruesa ascendente del asa de Henle. Uno de los defectos más característicos es la alteración genética del cotransportador Na^+-K^+-$2Cl^-$. Las consecuencias de este defecto son alcalosis hipopotasémica, con presión arterial normal, hipostenuria, hipercalciuria e hipermagnesuria; hiperplasia del aparato yuxtaglomerular, y aumento de la prostaglandina E_2 (v. fig. e48-2).

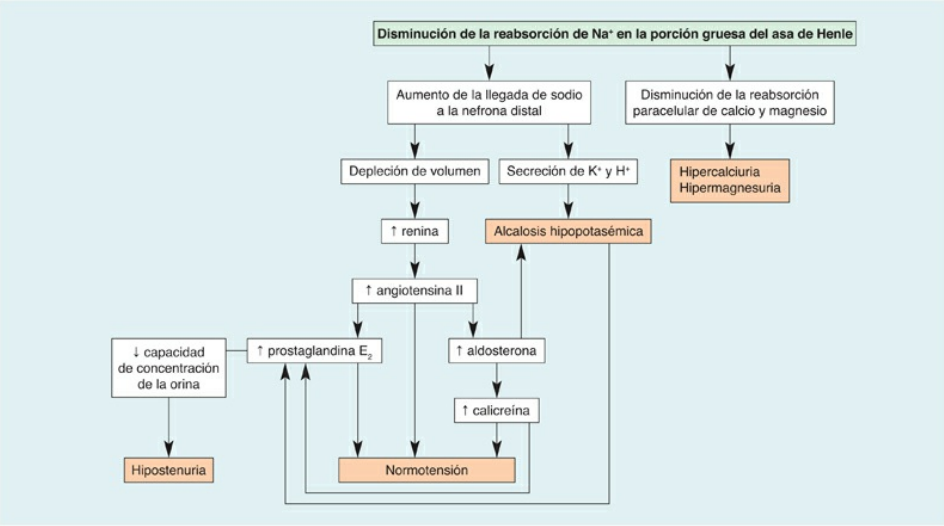


FIGURA E48-2 Fisiopatología del síndrome de Bartter.

Síndromes del túbulo distal

La forma más frecuente es el *síndrome de Gitelman* y se debe a una alteración del cotransportador Na^+-Cl^- en el túbulo distal. Por este motivo, el aporte de sodio y agua al túbulo colector aumenta, lo que ocasiona una moderada depleción de volumen, un estímulo del eje renina-angiotensina- aldosterona y (debido al intercambio del sodio con potasio y protones) una alcalosis hipopotasémica.

Por todo ello es muy similar al síndrome de Bartter, aunque en esta situación aparece hipocalciuria. Esto se debe a que, aunque no se reabsorbe ni sodio ni cloro, continúan funcionando los canales del cloro basolaterales, de tal forma que la célula se hiperpolariza; así, se abren los canales del calcio en la membrana luminal y se reabsorbe más cantidad de este elemento.

Síndromes del túbulo colector

De forma similar a lo que hemos descrito en el túbulo proximal, estos

síndromes pueden aparecer de forma aislada (formas hereditarias) o combinada (formas adquiridas, que veremos en el apartado «Síndrome de nefropatía intersticial»). A continuación se exponen las principales tubulopatías aisladas.

Acidosis tubular distal

El dato básico de esta situación es la incapacidad de las células del túbulo colector para eliminar hidrogeniones a la orina y, por lo tanto, para sintetizar el bicarbonato «fresco» preciso para neutralizar los ácidos fijos generados por el metabolismo (v. cap. 69). Lógicamente, los pacientes no pueden acidificar la orina, por lo que es constante la presencia de un pH urinario superior a 5,5.

Se han identificado dos tipos principales de defectos responsables de acidosis tubular distal aislada en las células intercalares de tipo A que afectan al contratransportador Cl^--HCO_3^- y a la bomba H^+-ATPasa.

Acidosis tubular de tipo IV

Es una situación relativamente frecuente, cuyo factor responsable es el hipoaldosteronismo hiporreninémico. A diferencia de otras acidosis metabólicas, cursa con hiperpotasemia. Dentro de las causas más frecuentes se encuentran la nefropatía diabética y la afectación tubulointersticial (v. más adelante).

Seudohiperaldosteronismo (síndrome de Liddle)

En esta entidad existe un defecto en los canales epiteliales del sodio, que se mantienen abiertos de forma constitutiva (es decir, en ausencia de aldosterona). Este hecho tiene como consecuencias una excesiva reabsorción de sodio y un incremento de la pérdida de potasio. El aumento de la reabsorción de sodio ocasiona expansión de volumen, con hipertensión e inhibición del eje renina-angiotensina-aldosterona. Por otro lado, la pérdida de potasio es responsable de la hipopotasemia y, secundariamente, de la alcalosis.

Seudohipoaldosteronismo tipo I

Es un defecto inverso al síndrome de Liddle. Se caracteriza por la disminución de la absorción de sodio en este tramo de la nefrona y por un incremento en la pérdida de potasio. Sus manifestaciones consisten, por lo tanto, en la pérdida renal de sodio, la estimulación del eje renina-angiotensina-aldosterona, la hiperpotasemia y la acidosis.

Se han descrito dos tipos de defectos que llevan a esta situación: una mutación desactivadora de los canales epiteliales del sodio (inversa, por consiguiente, a la alteración del síndrome de Liddle) y un defecto en el

receptor tubular para mineralocorticoides (por lo que, aunque el canal epitelial del sodio es normal, no es estimulado por la aldosterona).

Diabetes insípida renal

Aparece de forma aislada en defectos del receptor V_2 de la vasopresina (ADH), en alteraciones hereditarias de la acuaporina 2 y en alteraciones del transportador de la urea de tipo B. Sus características se estudian en los capítulos 47 y 57.

Síndrome de nefropatía intersticial

Es el resultado de la lesión del intersticio de la médula renal. En general, la afectación del intersticio no tiene lugar de forma aislada, sino asociada a lesión tubular y de los vasos renales. Por ello, este síndrome comúnmente recibe el nombre de nefropatía tubulointersticial.

Mecanismos y causas

Existen dos formas principales de este síndrome: aguda y crónica. Las formas *agudas* aparecen principalmente por un mecanismo de hipersensibilidad a fármacos. Las formas *crónicas* pueden deberse a múltiples agentes causales: infecciones (pielonefritis), tóxicos exógenos (analgésicos), tóxicos endógenos (cadenas ligeras, ácido úrico, calcio), alteraciones del desarrollo (enfermedades quísticas), inmunológicos (nefropatía IgG4), radiaciones y obstrucción de las vías urinarias. Los mecanismos por los que se establece la afectación tubulointersticial pueden ser la toxicidad directa (bien sobre los túbulos —p. ej., cadenas ligeras—, bien sobre el intersticio —ácido úrico, calcio—) o la reacción inflamatoria inducida por agentes físicos (radiaciones), agentes vivos (pielonefritis) o autoinmune (en algunos casos de reflujo vesicorrenal). De cualquier forma, la vía final común es la destrucción y la fibrosis de la región tubulointersticial.

Consecuencias

La lesión de la unidad tubulointersticial afecta a tres tipos de funciones de los túbulos colectores (fig. 48-6), y aparecen como manifestaciones características: *a)* un trastorno de la reabsorción de sodio; *b)* una alteración de la acidificación, y *c)* una alteración de la respuesta tubular a la ADH. Dependiendo de la localización de las lesiones, también pueden destruirse los aparatos yuxtaglomerulares y puede producirse un hipoaldosteronismo hiporreninémico (acidosis tubular de tipo IV). En tercer lugar, la afectación de la unidad funcional tubulointersticial ocasiona un trastorno en la función estenúrica. Finalmente, la pérdida de células tubulares permite el acceso de células y proteínas a la luz tubular.

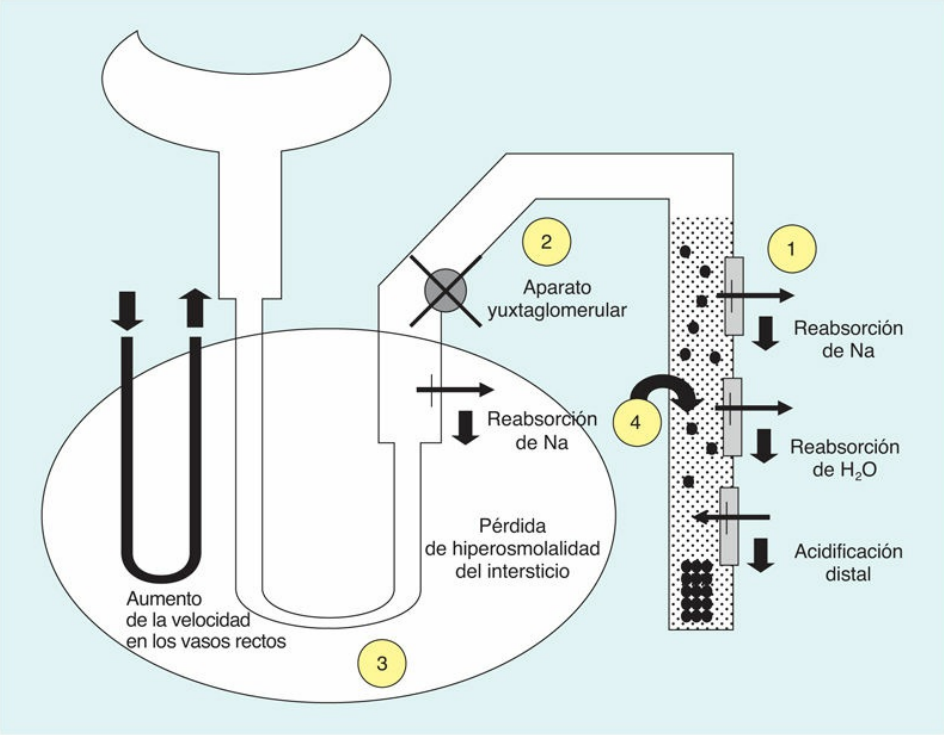


FIGURA 48-6 Mecanismos patogénicos de la nefropatía intersticial. *1,* lesión tubular; *2,* destrucción de los aparatos yuxtaglomerulares; *3,* alteración de los mecanismos de concentración urinaria; *4,* vertido de células y proteínas a la luz.

Manifestaciones

Las principales consecuencias del síndrome de nefropatía intersticial son de tres tipos, que se exponen a continuación.

Manifestaciones generales

Las principales son la deshidratación, derivada de la pérdida de sodio y agua por la orina; la polidipsia, como consecuencia de la poliuria, para recuperar la pérdida de agua, y la acidosis metabólica, debida a la alteración de la generación distal de bicarbonato.

Alteraciones de la orina

Poliuria

Es la consecuencia de la incapacidad para concentrar la orina por varios mecanismos. En primer lugar, el intersticio lesionado no puede conservar la hiperosmolalidad, necesaria para la concentración de la orina. En segundo lugar, la afectación de la porción ascendente del asa de Henle limita la reabsorción de sodio. En tercer lugar, si existe inflamación del intersticio, la hiperemia acelera el flujo por los vasos rectos, lo que también evita la hiperosmolalidad medular. Finalmente, los túbulos colectores son insensibles a la ADH.

Proteinuria, leucocituria, hematuria y cilindruria

La leucocituria y la hematuria se deben a que las células inflamatorias acceden desde el intersticio hasta la luz tubular (pudiendo formar cilindros) y, finalmente, aparecen en la orina. En la forma aguda es muy característica la presencia de eosinofiluria, aunque no es un dato constante ni patognomónico. La proteinuria también tiene un doble origen: la irrupción de los exudados del intersticio y los de origen tubular, debido a la incapacidad para reabsorber las proteínas del filtrado glomerular normal.

Alteraciones funcionales

La prueba de concentración y la que explora la capacidad de acidificación de la orina son anormales. No obstante, la función glomerular está preservada hasta fases muy evolucionadas del síndrome.

Nefropatías vasculares

Aunque estrictamente las glomerulonefritis también son nefropatías vasculares, en este apartado nos referiremos a las lesiones de los vasos de calibre mayor.

Mecanismos y causas

Las lesiones pueden ser arteriales o venosas. A su vez, las lesiones arteriales pueden ser localizadas (en relación con aterosclerosis, trombos locales o embolismos procedentes de otro origen) o difusas (necrosis fibrinoide en la hipertensión maligna o vasculitis). En lo que respecta a las lesiones venosas, la más característica es la trombosis de la vena renal, que aparece en situaciones de hipercoagulabilidad como, por ejemplo, el síndrome nefrótico.

Consecuencias y manifestaciones

La *obstrucción* de una arteria de tamaño importante de forma *aguda* produce un infarto renal, ya que la circulación arterial es terminal, sin anastomosis entre las ramas. Las manifestaciones incluyen dolor en la fosa lumbar, hematuria y proteinuria, así como datos generales de inflamación (leucocitosis) y de necrosis (aumento de lactato deshidrogenasa [LDH] y transaminasa glutámica oxaloacética [GOT]). La resolución del infarto deja una cicatriz.

La *estenosis estable de la arteria renal* es causa de hipertensión vasculorrenal (v. cap. 47).

Las *lesiones difusas de las arterias de pequeño y mediano calibre* generan isquemia del parénquima y el desarrollo progresivo de insuficiencia renal (v. cap. 49).

La *trombosis de las venas renales* se manifiesta por proteinuria, que puede ser de rango nefrótico y escasa hematuria.

Autoevaluación

Preguntas

1. La presencia de semilunas es característica de la glomerulonefritis:
   a) Por cambios mínimos
   b) Membranosa
   c) Proliferativa intracapilar
   d) Mesangioproliferativa
   e) Proliferativa extracapilar
2. ¿Cuál es el autoantígeno responsable de la patogenia de la nefropatía membranosa?

a) Laminina
b) Nefrina
c) Receptor de la fosfolipasa A_2
d) Colágeno de tipo IV
e) ADN

3. ¿Cuál de las siguientes lesiones glomerulares primarias no cursa habitualmente como un síndrome glomerulonefrítico?
a) Glomerulonefritis membranosa
b) Glomerulonefritis postestreptocócica
c) Enfermedad de Goodpasture
d) Glomerulonefritis rápidamente progresiva de tipo II
e) Glomerulonefritis rápidamente progresiva de tipo III

4. En el síndrome nefrótico no esperaría encontrar:
a) Aumento de γ-globulinas en sangre
b) Disminución de albúmina en sangre
c) Aumento de lípidos plasmáticos
d) Aumento de la fracción β de las globulinas
e) Ninguna de las anteriores

5. No es una complicación característica del síndrome nefrótico:
a) Hipercoagulabilidad
b) Aumento de las infecciones
c) Osteomalacia
d) Hiperlipidemia
e) Poliglobulia

6. La alteración hereditaria del cotransportador Na^+-Cl^- en el túbulo distal es responsable de:
a) Acidosis tubular renal proximal
b) Raquitismo hipofosfatémico
c) Síndrome de Bartter
d) Síndrome de Gitelman
e) Síndrome de Liddle

7. La apertura constitutiva de los canales epiteliales del sodio en el túbulo colector es el trastorno básico de:
a) Acidosis tubular distal
b) Diabetes insípida nefrogénica
c) Síndrome de Liddle
d) Seudohipoaldosteronismo de tipo I
e) Ninguna de las anteriores

8. Aparece diabetes insípida nefrogénica en:
a) Defectos del receptor V_2 de la ADH
b) Defectos genéticos de la acuaporina de tipo 2
c) Defectos del transportador de la urea de tipo B
d) Todos los anteriores
e) Ninguno de los anteriores

9. No es una manifestación del síndrome de nefropatía intersticial:

a) Oliguria
b) Proteinuria
c) Leucocituria
d) Hematuria
e) Eosinofiluria

10. La manifestación característica de la estenosis de la arteria renal es:
a) Infarto renal
b) Hipertensión arterial
c) Insuficiencia renal crónica
d) Síndrome nefrótico
e) Ninguna de las anteriores

Respuestas

1. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: un aspecto esencial en la clasificación de las glomerulonefritis es la existencia o no de proliferación celular. En este sentido, existen formas proliferativas (caracterizadas por el aumento de uno o varios tipos de células del corpúsculo renal) y formas no proliferativas (p. ej., lesiones mínimas o nefropatía membranosa). A su vez, la proliferación puede afectar a las células endoteliales (forma proliferativa intracapilar), a las células mesangiales (forma mesangioproliferativa) y a las células epiteliales (forma proliferativa extracapilar, cuyo sustrato patológico es la formación de semilunas).

2. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: en algunos casos, los antígenos responsables de glomerulonefritis son conocidos. Pueden ser de origen exógeno (p. ej., bacterias, como las cepas nefritógenas de estreptococos β-hemolíticos del grupo A, o los virus B y C de la hepatitis) o de origen endógeno (ADN nativo o histonas en el lupus eritematoso sistémico, regiones de la cadena α_3 del colágeno de tipo IV en la enfermedad de Goodpasture o receptor de la fosfolipasa A_2 de tipo M en la nefropatía membranosa «idiopática»).

3. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: las principales causas primarias de síndrome nefrótico son, dependiendo de la edad, la enfermedad por cambios mínimos, la esclerosis segmentaria y focal, la nefropatía membranosa y algunas formas de glomerulonefritis membranoproliferativa.

4. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: se denomina síndrome nefrótico a la combinación de los siguientes datos: proteinuria intensa (> 3,5 g/24 h), hipoproteinemia con disproteinemia, hiperlipidemia, lipiduria y edemas. La disproteinemia consiste en una distribución alterada de las diferentes fracciones proteicas del plasma. En el síndrome nefrótico evolucionado es muy característico un patrón electroforético en el que existe un descenso de la albúmina y de la fracción γ, con elevación notable de las fracciones α y β.

5. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: en el síndrome nefrótico es característica la anemia, que tiene un componente hipoplásico (debido a la pérdida renal de eritropoyetina) y un componente ferropénico (por pérdida urinaria de transferrina).

6. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: el síndrome de Gitelman se debe a una alteración del cotransportador Na^+-Cl^- en el túbulo distal. Por este motivo, aumenta el aporte de sodio y agua al túbulo colector, lo que ocasiona una moderada depleción de volumen, un estímulo del eje renina-angiotensina-aldosterona y (debido al intercambio del sodio con potasio y protones) una alcalosis hipopotasémica.

7. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: en el seudohiperaldosteronismo (síndrome de Liddle) existe un defecto en los canales epiteliales del sodio, que se mantienen abiertos de forma constitutiva (es decir, en ausencia de aldosterona). Este hecho tiene como consecuencia una excesiva reabsorción de sodio y un incremento de la pérdida de potasio. El aumento de la reabsorción de sodio ocasiona expansión de volumen, con hipertensión e inhibición del eje renina-angiotensina-aldosterona. Por otro lado, la pérdida de potasio es responsable de la hipopotasemia y, secundariamente, de la alcalosis.

8. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: la diabetes insípida nefrogénica aparece de forma aislada en defectos del receptor V_2 de la ADH, en alteraciones hereditarias de la acuaporina 2 y en alteraciones del transportador de la urea de tipo B.

9. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: la poliuria es un dato característico de la nefropatía tubulointersticial y se debe a varios mecanismos. En primer lugar, el intersticio lesionado no puede conservar la hiperosmolalidad, necesaria para la concentración de la orina. En segundo lugar, la afectación de la porción ascendente del asa de Henle limita la reabsorción de sodio. En tercer lugar, si existe inflamación del intersticio, la hiperemia acelera el flujo por los vasos rectos, lo que también evita la hiperosmolalidad medular. Finalmente, los túbulos colectores son insensibles a la ADH.

10. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: la estenosis de la arteria renal se manifiesta habitualmente como hipertensión arterial.

CAPÍTULO 49

Síndromes de la patología renal (II)

Lesión renal aguda y enfermedad renal crónica

Los dos síndromes que serán considerados en este capítulo comparten un factor común, la incapacidad de los riñones de cumplir sus funciones de eliminación de productos de desecho, de regular el medio interno y de sintetizar sustancias —eritropoyetina, 1,25$(OH)_2$ colecalciferol (CC)—. Tradicionalmente se denominaban insuficiencia renal, aunque este término ha sido sustituido progresivamente por lesión renal aguda (LRA; en inglés *acute kidney injury*) y enfermedad renal crónica (ERC; en inglés *chronic kidney disease*).

Además de otros aspectos que serán señalados posteriormente, un aspecto claramente diferenciador es el temporal (< 7 días en la LRA y > 3 meses en la ERC). Las formas que aparecen en un período inferior a 3 meses reciben la denominación de enfermedad renal aguda (ERA, *acute renal disease*), de la cual la LRA es un subtipo.

Lesión renal aguda

La lesión renal aguda (LRA) se caracteriza por una disminución rápida (horas o días) de la filtración glomerular que se traduce en la retención de productos nitrogenados (azoemia), una alteración de la homeostasis del medio interno y, habitualmente, una disminución de la cantidad de orina eliminada (oliguria).

Existen tres escalas de definición y clasificación de la LRA: RIFLE *(Risk, Injury, Failure, Loss, End stage)*, AKIN *(Acute Kidney Injury Network)* y KDIGO *(Kidney Disease: Improving Global Outcomes)*. Las tres escalas emplean dos aspectos básicos: la concentración de creatinina plasmática y la presencia de oliguria (v. tabla e49-1).

Tabla e49-1

Estadios de la insuficiencia renal aguda

Estadio	Escala	Aumento de creatinina sérica	Cantidad de orina
Risk	RIFLE*	> 150% de los valores basales en 7 días	< 0,5 mL/kg/h durante > 6 h
1	AKIN†	≥ 0,3 mg/dL de los valores basales en 48 h o > 150% de los valores basales en 48 h	
1	KDIGO‡	≥ 0,3 mg/dL de los valores basales en 48 h o > 150% de los valores basales en 7 h	
Injury	RIFLE	> 200% de los valores basales en 7 días	< 0,5 mL/kg/h durante > 12 h
2	AKIN	> 200% de los valores basales en 48 h	
2	KDIGO	> 200% de los valores basales en 48 h	
Failure	RIFLE	> 300% de los valores basales en 7 días	< 0,3 mL/kg/h durante > 24 h
3	AKIN	> 300% de los valores basales en 48 días o ≥ 0,5 mg/dL hasta un nivel > 4,0 mg/dL en 48 h	
3	KDIGO	> 300% de los valores basales en 48 días o ≥ 0,5 mg/dL hasta un nivel > 4,0 mg/dL en 48 h	

* RIFLE *(Risk, Injury, Failure, Loss, End stage)*, 2004.

† AKIN *(Acute Kidney Injury Network)*, 2007.

‡ KDIGO *(Kidney Disease: Improving Global Outcomes)*, 2012.

La LRA se clasifica tradicionalmente en tres tipos: prerrenal, intrarrenal y posrenal (tabla 49-1).

Tabla 49-1

Diferencias entre los tipos de lesión renal aguda (LRA)

		LRA intrarrenal		
	LRA prerrenal	**Glomerular**	**Necrosis tubular aguda/intersticial**	**LRA posrenal**
Estudios de imagen	Normales	Normales	Normales	Anormales
Estudios bioquímicos				

Orina				
Densidad	> 1.015	> 1.015	< 1.015	< 1.015
Osmolalidad	> 500 mOsm/kg	> 500 mOsm/kg	< 350 mOsm/kg	< 350 mOsm/kg
Concentración de Na	< 20 mEq/L	< 20 mEq/L	> 40 mEq/L	> 40 mEq/L
Índices suero/orina				
Urea/creatinina	> 40	> 40	< 20	< 20
EFNa	< 1	< 1	> 1	> 1
Sedimento	Normal o cilindros hialinos	Cilindros celulares o granulosos		
Marcadores de lesión tubular	Ausentes	Ausentes	Presentes	Presentes
	LRA pretubular		LRA tubular	

Lesión renal aguda prerrenal

Mecanismos y causas

En esta forma, la estructura y la función de los riñones son normales, y el mecanismo desencadenante es una disminución de la perfusión renal. Las causas principales de esta situación son las que condicionan una disminución de la volemia real (p. ej., hemorragias, vómitos, diarrea) o de la volemia efectiva (p. ej., insuficiencia cardíaca o insuficiencia hepatocelular).

Manifestaciones y fisiopatología

Los mecanismos que desencadenan las manifestaciones son los correspondientes a la respuesta fisiológica del riñón normal. Así, ante una disminución de la presión hidrostática, disminuye la filtración glomerular y se estimulan los sistemas que promueven la reabsorción de sodio y agua por los túbulos renales.

Las consecuencias de estos mecanismos son las siguientes:

- **Oliguria.** Debida a la disminución del filtrado glomerular y a la intensa absorción tubular de agua.
- **Azoemia** (aumento de la concentración plasmática de creatinina y urea). Por disminución de la filtración glomerular. Además, debido al aumento de reabsorción tubular de la urea, la elevación sanguínea de este producto nitrogenado es mayor que la de creatinina, por lo que aumenta el cociente BUN/creatinina.
- **Alteración de la composición de la orina.** En el estudio del sedimento urinario solo aparece un aumento de cilindros hialinos, formados por la precipitación de la proteína de Tamm-Horsfall en presencia de orina concentrada. La osmolalidad (y densidad) de la orina está elevada, ya que los túbulos reabsorben agua y sodio, pero no creatinina ni otras sustancias filtradas. La eliminación de sodio estará disminuida y, por lo tanto, la excreción fraccional será baja.
- **Ausencia de marcadores de necrosis tubular aguda** (v. más

adelante).

Lesión renal aguda intrarrenal

Esta situación se produce como consecuencia de lesiones difusas de las estructuras renales que aparecen de forma aguda. Existen tres formas principales de LRA según la estructura afectada: glomerular, tubular e intersticial. Dentro de ellas, la más frecuente y característica es la lesión tubular, también denominada *necrosis tubular aguda (NTA),* a la que nos referiremos en adelante. Las características de las formas glomerulares e intersticiales se han descrito en el capítulo 48.

Un aspecto que puede llevar a confusión es la LRA que aparece en las glomerulonefritis, en la que coexisten datos bioquímicos de LRA prerrenal con un sedimento urinario alterado, más característico de las lesiones tubulares o intersticiales. En este sentido, parecería más lógico clasificar la LRA como «pretubular» y «tubular» (v. tabla 49-1).

Necrosis tubular aguda

Mecanismos y causas

Los dos mecanismos principales de producción de NTA son la isquemia renal y las sustancias nefrotóxicas directas.

Isquemia renal

Sus causas son las mismas que desencadenan la LRA prerrenal cuando la disminución de la perfusión es intensa y/o se mantiene durante un tiempo prolongado. Los mecanismos por los que la isquemia da lugar a la necrosis de las células tubulares son similares a los de la isquemia de otros órganos (p. ej., miocardio [v. cap. 30] o intestino [v. cap. 39]).

Sustancias nefrotóxicas

Los principales agentes son algunos antimicrobianos (p. ej., aminoglucósidos, vancomicina, anfotericina B), metales pesados (p. ej., mercurio), medios de contraste radiográficos y sustancias endógenas (hemoglobina, mioglobina, cadenas ligeras). En estos casos, el daño tubular puede ser directo (p. ej., aminoglucósidos) o mediado por la generación de radicales libres de oxígeno (p. ej., en la toxicidad de la hemoglobina y la mioglobina, que liberan hierro, el cual cataliza su formación).

En ambos casos, las lesiones se localizan en dos zonas principales: la porción recta de los túbulos proximales y la porción gruesa de las asas de Henle. Las razones que explican esta localización son varias: *a)* la hipoxia relativa de estas zonas (incluso en personas sanas) debido a la circulación en contracorriente; *b)* el elevado consumo de oxígeno para realizar sus funciones

reabsortivas, y *c)* la concentración selectiva de nefrotóxicos en los túbulos proximales.

Consecuencias y manifestaciones

Las manifestaciones clásicas del síndrome de LRA se establecen en cuatro fases: *agresión* (sin datos de afectación renal), *instauración,* caracterizada por azoemia progresiva y habitualmente oliguria, *mantenimiento* (en la que permanecen estables los datos mencionados) y *recuperación* (en la que disminuye la azoemia y aparece poliuria [v. fig. e49-1]). Señalaremos las características principales de las fases de instauración y recuperación.

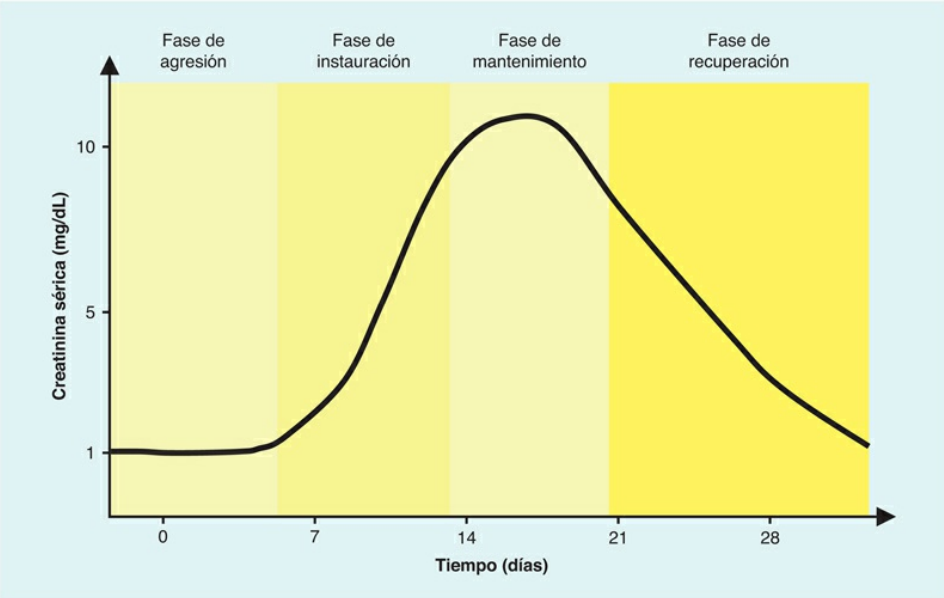


FIGURA E49-1 Fases de la lesión renal aguda.

Fase de instauración

En esta fase se produce una disminución de la filtración glomerular en la que intervienen dos factores: la lesión tubular y las modificaciones hemodinámicas. Como puede observarse en la figura 49-1, independientemente de cuál sea el factor iniciador (isquemia o toxicidad tubular), los mecanismos fisiopatológicos, demostrados en modelos experimentales y estudios clínicos, son similares:

- **Obstrucción de los túbulos.** Se debe a los restos del epitelio necrosado y a los cilindros que se forman en las luces tubulares. Esta obstrucción tubular lleva a un aumento de la presión de la cápsula de Bowman y a una disminución de la filtración glomerular.
- **Difusión de la orina al intersticio renal.** La pérdida del epitelio tubular lesionado aumenta su permeabilidad para el líquido filtrado y, de esta forma, disminuye la eliminación de orina.

- **Puesta en marcha de la retroalimentación tubuloglomerular (teoría vasomotora).** La lesión tubular descrita da lugar a un incremento en la llegada de cloro y sodio a la mácula densa, lo que pone en marcha la retroalimentación tubuloglomerular (v. cap. 45). Las consecuencias son una vasoconstricción de la arteriola aferente, la contracción de las células mesangiales y una disminución del filtrado glomerular.

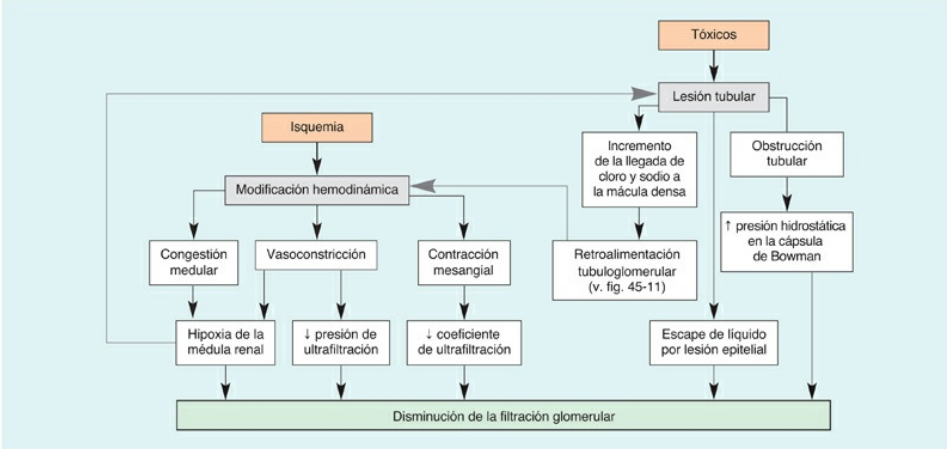


FIGURA 49-1 Mecanismos patogénicos de la necrosis tubular aguda.

Este mecanismo justificaría el denominado efecto Thurau, ya que la disminución del filtrado glomerular protegería al organismo de la pérdida de una enorme cantidad de sodio y agua. De hecho, este autor considera que, más que un «fracaso renal», sería un «éxito» renal.

- **Disminución de la filtración glomerular por reducción del coeficiente de ultrafiltración (Kf).** La reducción del Kf puede explicarse tanto por anormalidades estructurales, tales como edema de las células endoteliales o alteraciones de los podocitos, como por una contracción de las células mesangiales, lo que significa disminución de la superficie filtrante.
- **Disminución de la presión de filtración glomerular y congestión medular.** Ocasionan una disminución de la filtración glomerular y una hipoxia de la médula renal que, a su vez, es responsable de lesión de los túbulos.

Las manifestaciones clínicas y de laboratorio durante la fase de instauración son las siguientes:

- **Oliguria.** Se debe al conjunto de mecanismos descritos que disminuyen el filtrado glomerular. Sin embargo, en algunos casos (p. ej., lesiones tóxicas por aminoglucósidos) es posible encontrar

azoemia y alteraciones del medio interno sin oliguria (NTA no oligúrica).

Según la teoría vasomotora, estos casos se atribuyen a una imperfecta retroalimentación tubuloglomerular, sin que disminuya la filtración glomerular de forma proporcional a la pérdida tubular de sodio.

- **Azoemia.** Se elevan en suero tanto la concentración de urea como la de creatinina. En esta circunstancia, el aumento de ambos productos nitrogenados es similar, ya que no se produce reabsorción de agua y, por lo tanto, de urea.
- **Alteraciones de la composición de la orina.** En el estudio del sedimento urinario aparecen cilindros epiteliales y granulosos, integrados por células tubulares más o menos desintegradas, y cilindros pigmentarios si han intervenido la hemoglobina o la mioglobina. La osmolalidad (y densidad) de la orina es baja, ya que los túbulos no reabsorben agua ni sodio. Por otro lado, la concentración de sodio urinario y su excreción fraccional estarán elevadas (ya que este catión no es reabsorbido).
- **Alteración del medio interno.** La repercusión sobre el medio interno es la que cabe esperar de unos riñones que apenas filtran y cuyos túbulos son ineficaces, es decir, azoemia, retención de sodio y agua, hiperpotasemia, hiperfosfatemia, hiperuricemia y acidosis. Sin embargo, el calcio sérico suele estar descendido, probablemente porque al elevarse el fósforo aumenta el producto calcio × fósforo, y este catión se deposita en los huesos. Esta profunda alteración del medio interno justifica que puedan aparecer múltiples manifestaciones, semejantes a las que describiremos en la insuficiencia renal crónica.
- **Presencia de marcadores de lesión tubular.** En los últimos años se han descrito varias sustancias cuya evaluación en orina y/o sangre traduce lesión tubular (v. fig. e49-2). Aunque suponen un avance importante, su papel en la práctica clínica está pendiente de ser confirmado.

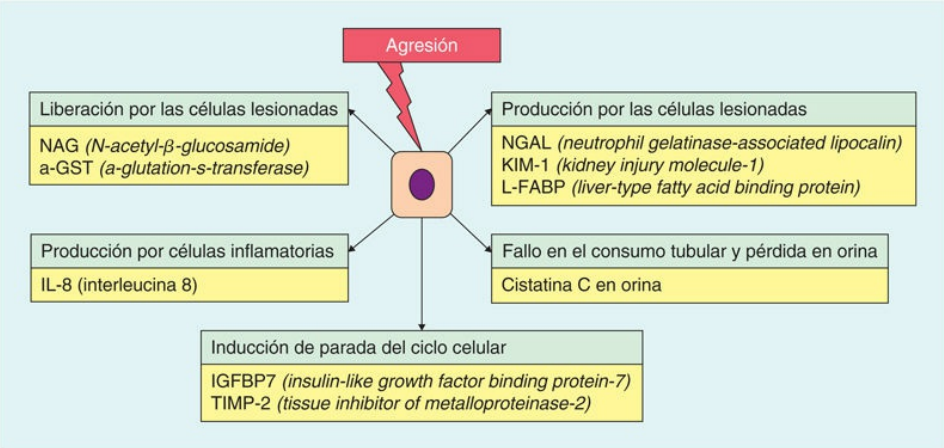


FIGURA E49-2 Marcadores de lesión tubular.

Fase de recuperación

Si se corrigen las causas que ocasionaron la NTA, comienza la regeneración tubular, por lo que desaparece la obstrucción, se reparan los defectos de la membrana basal y se frena la retroalimentación tubuloglomerular, con el consiguiente aumento de la filtración glomerular. Por ello, la situación vuelve a la normalidad, aunque de forma lenta y progresiva.

La manifestación característica de esta fase es la *poliuria*, que se debe a tres motivos: *a)* la necesidad de eliminar los solutos retenidos (diuresis osmótica); *b)* la incapacidad relativa de los túbulos para reabsorber sodio y agua, y *c)* la insensibilidad a la vasopresina (ADH).

El medio interno se va normalizando, pero, al contrario que en la fase anterior, debido a la poliuria se corre el riesgo de depleción de sodio y agua.

Lesión renal aguda posrenal

Es la consecuencia de la obstrucción de las vías urinarias, que será descrita en el capítulo 50. En este caso, la presencia de anuria es más frecuente que en las formas prerrenal e intrarrenal.

El dato clave es la demostración por técnicas de imagen de dilatación de la vía urinaria (v. tabla 49-1). Aunque inicialmente las pruebas bioquímicas y el estudio del sedimento pueden ser normales, posteriormente se produce lesión tubular por aumento de la presión, por lo que se alteran de forma similar a la lesión tubular o intersticial.

Enfermedad renal crónica

Se denomina enfermedad renal crónica (ERC) a la afectación *mantenida, progresiva, global e irreversible* de la estructura y/o la función renales. Los aspectos básicos de la ERC son la pérdida de función glomerular o daño estructural y la persistencia más de 3 meses. Por otro lado, si no se establecen medidas adecuadas (y, en ocasiones, a pesar de hacerlo), la insuficiencia renal progresa hasta que solo queda intacto un número mínimo de nefronas. Además, en esta situación no solo se ve afectada la filtración glomerular, sino también el resto de las funciones del riñón (p. ej., control de la homeostasis, síntesis hormonal, funciones metabólicas). Por último, y de forma independiente a la localización inicial de la agresión (glomérulo, túbulo, vasos, intersticio), termina destruyéndose toda la nefrona y el parénquima renal se sustituye por tejido conjuntivo (esclerosis renal).

La KDIGO emplea dos magnitudes para la definición y categorización de la ERC: la filtración glomerular y la albuminuria (v. figura e49-3). Es importante indicar las diferencias de definición de LRA y ERC. En aquella las dos magnitudes clave son la creatinina sérica y el volumen urinario, mientras que en la ERC lo son la filtración glomerular y la albuminuria.

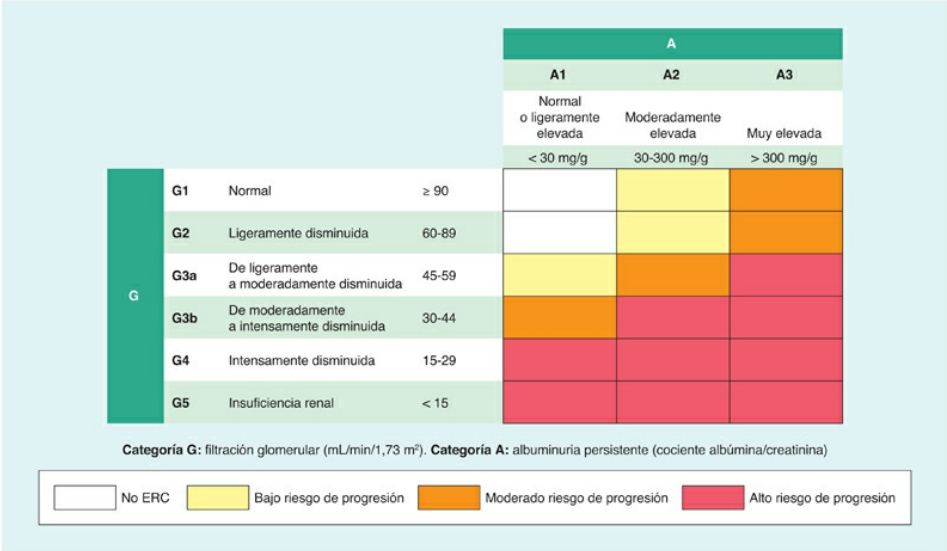


FIGURA E49-3 Definición y estadios de la enfermedad renal crónica (ERC).

Mecanismos y causas

La ERC es una forma evolutiva de prácticamente todas las enfermedades que afectan al riñón. Estas enfermedades pueden ser tanto localizadas y múltiples (neoplasias, infecciones crónicas —como la tuberculosis— o alteraciones del desarrollo —poliquistosis—) como difusas. En las enfermedades difusas, los

mecanismos de lesión renal pueden ser directos (p. ej., la isquemia, los agentes nefrotóxicos, exógenos o endógenos, y la nefropatía obstructiva) o indirectos (principalmente, inmunológicos en glomerulopatías y nefritis intersticiales).

En la práctica, la mayor parte de las causas responsables de ERC son la diabetes, el daño renal por hipertensión arterial, los síndromes glomerulonefríticos y la poliquistosis renal.

El sustrato anatómico de este síndrome es la *reducción del número de nefronas* por sustitución del parénquima por tejido conjuntivo (esclerosis renal). Por ello, a lo largo de la evolución de la ERC, las nefronas que no han sido destruidas sufren una sobrecarga funcional con el fin de aumentar la filtración glomerular. Un factor importante es el aumento de angiotensina II que, al contraer la arteriola eferente, aumenta la presión glomerular. La hiperfiltración glomerular permite el mantenimiento del filtrado, pero su persistencia ocasiona efectos nocivos. Entre los mecanismos implicados en la progresión de las lesiones, pueden señalarse los siguientes: *a)* la acción proliferativa de la angiotensina II sobre la síntesis de colágeno a través del factor de crecimiento transformante β (TGF-β); *b)* la acumulación de macromoléculas en el mesangio y la distensión de las células mesangiales, que estimula la fibrosis por mecanismos similares (aumento de TGF-β), y *c)* el efecto nocivo de la proteinuria (v. cap. 47).

El efecto positivo de los inhibidores de la producción o de los efectos de la angiotensina II, y de la restricción proteica sobre la progresión de lesiones de la IRC apoyan la participación de estos mecanismos patogénicos.

Consecuencias y manifestaciones

La fisiopatología de la ERC se explica mediante una teoría, bien fundamentada experimentalmente, conocida como «la nefrona intacta», que supone que el número de nefronas está reducido, pero las conservadas tienen un comportamiento funcional normal, e incluso por encima de lo normal, por la hipertrofia compensadora.

Sobre esta base, de forma algo arbitraria, es posible diferenciar varios períodos en la evolución del proceso. Es costumbre establecer tres: el de compensación completa, el de compensación parcial o de retención compensadora, y el de uremia. La figura 49-2 recuerda de forma gráfica los valores de aclaramiento de creatinina de cada uno de los períodos. En cada uno de ellos estudiaremos los mecanismos y sus consecuencias biológicas (fig. 49-3), la traducción clínica y la exploración funcional.

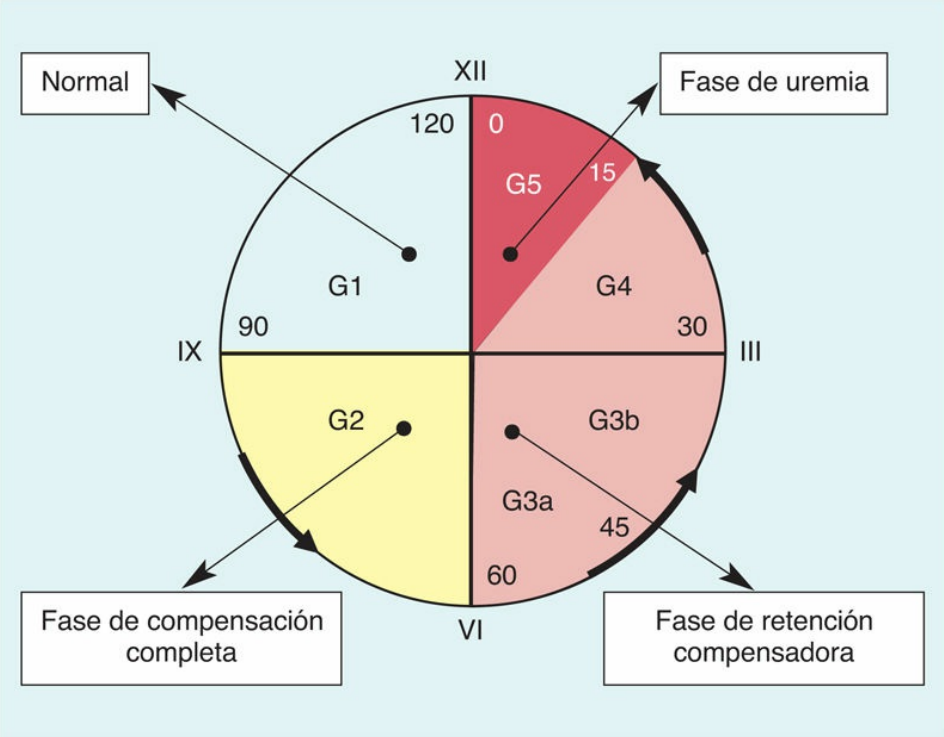


FIGURA 49-2 Fases de la enfermedad renal crónica. Los números localizados dentro del círculo representan la filtración glomerular expresada en mL/min.

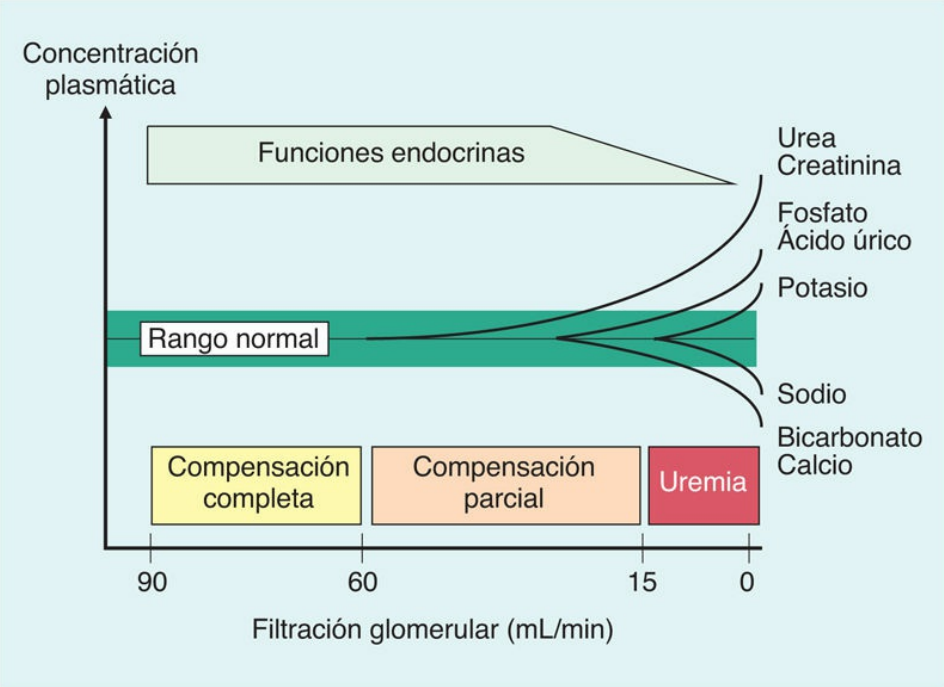


FIGURA 49-3 Modificaciones evolutivas en la enfermedad renal crónica.

Período de compensación completa

Mecanismos y consecuencias biológicas

Durante esta fase, el número de nefronas es suficiente para mantener las funciones normales, por lo que no aparecen alteraciones biológicas.

Consecuencias clínicas

Lógicamente, no aparecen manifestaciones clínicas.

Exploración funcional

El aclaramiento de creatinina, que demuestra la disminución del filtrado glomerular, pone de manifiesto que se ha reducido la reserva funcional renal.

Período de compensación parcial

Durante este período, la disminución del número de nefronas altera las funciones renales. Por ello, si el proceso es lento, se establecen mecanismos de compensación (no siempre sin consecuencias) que intentan disminuir los efectos de la disminución del filtrado glomerular.

Mecanismos y consecuencias biológicas

La compensación consiste, en líneas generales, en la eliminación de la cantidad obligada de productos por un menor número de nefronas. Esto solamente puede producirse de dos formas: *a)* aumentando la carga filtrada por cada nefrona, o *b)* modificando su manejo tubular, disminuyendo la absorción o aumentando la secreción. De acuerdo con estas posibilidades, se distinguen tres formas de compensación, que se exponen a continuación.

Compensación mediante retención sin actuación del túbulo

También conocida por retención compensadora (denominada así por el nefrólogo alemán Sarre), consiste en que para conseguir la eliminación normal de diversos productos es preciso que aumente su concentración sanguínea y, por lo tanto, la cantidad presente en el filtrado.

Conociendo la fórmula del aclaramiento:

$$Cl = \frac{U \times V}{P}$$

donde *Cl* es el aclaramiento, *U* es la concentración urinaria, *V* es el volumen/minuto y *P* es la concentración plasmática, puede entenderse que la cantidad excretada de sustancia (producto U × V) sea normal a pesar de una disminución del aclaramiento (que es lo que sucede en la IRC) siempre que aumente la concentración plasmática.

De esta forma, se consigue la eliminación normal de *urea* y de *creatinina* al aumentar la carga filtrada en las nefronas conservadas por la elevación de la concentración plasmática (y también de la cantidad de filtrado, ya que están hipertrofiadas).

Una consecuencia importante del incremento en la eliminación renal de urea y creatinina, sustancias con efecto osmótico, es que las nefronas intactas funcionan con un régimen de diuresis osmótica.

Compensación tubular parcial

En este caso, al comienzo del período la eliminación normal se logra mediante la adaptación tubular, y solo al final es preciso que aumente la concentración en el plasma para que lo haga la carga filtrada. Son ejemplos de productos sujetos a compensación tubular parcial los *fosfatos* (v. cap. 62), el *ácido úrico* (v. cap. 66) y los *hidrogeniones* (v. cap. 69).

Revisaremos con brevedad las alteraciones del metabolismo fosfocálcico y ácido-base en esta fase evolutiva de la ERC.

Inicialmente se retienen *fosfatos* por la alteración de las nefronas afectadas, de tal forma que aumenta su concentración plasmática (si no se reduce el aporte intestinal). El ligero aumento de fosfatos plasmáticos pone en marcha varios mecanismos que dan lugar a un hiperparatiroidismo secundario (v. cap. 62). En la figura 49-4 se indican los tres mecanismos principales: la estimulación directa de la liberación de hormona paratiroidea (PTH) por la hiperfosfatemia, la disminución del calcio sérico (que estimula la producción de PTH) y la disminución de la hidroxilación renal de la vitamina D. En estudios experimentales y clínicos se ha comprobado que este último mecanismo es el que reviste mayor importancia. El aumento de PTH inhibe la reabsorción proximal de fosfato por las nefronas intactas, de tal forma que aumenta su eliminación. Las modificaciones de la concentración de *calcio* son derivadas de los mismos mecanismos: disminución por la hiperfosfatemia, descenso de la absorción intestinal —por deficiencia de $1,25(OH)_2CC$— y aumento por las acciones de la PTH.

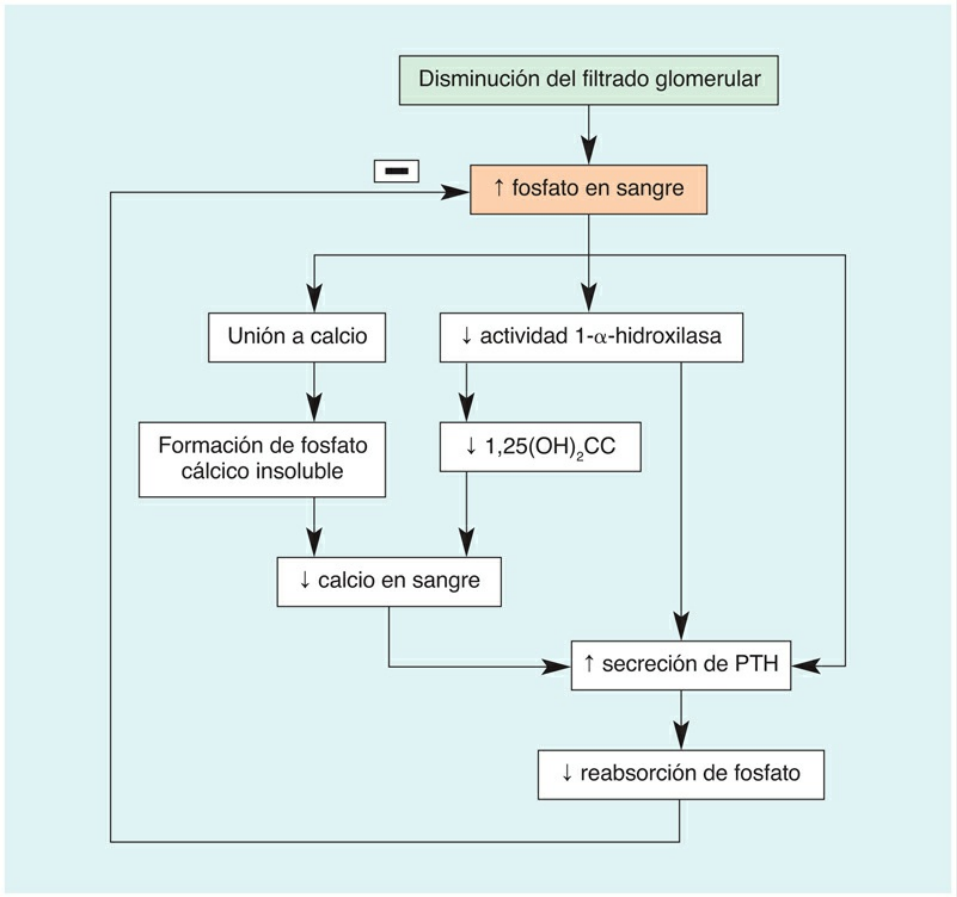


FIGURA 49-4 Mecanismo de compensación de la eliminación de fosfato en la enfermedad renal crónica.

El *equilibrio ácido-base* se mantiene normal inicialmente porque los mecanismos de eliminación de protones hacia la luz tubular se incrementan. Así, el aumento de fosfato en la luz tubular aumenta la acidez titulable. Por otro lado, en las nefronas intactas aumenta la amoniogénesis. En fases más avanzadas, aparece una acidosis metabólica (v. cap. 69) debido a la limitación para la producción de amonio por el descenso de la masa de nefronas. Sin embargo, la acidosis que aparece en esta fase evolutiva es discreta, ya que, por un lado, estimula la amoniogénesis y, por otro, es tamponada por el hueso (v. cap. 81).

Compensación tubular total

Las sustancias para las que se consigue este tipo de compensación, que son el *sodio,* el *potasio* y el *agua,* son eliminadas hasta el final del período como en condiciones normales sin modificaciones en el plasma. Sin embargo, esto se consigue «forzando» al máximo los mecanismos de compensación, por lo que el paciente se encuentra en un equilibrio inestable, incapaz de responder a sobrecargas de cualquiera de estas sustancias.

El aumento de la eliminación de la carga filtrada de *sodio* se debe a varios mecanismos: *a)* la intervención del «tercer factor» (v. cap. 45); *b)* la producción de una «hormona natriurética» específica (urodilatina), y *c)* la diuresis osmótica debida a la eliminación de urea y creatinina.

También existe un incremento en la pérdida de *agua* por diversos mecanismos que condicionan globalmente la capacidad de concentración de la orina. Así, en primer lugar, existe una diuresis osmótica que retiene agua en la luz tubular. En segundo lugar, la afectación estructural del intersticio evita la hiperosmolalidad necesaria para que se produzca reabsorción de agua. Finalmente, la lesión de los túbulos colectores disminuye la sensibilidad a la ADH.

También existe un incremento en las pérdidas de *potasio* por el riñón y por el intestino grueso. En lo que respecta a la eliminación renal de este ion, los dos factores más importantes son el aumento en la rapidez del flujo tubular y el incremento en la llegada de sodio a las porciones distales de la nefrona, donde se intercambia con potasio.

Es necesario destacar que, como es lógico, los productos que son retenidos son aquellos que menos consecuencias nocivas tienen (p. ej., creatinina o urea), mientras que los sometidos a compensación tubular total son aquellos cuya elevación plasmática daría lugar a graves consecuencias (p. ej., potasio).

Por todos los datos mencionados, la alteración biológica de este período es la azoemia progresiva (aumento de la urea y la creatinina), y al final de esta fase pueden aparecer hiperfosfatemia, hipocalcemia, hiperuricemia y acidosis metabólica (v. fig. 49-3).

Consecuencias clínicas

Las manifestaciones características de este período son la poliuria (y la nicturia) debido al trastorno de la concentración urinaria y la sed subsiguiente. Se pueden iniciar otras, que veremos plenamente desarrolladas en el período siguiente, como la hipertensión por retención de sodio y agua, o la anemia y la osteodistrofia renal debido al fracaso de las funciones endocrinas del riñón.

Volvemos a insistir en un aspecto esencial en esta fase de la ERC que es el empleo «extraordinario» de los mecanismos de compensación de que dispone el organismo para adaptarse a las modificaciones fisiológicas. El efecto nocivo es que se limita la capacidad de adaptación y, por lo tanto, cualquier circunstancia que exija la intervención adicional del riñón como órgano regulador del medio interno (p. ej., un aporte excesivo o insuficiente de sodio, potasio o agua) puede desencadenar una descompensación, sobre todo si el cambio es brusco.

Exploración funcional

La exploración funcional demuestra que la disminución del filtrado glomerular es más intensa que en el período anterior. También puede comprobarse mediante pruebas específicas que están reducidas la capacidad de concentrar la orina y la capacidad de eliminar una sobrecarga de hidrogeniones.

Período de uremia

Mecanismos y consecuencias biológicas

Aparece esta fase cuando el número de nefronas intactas es mínimo. En estas circunstancias, el riñón es incapaz de desempeñar sus funciones a pesar de poner en marcha los mecanismos de compensación descritos en la fase anterior.

La repercusión negativa sobre el organismo es notable y son varios los mecanismos que la explican.

Retención de sustancias proteicas

Aunque tradicionalmente se ha denominado a esta fase con el término uremia, esto es incorrecto, ya que la acumulación de urea solo es responsable del *foetor* urémico (debido a su degradación por las bacterias de la cavidad oral). Tampoco la creatinina ejerce importantes efectos tóxicos. Las verdaderas «toxinas urémicas» son moléculas retenidas por el fracaso renal, algunas de las cuales pueden ser eliminadas mediante diálisis. El número de toxinas identificadas es elevado y su naturaleza muy diferente (hormonas, péptidos, productos orgánicos de desecho, catabolitos bacterianos). En la tabla 49-2 se indican varias toxinas (clasificadas atendiendo a sus características físico-químicas) y algunos de sus efectos más destacados.

Tabla 49-2

«Toxinas» urémicas

Grupo	Sustancias	Efectos nocivos
Pequeñas (< 300 D) solubles en agua	Guanidinas	Alteración leucocitaria Convulsiones Vasoconstricción
	Purinas	Vasoconstricción Lesión endotelial
Tamaño mediano y grande	Leptina	Anorexia
	Colecistocinina (pancreocimina) Gastrina Glucagón	Alteraciones digestivas
	β-endorfinas	Prurito
	Péptidos leucoactivos	Activación leucocitaria
	Factores del complemento	Activación leucocitaria
	β_2-microglobulina	Amiloidosis
Unidas a proteínas	Indoles	Alteración tiroidea
	Homocisteína	Aterosclerosis
	Poliaminas	Inhibición de la eritropoyesis

Alteraciones hidroelectrolíticas y del equilibrio ácido-base

Los datos bioquímicos patológicos son los del período anterior, pero más intensos. En esta fase se retienen sodio y agua (lo que ocasiona hipertensión y edemas si lo hacen en igual proporción o hiponatremia si se retiene agua en mayor proporción que sodio), así como potasio por el fallo de la caliuresis.

En las fases finales está afectada, además de la capacidad de concentración (ya presente en la fase anterior), la capacidad de dilución, pues al ser muy escasa la cantidad filtrada puede generarse poca cantidad de agua libre de solutos.

Además de las alteraciones descritas en la fase anterior, en esta fase se retienen ácidos fijos por la disminución del filtrado glomerular (ácidos fosfórico y sulfúrico).

Efectos negativos de los mecanismos compensadores

Estos mecanismos, inicialmente beneficiosos, ocasionan efectos nocivos cuando se mantienen durante mucho tiempo. El ejemplo más demostrativo es el del hiperparatiroidismo que tiende a normalizar la calcemia y favorece la eliminación de fosfato. Sin embargo, el aumento continuado de PTH tiene múltiples consecuencias nocivas, que se señalan de forma esquemática en la figura 49-5.

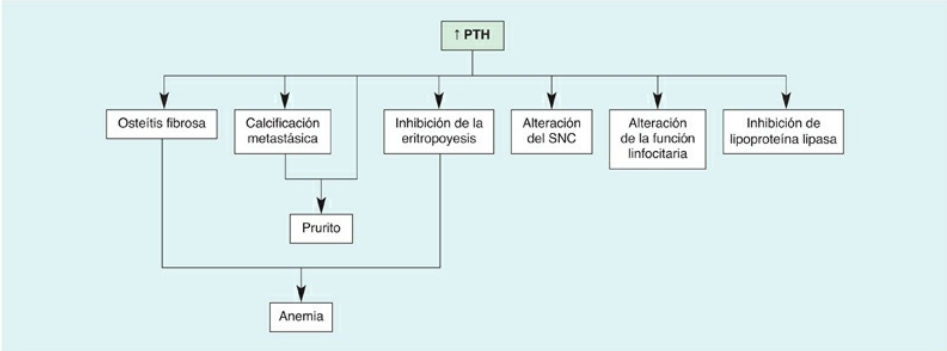


FIGURA 49-5 Efectos nocivos del aumento continuado de PTH.

Fracaso de las funciones endocrinas y metabólicas

La secreción insuficiente de eritropoyetina contribuye a la anemia (v. más adelante) y la disminución de la hidroxilación de 25(OH) vitamina D contribuye tanto al hiperparatiroidismo secundario como a las alteraciones óseas (v. más adelante).

En lo que respecta al metabolismo intermediario, existen una alteración en la regulación de la glucemia (oscilando entre la resistencia a la insulina con hiperglucemia y la hipoglucemia, por fracaso de la gluconeogénesis y el aumento de la vida media de la insulina) y modificaciones de los lípidos (aumento de los triacilglicéridos y descenso de HDL por la alteración funcional de las enzimas lipoproteína lipasa y lecitina-colesterol aciltransferasa [LCAT]; v. cap. 64).

Consecuencias clínicas

Las manifestaciones clínicas de la uremia son múltiples y afectan a todo el organismo («nada funciona bien en el medio urémico»), ya que los cuatro mecanismos descritos en el apartado anterior afectan a todos los aparatos y sistemas.

Las manifestaciones más constantes y significativas son la hipertensión (v. cap. 47), la oliguria en la última fase (v. cap. 47), la anemia y la osteodistrofia renal. Estudiaremos brevemente los mecanismos de estas dos últimas manifestaciones.

Anemia renal

La anemia característica de la insuficiencia renal es de origen multifactorial y en ella influyen tres tipos de mecanismos.

Depresión de la eritropoyesis

Se debe principalmente a una disminución de la producción de eritropoyetina por la lesión renal.

Un argumento que sustenta el papel fundamental de la disminución de la eritropoyetina en la génesis de la anemia es que la administración exógena de esta hormona la corrige.

También intervienen otros factores como la activación inmune (que mediante la producción de hepcidina limita la absorción de hierro), la acción inhibidora directa de la PTH sobre los eritroblastos y la disminución de la cantidad de médula ósea por la osteítis fibrosa.

Exaltación de la eritrocateresis (componente hemolítico)

Se ha comprobado que la supervivencia de los eritrocitos está acortada por estar suspendidos en un medio adverso (el plasma de composición anormal) que los desvitaliza, ya que si son transfundidos a un individuo sano no sucumben precozmente. También se han descrito alteraciones intracorpusculares (disminución de la resistencia osmótica y al estrés oxidativo).

Incremento de las pérdidas

En relación con la diálisis, las múltiples extracciones para el control analítico y, sobre todo, por la hemorragia digestiva.

Estos mecanismos reducen la cantidad, pero no tienen influencia sobre la calidad de los eritrocitos, por lo cual la anemia renal es normocítica y normocrómica.

Osteodistrofia renal urémica

Se denomina de esta forma a las lesiones óseas presentes en pacientes con ERC. El estudio mediante biopsia ósea permite demostrar tres patrones

diferentes (además de formas mixtas), originados por mecanismos distintos (tabla 49-3):

1. **Osteítis fibrosa.** Es la forma más frecuente y se caracteriza por dos datos principales: la fibrosis peritrabecular y el incremento del remodelado óseo (aumento de reabsorción y de formación ósea). Los dos factores principales responsables de esta alteración del hueso son el hiperparatiroidismo secundario (v. fig. 49-4) y la deficiencia de $1,25(OH)_2CC$. La cantidad de $1,25(OH)_2CC$ disminuye por la incapacidad de hidroxilación en el carbono 1 del 25(OH)CC procedente del hígado. El defecto de hidroxilación puede ser transitorio (inhibición enzimática por la hiperfosfatemia), en fases iniciales, o definitivo (por la destrucción del parénquima). Otros factores secundarios de la osteítis fibrosa son algunas citocinas (IL-1, TNF-α) que estimulan el remodelado óseo y cuya concentración aumenta por el «estado inflamatorio» de la ERC.
2. **Osteopatía adinámica.** Es menos habitual que la anterior y presenta como dato fundamental un bloqueo en el remodelado óseo. En su patogenia contribuyen tanto la disminución de factores estimulantes del remodelado (p. ej., factores tubulares como la proteína osteogénica 1 u hormonas sexuales) como un aumento de factores depresores (p. ej., IL-4).
3. **Osteomalacia.** Es la forma menos frecuente y se caracteriza por una disminución del remodelado óseo, un fallo en la mineralización y un incremento en la cantidad de sustancia osteoide. La causa principal de esta forma de osteodistrofia renal es la intoxicación por metales (aluminio o hierro).

Tabla 49-3

Formas de osteodistrofia renal urémica

	Osteítis fibrosa	Osteopatía adinámica	Osteomalacia
Lesiones óseas			
• Remodelado	Elevado	Disminuido	Disminuido
• Otros datos	Fibrosis peritrabecular	Superficie ósea hipocelular	Fallo de mineralización Aumento de sustancia osteoide
Mecanismos	Aumento de PTH Disminución de $1,25(OH)_2CC$ Aumento de citocinas (IL-1, TNF-α)	Disminución de factores estimulantes del remodelado Aumento de factores depresores del remodelado	Toxicidad por metales (Fe, Al)

Además de estas manifestaciones principales, los pacientes presentan alteraciones de todos los sistemas corporales, cuya descripción excede los

objetivos de este manual. En algunos casos los mecanismos responsables de las manifestaciones son múltiples, mientras que en otros se desconoce su fisiopatología.

Así, por ejemplo, el prurito de la ERC se explica por la acumulación de opioides endógenos y la acción de la PTH, mientras que en la disminución del crecimiento intervienen la malnutrición proteica y la disminución del factor de crecimiento parecido a la insulina (IGF-1), inducida por la acidosis.

Exploración funcional

La exploración funcional demuestra que el filtrado glomerular ha quedado reducido a menos de 15 mL/min. Por otro lado, está anulada la capacidad de concentrar y diluir la orina (isostenuria); tampoco sería posible eliminar una sobrecarga de hidrogeniones.

Autoevaluación

Preguntas

1. Paciente que en 24 h presenta una elevación de creatinina sérica de 5 mg/dL y anuria. Definiría esta situación como:
    a) Lesión renal aguda en estadio I
    b) Lesión aguda en estadio II
    c) Lesión aguda en estadio III
    d) Lesión aguda en estadio IV
    e) Enfermedad renal crónica
2. En la lesión renal aguda (LRA) prerrenal no esperaría encontrar:
    a) Cilindros hialinos
    b) Sodio en orina bajo
    c) Osmolalidad en orina elevada
    d) Cociente urea/creatinina elevado
    e) Excreción fraccional de sodio mayor de 1
3. ¿En cuál de las siguientes causas de lesión renal aguda esperaría encontrar una fracción excretada de sodio menor del 1% y cilindros granulosos en orina?
    a) Lesión renal aguda prerrenal
    b) Lesión renal aguda intrarrenal glomerular
    c) Lesión renal aguda intrarrenal tubular
    d) Lesión renal aguda intrarrenal intersticial
    e) Lesión renal aguda posrenal
4. En la patogenia general de la insuficiencia renal crónica:
    a) Se observa una disminución del número de nefronas
    b) La angiotensina II desempeña un papel importante en la progresión

c) La proteinuria es un factor implicado en la progresión
d) Todas las anteriores son correctas
e) Todas las anteriores son falsas

5. En una persona con un aclaramiento de creatinina de 10 mL/min y una albuminuria de 400 mg/g que se mantiene durante más de 3 meses, podría diagnosticar:
   a) Función renal normal
   b) Enfermedad renal crónica G1 A1
   c) Enfermedad renal crónica G1 A3
   d) Enfermedad renal crónica G3a A2
   e) Enfermedad renal crónica G5 A3
6. En la enfermedad renal crónica, una de las sustancias siguientes aumenta su eliminación por retención compensadora:
   a) Urea
   b) Ácido úrico
   c) Fosfato
   d) Hidrogeniones
   e) Sodio
7. ¿Cuál es el mecanismo principal del hiperparatiroidismo secundario en la enfermedad renal crónica (ERC)?
   a) Estimulación directa por la hiperfosfatemia
   b) Disminución de la calcemia
   c) Disminución de la hidroxilación de la vitamina D
   d) Todos los anteriores de forma similar
   e) Ninguno de los anteriores
8. ¿Cuál de las siguientes «toxinas» urémicas es la que se relaciona con la aparición de convulsiones?
   a) Urea
   b) Guanidinas
   c) Homocisteína
   d) β_2-microglobulina
   e) Leptina
9. No es una consecuencia de la elevación de la PTH en la enfermedad renal crónica:
   a) Anemia
   b) Prurito
   c) Alteración del SNC
   d) Inhibición de la lipoproteína lipasa
   e) Hiperpotasemia
10. Se han relacionado con la aparición de la anemia de la insuficiencia renal crónica todos los factores siguientes, excepto:
    a) Osteítis fibrosa
    b) Disminución de eritropoyetina
    c) Hemorragia digestiva
    d) Aumento de la eritrocateresis

e) Disminución de hepcidina

Respuestas

1. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: según los criterios AKIN y KDIGO, una elevación en menos de 48 h de la concentración de creatinina sérica superior a 4 mg/dL y/o anuria definen la lesión renal aguda en estadio III.

2. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: en la LRA prerrenal, solo aparece un aumento de cilindros hialinos, formados por la precipitación de la proteína de Tamm-Horsfall en presencia de orina concentrada. La osmolalidad (y densidad) de la orina está elevada, ya que los túbulos reabsorben agua y sodio, pero no creatinina ni otras sustancias filtradas. La eliminación de sodio estará disminuida y, por lo tanto, la excreción fraccional de sodio será baja. Además, debido al aumento de reabsorción tubular de la urea, la elevación sanguínea de este producto nitrogenado es mayor que la de creatinina, por lo que aumenta el cociente urea/creatinina.

3. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: esta situación es característica de la afectación glomerular, ya que el túbulo funciona adecuadamente, pero existe vertido de células a la luz.

4. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: el sustrato anatómico de esta enfermedad es la reducción del número de nefronas por sustitución del parénquima por tejido conjuntivo (esclerosis renal). Por ello, a lo largo de la evolución de la LRC, las nefronas que no han sido destruidas sufren una sobrecarga funcional, aumentando la filtración glomerular. Un factor importante es el aumento de angiotensina II que, al contraer la arteriola eferente, aumenta la presión glomerular. La hiperfiltración glomerular permite el mantenimiento del filtrado, pero su mantenimiento ocasiona efectos nocivos. Entre los mecanismos implicados en la progresión de las lesiones, pueden señalarse los siguientes: 1) la acción proliferativa de la angiotensina II sobre la síntesis de colágeno a través del factor de crecimiento transformante β (TGF-β); 2) la acumulación de macromoléculas en el mesangio y la distensión de las células mesangiales, que estimula la fibrosis por mecanismos similares (aumento del

TGF-β), y 3) el efecto nocivo de la proteinuria.

5. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: el diagnóstico sindrómico de enfermedad renal crónica se basa en la demostración mantenida más de 3 meses de una disminución de la filtración glomerular (categoría G) asociada a lesión renal (habitualmente demostrada por la presencia de albuminuria) (categoría A). Un aclaramiento de creatinina inferior a 15 mL/min/1,73 m^2 corresponde a la categoría G5, y una albuminuria superior a 300 mg/g, a una categoría A3.

6. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: la compensación consiste, en líneas generales, en la eliminación de la cantidad obligada de productos por un menor número de nefronas. Esto solamente puede producirse de dos formas: 1) aumentando la carga filtrada por cada nefrona, o 2) modificando su manejo tubular, disminuyendo la absorción o aumentando la secreción. De esta forma, se consigue la eliminación normal de urea y de creatinina al aumentar la carga filtrada en las nefronas conservadas por la elevación de la concentración plasmática (y también de la cantidad de filtrado, ya que están hipertrofiadas).

7. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: en la ERC, el ligero aumento de fosfatos plasmáticos pone en marcha varios mecanismos que dan lugar a un hiperparatiroidismo secundario cuyos tres mecanismos principales son: la estimulación directa de la liberación de hormona paratiroidea (PTH) por la hiperfosfatemia, la disminución del calcio sérico (que estimula la producción de PTH) y la disminución de la hidroxilación renal de la vitamina D. En estudios experimentales y clínicos se ha comprobado que este último mecanismo es el que reviste mayor importancia.

8. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: la acumulación de guanidinas se ha relacionado con la aparición de convulsiones.

9. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: todas las alteraciones descritas, excepto la hiperpotasemia, se han relacionado con el aumento de PTH.

10. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: todos los mecanismos señalados contribuyen a la anemia de la IRC, excepto la disminución de hepcidina, molécula que está aumentada.

CAPÍTULO 50

Fisiopatología de las vías urinarias

Recuerdo anatómico y fisiológico

Recuerdo anatómico

Las vías urinarias son los conductos encargados de transportar la orina desde los riñones hacia el exterior y de permitir, debido a la presencia de la vejiga, que su evacuación sea periódica. La estructura general de las vías urinarias incluye dos sistemas (v. fig. e50-1).

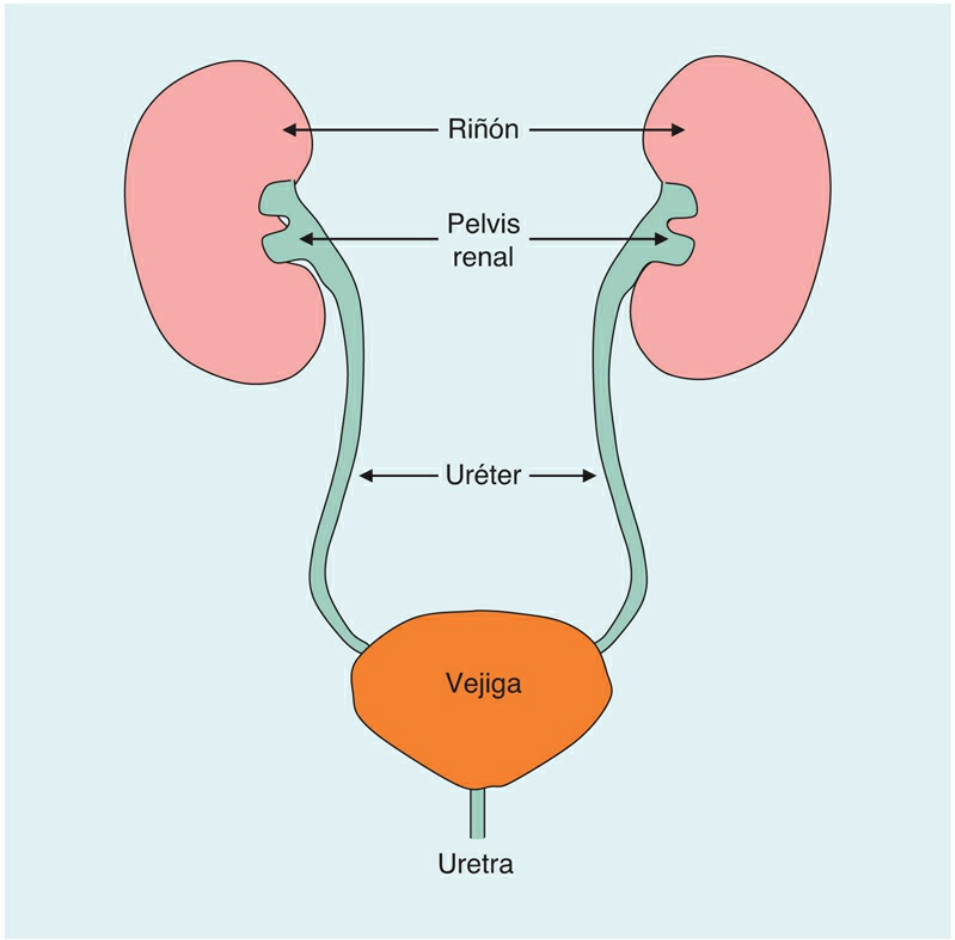


FIGURA E50-1 Estructura general de las vías urinarias.

Sistema pieloureteral

La *pelvis* y el *uréter* forman una unidad funcional que conecta el parénquima renal con la vejiga. Los uréteres están formados por tres capas: una capa interna (mucosa), una capa intermedia (constituida por músculo liso) y una capa externa (denominada adventicia y formada por tejido conjuntivo). La mucosa, como la del resto de las vías urinarias, está formada por un epitelio

especializado (urotelio) capaz de mantener el recubrimiento interno a pesar de las diferencias de volumen. El sistema pieloureteral presenta un peristaltismo basal, que promueve la progresión de la orina hacia la vejiga y puede ser modulado por la inervación vegetativa.

Los uréteres penetran en la región del trígono vesical de forma oblicua, para después seguir un trayecto submucoso de 1-3 cm. Por ello, cuando aumenta la presión intravesical, la porción submucosa se colapsa e impide el reflujo de la orina, actuando como un sistema valvular dinámico.

Vejiga y uretra

La *vejiga* es un órgano hueco, localizado en la región hipogástrica, cuya función es el almacenamiento temporal de la orina (fig. 50-1). Su estructura es similar a la del resto de las vías urinarias con tres capas: mucosa, muscular y externa. La *mucosa* del cuerpo vesical presenta pliegues que permiten su adaptación a los cambios de volumen y presenta una zona inferior, denominada trígono, en la que desembocan los uréteres a través de los meatos ureterales y de la que se origina la uretra. El *músculo liso* de la vejiga forma una unidad anatómica en la que se distinguen dos zonas funcionales: el detrusor, que forma la capa media del cuerpo, y el esfínter interno, localizado en el cuello de la vejiga. En la porción exterior del cuello vesical se localiza el esfínter externo (formado por músculo estriado), que contribuye al control de la comunicación de la vejiga con la uretra. La porción superior de la vejiga está recubierta por una *capa externa* de peritoneo visceral.

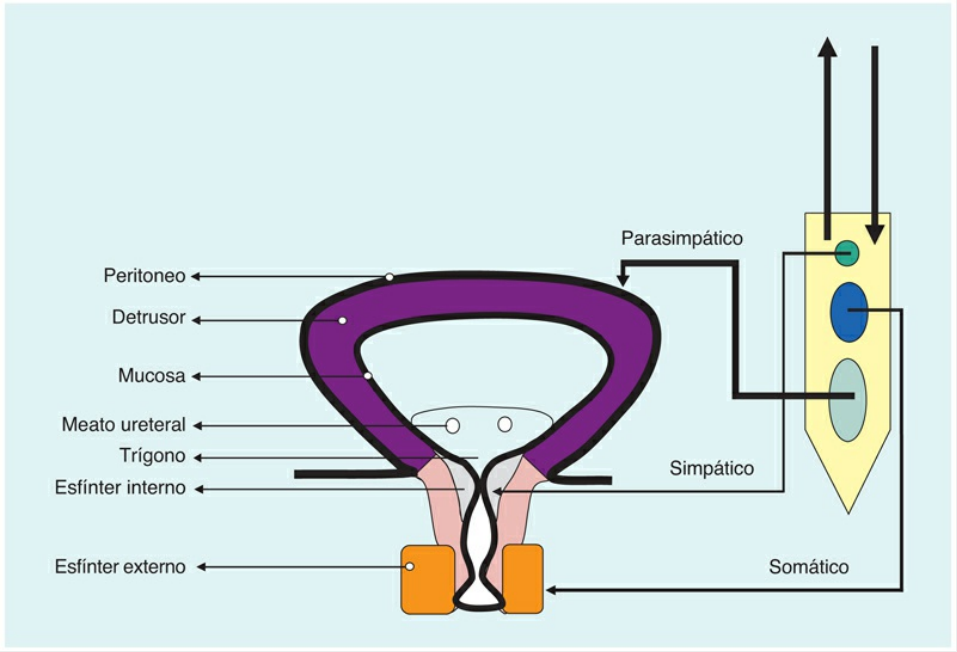


FIGURA 50-1 Estructura de la vejiga y su inervación. Para simplificar la figura, se han omitido las vías aferentes.

La *inervación* de la vejiga es esencial para el desarrollo de sus funciones. Los impulsos motores proceden de tres centros medulares: *a) parasimpático,* localizado en los segmentos S2-S4, cuyas fibras preganglionares se dirigen por los nervios pélvicos hasta el músculo detrusor; *b) simpático,* localizado de D10 a L2, cuyas fibras preganglionares se dirigen a los ganglios mesentéricos inferiores y desde esta zona, a través de los nervios hipogástricos, acceden a la región del esfínter interno y el cuello vesical, y *c) somático,* localizado en S3 y S4, del que se originan los nervios pudendos que alcanzan la región del esfínter externo. En el músculo vesical la distribución de receptores para neurotransmisores no es homogénea; predominan los receptores muscarínicos y β-adrenérgicos en el cuerpo vesical, mientras que en el trígono y el cuello predominan los receptores α-adrenérgicos. La inervación sensitiva de cada una de las regiones mencionadas (cuerpo y cuello vesical, así como esfínter externo) es captada por diferentes receptores y transmitida a la médula lumbosacra por los mismos nervios eferentes que hemos mencionado.

Los centros medulares mencionados son responsables del reflejo de la micción (v. más adelante). Sin embargo, en el sujeto sano, este reflejo es sometido a control por estructuras superiores del sistema nervioso. Así, todos los tipos de información sensitiva acceden al sistema nervioso a través de diferentes sistemas (haces espinotalámicos, espinocerebelosos y cordones posteriores). La integración de la información recibida desencadena una respuesta efectora que modula los centros lumbosacros. Las principales vías descendentes son las que proceden de la región troncoencefálica (pontina), que, a través de los cordones laterales, actúan sobre el centro parasimpático y la vía piramidal (cara interna interhemisférica), que modula la actividad del centro somático sacro.

La *uretra* es el conducto que comunica la vejiga con el exterior. El esfínter externo, mencionado previamente, corresponde al diafragma muscular del periné en ambos sexos. Sin embargo, la uretra presenta características diferenciadas atendiendo al sexo. Así, la uretra femenina es más corta, independiente de las estructuras genitales, y posee un plexo venoso submucoso sujeto a modulación hormonal. En el hombre la uretra es más larga, está relacionada con estructuras genitales y no posee el plexo venoso submucoso. En la uretra masculina es posible distinguir tres segmentos: prostático (anterior al esfínter externo), en el que desembocan los conductos eyaculadores; membranoso (que atraviesa el diafragma muscular del periné), y peniano (zona distal).

Recuerdo fisiológico

La vejiga normal sigue un ciclo fisiológico en el que se alternan una fase de llenado (continencia) y una fase de vaciado (micción).

Fase de llenado (continencia)

Se subdivide en dos fases: involuntaria y voluntaria. La *fase involuntaria* se inicia inmediatamente después de la micción inhibiéndose el centro parasimpático, por lo que el detrusor se relaja. Además, se activan tanto el centro simpático (que mediante la liberación de noradrenalina contrae el esfínter interno) como el centro somático (que mantiene contraído el esfínter externo). La orina producida por el riñón accede por los uréteres y llena progresivamente la vejiga. La *fase voluntaria* tiene lugar a medida que se incrementa el volumen intravesical, se refuerzan los sistemas de continencia hasta llegar a una cantidad de 300-400 mL. La presión intravesical, mediante la liberación de trifosfato de adenosina (ATP), es transmitida por las fibras sensitivas hasta la médula y los centros superiores. La llegada de estos impulsos a la médula pone en marcha el reflejo de la micción, en el que se induce la contracción del músculo detrusor y la relajación del esfínter interno. Este proceso puede bloquearse de forma voluntaria por contracción del esfínter externo (nervio pudendo). Al cabo de 5-10 min el detrusor vuelve a relajarse durante un corto período de tiempo para reiniciar el ciclo hasta que se produzca la micción.

Fase de vaciado (micción)

El paso de la orina por la uretra también desencadena un estímulo sensitivo que viaja a través del nervio pudendo y desencadena la apertura del esfínter externo (y, por lo tanto, la emisión de orina). La información también accede en este caso a centros superiores (corteza) que pueden dejar de inhibir el tono del esfínter externo (o, por el contrario, mantener la inhibición). Esta «segunda fase» de la micción es muy importante, ya que, si no existiera, al ir vaciándose la vejiga (y acortándose el detrusor), se inhibiría el reflejo y quedaría orina residual. Por ello, en el sujeto normal, mientras siga pasando orina por la uretra, se mantendrá abierto el esfínter externo para evitar la acumulación de orina residual.

Exploración

Los métodos de evaluación de las vías urinarias son la exploración física, la exploración funcional, los estudios de imagen y los estudios anatómicos.

La *exploración física* de las vías urinarias presenta algunas dificultades debido a la localización profunda de sus órganos. Así, la *inspección* únicamente permite evaluar la porción final de la uretra. Existen dos órganos que pueden ser accesibles a la *palpación:* la vejiga, a través de la pared abdominal del hipogastrio, cuando está repleta de orina, y la próstata, mediante tacto rectal. También la vejiga puede ser delimitada por *percusión* cuando está distendida por la orina. La *auscultación* no aporta datos de interés.

La *exploración funcional* de la micción se realiza mediante técnicas específicas denominadas estudios urodinámicos. Incluyen la *flujometría* (medida de volumen de micción, flujo máximo, flujo medio, tiempo de micción y volumen residual), la *cistomanometría* (que consiste en rellenar la vejiga y monitorizar la presión intravesical, la presión intraabdominal y la actividad eléctrica del esfínter externo, durante ambas fases del ciclo miccional) y los *registros de vídeo* de la eliminación de contraste.

Dentro de los *estudios de imagen* se incluyen varios tipos de técnicas. Las *pruebas radiológicas* más utilizadas son la radiografía simple de abdomen (que puede detectar cálculos radiopacos o gas en el interior de la vejiga), la urografía excretora (en la que se introduce contraste por vía intravenosa, que rellena las diferentes estructuras de las vías urinarias) y la cistouretrografía (que consiste en instilar mediante una sonda contraste en la vejiga para obtener imágenes durante y después de la micción). La *ecografía,* la *tomografía computarizada (TC)* y la *resonancia magnética (RM)* son técnicas muy útiles en el estudio de las lesiones de esta localización. La *cistografía con tecnecio 99m* (^{99m}Tc) es una técnica útil para evaluar la presencia de reflujo vesicoureteral.

Finalmente, los *estudios anatómicos* incluyen la cistoscopia, que permite la visualización de la vejiga y, eventualmente, la toma de muestras.

Patogenia general

Además de las causas generales, comunes a otros aparatos y sistemas, en la patología de las vías urinarias existen dos grupos de procesos específicos de esta localización, la litiasis y las alteraciones de la inervación vesical (vejiga neurógena), que serán considerados en este apartado.

Litiasis renal

Los cálculos urinarios son concreciones sólidas localizadas en las vías urinarias. Se clasifican según su componente fundamental; los más frecuentes son los constituidos por sales de calcio (principalmente oxalato y, en menor medida, fosfato). Con menor frecuencia están constituidos por ácido úrico o por fosfato amónico-magnésico (estruvita), siendo excepcionales los formados por cistina (v. cap. 65), xantina o fármacos.

La litogénesis urinaria depende de varios factores, que actúan habitualmente en combinación (fig. 50-2).

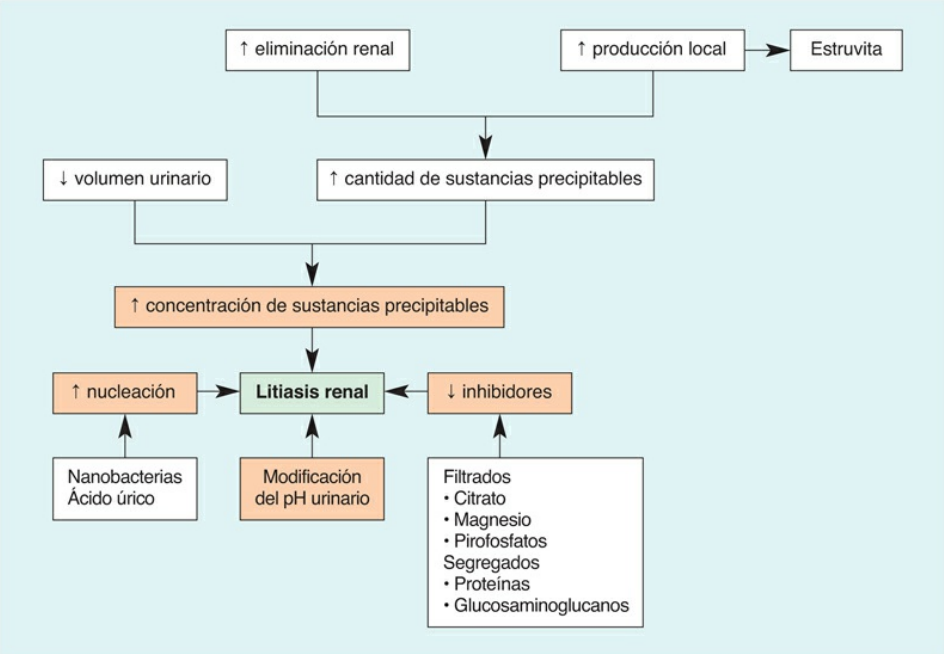


FIGURA 50-2 Patogenia general de la litiasis urinaria.

Aumento de la concentración de componentes en la orina

Teniendo en cuenta el concepto de *concentración*, esta se incrementará cuando aumente la cantidad de sustancia precipitable y/o disminuya la cantidad de orina. El incremento de la cantidad de sustancias precipitables depende, en general, de un aumento de su eliminación renal (p. ej., hipercalciuria,

hiperoxaluria, hiperuricosuria). De forma excepcional (cálculos de estruvita-carbonato), el aumento de sus componentes tiene lugar en la orina.

La *hipercalciuria* se define como la eliminación urinaria de calcio superior a 250 mg/24 h en la mujer y a 300 mg/24 h en el varón. Esta situación puede ser secundaria a otros procesos (p. ej., hiperparatiroidismo, acidosis tubular renal, intoxicación por vitamina D, etc.) estudiados en los capítulos 48 y 62 de este manual o presentarse de forma aislada (hipercalciuria idiopática). En las formas idiopáticas pueden distinguirse tres mecanismos diferentes: una forma intestinal (aumento de la absorción de calcio), una forma renal (disminución de la reabsorción de calcio) y una forma ósea (hipercalciuria del ayuno).

La *hiperoxaluria* (eliminación urinaria de oxalato superior a 40 mg/24 h) depende principalmente del aumento de absorción o de la producción endógena de oxalato. El aumento de absorción puede aparecer por consumo de alimentos ricos en oxalato (espinacas, ostras), alteraciones intestinales (v. cap. 38) o en circunstancias en las que, al eliminar del intestino una bacteria *(Oxalobacter formigenes)* encargada de la degradación intestinal de oxalato, aumenta la concentración intestinal de esta sustancia (cirugía bariátrica, consumo excesivo de antimicrobianos). La producción endógena de oxalato tiene lugar a expensas del aminoácido glicina y de la vitamina C. Por ello, el consumo elevado de alimentos ricos en vitamina C puede promover la aparición de hiperoxaluria. Además, existen formas hereditarias que promueven el aumento de oxalato en orina.

Las causas de *hiperuricosuria* (eliminación urinaria de ácido úrico superior a 750 mg/24 h en mujeres y 800 mg/24 h en varones) se indican en el capítulo 66.

Los *cálculos de estruvita-carbonato* aparecen en situaciones en las que se produce la infección del tracto urinario por bacterias productoras de ureasa (p. ej., *Proteus* spp., *Klebsiella* spp.) (v. fig. e50-2).

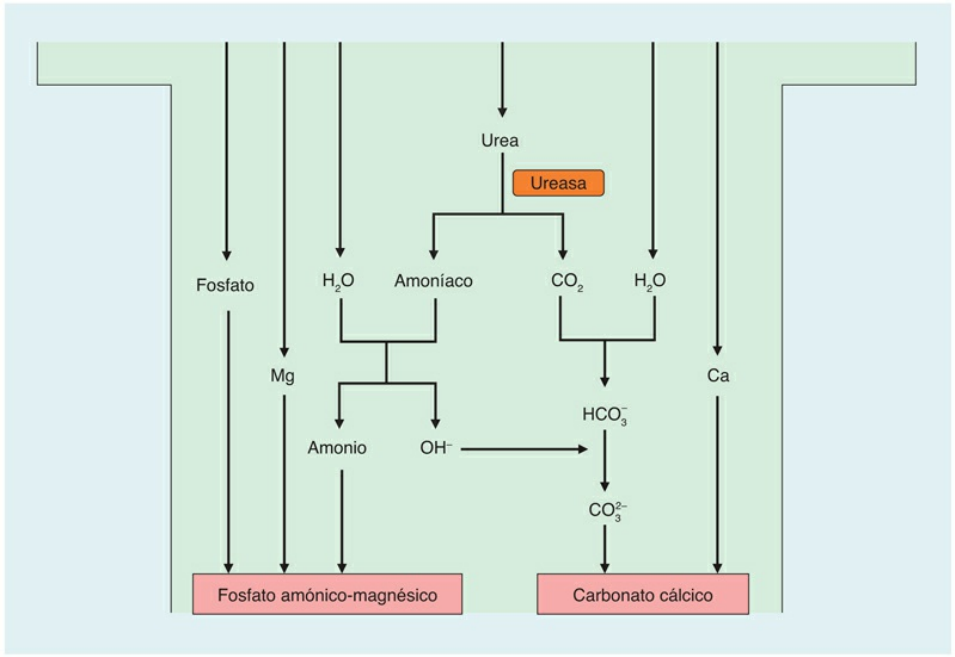


FIGURA E50-2 Patogenia de los cálculos de estruvita-carbonato.

La *disminución de la diuresis* es un factor que facilita la formación de todos los tipos de cálculos, ya que, para la misma cantidad de sustancia precipitable, aumenta su concentración.

Presencia de factores nucleadores

La sobresaturación urinaria es un factor necesario, pero no suficiente, para la formación de cálculos. De hecho, en sujetos normales la orina se encuentra supersaturada de oxalato cálcico, pero no se forman cálculos debido al elevado flujo urinario.

Por este motivo, los cálculos se forman con mayor rapidez en la superficie mucosa (nucleación heterogénea en las placas de Randall de las papilas renales) que en la luz (nucleación homogénea o «tapones» de Randall). La cristalización requiere un «núcleo», que puede ser de la misma naturaleza que el componente del cálculo o diferente.

Algunos factores nucleadores particulares son las *nanobacterias* (presentes hasta en el 97% de los cálculos independientemente de su naturaleza) o el *ácido úrico* (nucleación epitaxial, que explica la asociación de hiperuricosuria con cálculos de calcio).

Disminución de factores inhibidores

La formación de cálculos urinarios (en particular, de oxalato cálcico) es inhibida por sustancias filtradas por el riñón (citrato, magnesio, pirofosfato) o liberadas en las vías urinarias, de naturaleza proteica (proteína de Tamm-Horsfall, nefrocalcina, uropontina) o glucosaminoglucanos (sulfato de

heparano y sulfato de condroitina).

La disminución de citrato en la orina (valores inferiores a 325 mg/24 h) es el factor más frecuente, ya que promueve la litogénesis al disminuir la concentración de citrato cálcico, complejo no disociable, pero soluble. Aparece *hipocitraturia* característicamente en situaciones de acidosis metabólica (p. ej., diarrea crónica, acidosis tubular renal) o tras el consumo de gran cantidad de proteínas (que aumenta la generación de ácidos fijos), ya que en ambas situaciones se incrementa la reabsorción proximal de citrato.

Modificaciones del pH

Es esencial en la formación de algunos tipos de cálculos. Así, el pH urinario ácido es una condición esencial en la formación de cálculos de ácido úrico, promoviendo la transformación de uratos (más solubles) en ácido úrico (insoluble). Por el contrario, con pH alcalino precipitan el fosfato cálcico y el fosfato amónico-magnésico (estruvita). La formación de cálculos de oxalato cálcico es independiente del pH urinario.

Vejiga neurógena

La lesión de las estructuras nerviosas que intervienen en el control de la micción origina diversas formas de vejiga neurógena. La clasificación de estas formas se realiza a partir de la conservación o no del arco reflejo de la micción (vejiga refleja o no refleja) y, dentro de cada grupo, según sean las estructuras nerviosas relacionadas. Indicaremos las principales características de cada tipo de vejiga neurógena (fig. 50-3 y tabla 50-1).

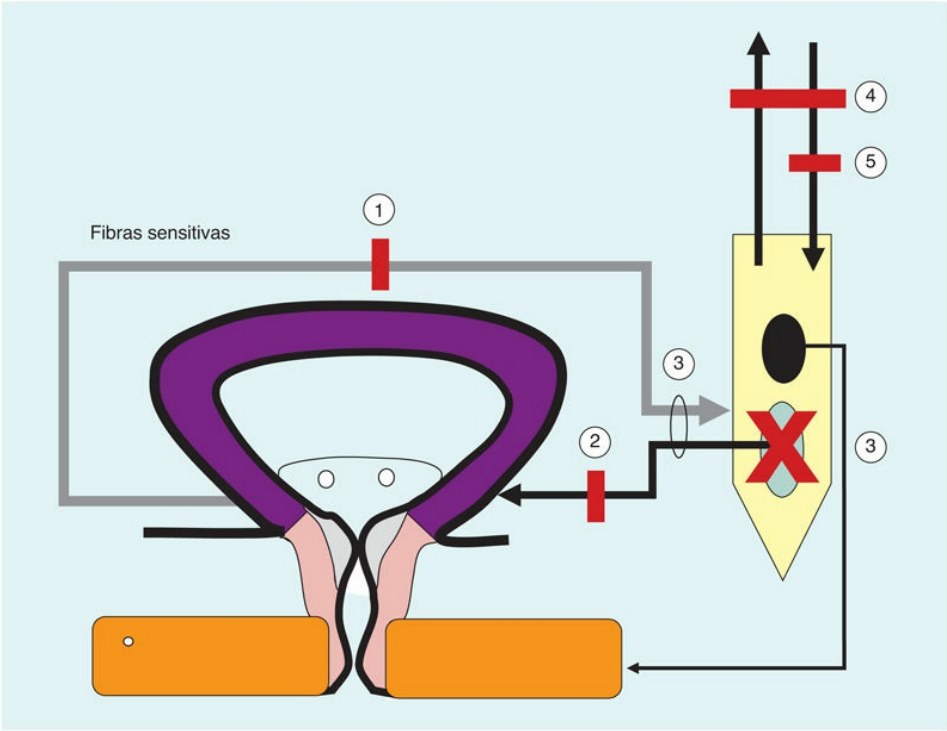


FIGURA 50-3 Tipos de vejiga neurógena. *1,* vejiga atónica sensitiva; *2,* vejiga atónica motora; *3,* vejiga autónoma; *4,* vejiga automática; *5,* vejiga desinhibida.

Tabla 50-1

Diferencias entre los tipos de vejiga neurógena

Tipo de vejiga neurógena	Manifestación	Deseo de orinar
Vejiga atónica sensitiva	Incontinencia por rebosamiento	No
Vejiga atónica motora	Incontinencia por rebosamiento	Sí
Vejiga autónoma	Incontinencia por rebosamiento	No
Vejiga automática	Incontinencia refleja	No
Vejiga desinhibida	Incontinencia de urgencia	Sí

Vejiga no refleja

En estas variedades se alteran una o varias de las estructuras del arco reflejo de la micción.

Los estudios experimentales y la observación clínica permiten afirmar que el centro simpático tiene escasa trascendencia en el control de la micción, ya que su lesión no repercute sobre esta. Por este motivo, solo cabe distinguir las tres situaciones que se exponen a continuación.

Vejiga paralítica sensitiva (o atónica sensitiva)

La lesión de las fibras sensitivas interrumpe el arco en su vertiente aferente. Las consecuencias son de dos tipos: por un lado, no se pone en marcha el reflejo y la vejiga solo se vacía por rebosamiento cuando la presión en su interior es tan alta que fuerza la salida de la orina; por otro lado, el paciente no experimenta el deseo de orinar.

Vejiga paralítica motora (o atónica motora)

En esta forma se lesionan las fibras motoras de la vertiente eferente del reflejo, por lo que la micción tiene lugar por rebosamiento. Sin embargo, al estar intactas las fibras sensitivas, el paciente sí que siente el deseo de orinar.

Vejiga autónoma

En esta situación están afectados el centro sacro de la micción o las fibras sensitivas y motoras de forma simultánea. Esta situación también aparece en la fase de shock de la sección medular, pues, aunque anatómicamente el arco está intacto, el reflejo está inhibido (v. cap. 74). Las consecuencias son de dos tipos: por un lado, la contracción vesical es débil y descoordinada, lo que da lugar a vaciamiento por rebosamiento; por otro lado, la lesión de las vías sensitivas condiciona la ausencia del deseo de orinar.

Vejiga refleja

En estas situaciones el arco reflejo está intacto, pero la conexión con el resto de las estructuras del sistema nervioso central está alterada. Pueden distinguirse dos variedades de vejiga refleja: automática y desinhibida.

Vejiga automática

En la sección medular, durante la fase de automatismo, al estar desconectado su centro de las estructuras superiores, el reflejo de la micción funciona con automatismo. Por ello, el paciente no percibe el deseo de orinar ni puede controlar el acto de la micción, aunque la vejiga se vacía de manera activa.

Vejiga desinhibida

Tiene lugar cuando se lesionan exclusivamente las fibras descendentes y se mantienen las fibras ascendentes. En este caso, el paciente siente deseo de orinar, pero es incapaz de reprimir la emisión de la orina.

Síndromes

Los tres síndromes principales de las vías urinarias reflejan, por un lado, su incapacidad funcional —eliminación (síndrome obstructivo) o almacenamiento de la orina (síndrome de incontinencia urinaria)— o, por otro, la irritación de sus estructuras (síndrome irritativo).

Síndrome obstructivo

Corresponde, como en otros sistemas tubulares, a la disminución, o eliminación, del flujo de orina entre la pelvis renal y el exterior. Es habitual su clasificación atendiendo a varios aspectos: grado de obstrucción (parcial —estenosis— o total), localización (vías urinarias superiores o inferiores) y patocrónico (instauración aguda o crónica).

Las obstrucciones del *tracto urinario superior* (pelvis y uréteres) suelen ser unilaterales, mientras que las del *tracto inferior* (vejiga y uretra) normalmente son bilaterales.

Mecanismos y causas

La obstrucción del *tracto urinario superior* puede ser orgánica o funcional. Las obstrucciones orgánicas (mecánicas) pueden ser intraluminales (cálculos, coágulos o necrosis de las papilas renales), parietales (congénitas o adquiridas, como neoplasias o cicatrices) o extraparietales (fibrosis retroperitoneal). La causa funcional más frecuente es la afectación del sistema antirreflujo vesicoureteral.

La obstrucción del *tracto urinario inferior* también puede corresponder a alteraciones orgánicas o funcionales. Las lesiones orgánicas pueden localizarse en la luz (cálculos o coágulos), en la pared (inflamación o neoplasia vesical o uretral) o de forma externa (cuya causa más frecuente es la afectación prostática benigna o maligna).

Consecuencias y manifestaciones

Las consecuencias de la obstrucción de las vías urinarias dependerán de la localización de la obstrucción y la rapidez de su instauración (tabla 50-2).

Tabla 50-2

Consecuencias de la obstrucción de las vías urinarias

Tipo de obstrucción	Manifestaciones clínicas
Obstrucción unilateral aguda	«Cólico nefrítico»
Obstrucción unilateral subaguda/crónica	Hidronefrosis
Obstrucción bilateral aguda	Lesión renal aguda posrenal
Obstrucción bilateral crónica	Enfermedad renal crónica

Obstrucción unilateral aguda

Las manifestaciones más características de esta situación constituyen el *cólico nefrítico* producido habitualmente por una causa luminal.

Las manifestaciones habituales son el dolor, el cortejo vegetativo que acompaña a este (náuseas, vómitos, estreñimiento) y la hematuria, que indica la lesión de la mucosa ureteral lesionada por el agente intraluminal. El dolor característico del cólico nefrítico tiene las siguientes características: es de inicio brusco, de carácter terebrante, se localiza en la fosa renal (dependiendo de la progresión del obstáculo también puede aparecer en el vacío o la fosa ilíaca) y se irradia, siguiendo el trayecto del uréter, hacia los genitales externos y la cara interna del muslo. Es un dolor continuo (de ahí su inadecuada denominación de cólico), aunque puede experimentar exacerbaciones paroxísticas durante las horas o días que dura.

El mecanismo por el que aparece el dolor es la dilatación de las vías

urinarias situadas por encima del obstáculo, debido a la detención brusca y pasajera del flujo urinario. Además, durante las primeras 1-2 h se produce un incremento en la filtración glomerular mediado por prostaglandinas vasodilatadoras, lo que incrementa la producción de orina y contribuye a aumentar la presión intraureteral.

Obstrucción unilateral subaguda o crónica

La obstrucción subaguda o crónica de la vía urinaria se asocia con el desarrollo de hidronefrosis, así como con un incremento en la frecuencia de infecciones urinarias.

Se denomina *hidronefrosis* a la dilatación de la pelvis y de los cálices por la acción mecánica de la orina retenida. Mientras se desarrolla la hidronefrosis, los pacientes perciben un dolor sordo y persistente localizado en la fosa renal, desencadenado por la distensión de la pared de los segmentos situados por encima del obstáculo.

El *incremento en la frecuencia de infecciones* se debe a la pérdida del mecanismo defensivo que supone el flujo de orina «lavando» el tracto urinario.

En este caso (lesiones unilaterales) no aparece insuficiencia renal, ya que el otro riñón es capaz de suplir las funciones afectadas. Sin embargo, el aumento de presión tubular lleva a una lesión de estas estructuras, por lo que aparece un síndrome de nefropatía tubulointersticial con las características descritas en el capítulo 48.

Obstrucción bilateral aguda

Ocasiona una insuficiencia renal aguda posrenal. Los mecanismos que explican la oliguria y la anuria son fáciles de entender, ya que no es posible la eliminación de orina al estar obstruida la vía.

Asimismo, a este factor obstructivo se añaden modificaciones glomerulares. Como hemos mencionado previamente, en las primeras horas se produce un incremento de la filtración glomerular mediado por prostaglandinas vasodilatadoras. No obstante, si la situación se mantiene, tiene lugar un descenso de la filtración glomerular, mediado por la activación de tromboxano A_2 y de angiotensina II, lo que contribuye al descenso de la filtración glomerular.

Por otra parte, el aumento persistente de la presión en el túbulo perturba la función de este segmento de la nefrona, lo que da lugar a varias consecuencias: *a)* disminución de la reabsorción de sodio; *b)* limitación de la capacidad de concentración de la orina porque el intersticio no recibe suficiente cantidad de sodio para mantenerse hiperosmolar y porque la región distal de la nefrona es resistente a la vasopresina (ADH), y *c)* reducción de la capacidad de acidificar la orina.

Por todo lo anterior, cuando se resuelve la dificultad para el flujo urinario,

se instaura una poliuria mediante dos mecanismos: *a)* se establece un régimen de diuresis osmótica para eliminar los solutos retenidos, y *b)* las lesiones tubulares tardan en recuperarse algún tiempo. Precisamente por esto, la alternancia de períodos de oligoanuria con otros de poliuria es un índice característico de obstrucción intermitente.

Obstrucción bilateral subaguda o crónica

Si persiste el obstáculo, el riñón se atrofia y esclerosa; esto se produce por la agresión mecánica de la presión a que es sometido por la dilatación del sistema pielocalicial, y también por la isquemia. Naturalmente, llegado este momento, y si están afectados los dos riñones, se establece una enfermedad renal crónica.

Síndrome de incontinencia urinaria

Se denomina *incontinencia urinaria* a la pérdida involuntaria de orina a través de la uretra.

Suele distinguirse la incontinencia urinaria de la *enuresis*, en la que se producen micciones involuntarias durante el sueño. Esta situación es frecuente durante la infancia y se debe a la falta de inhibición cortical del reflejo de la micción.

Mecanismos y causas

La mayoría de los casos de incontinencia se deben a alteraciones anatómicas de la región vesicoureteral (congénitas o adquiridas) o a las lesiones de la inervación vesical descritas previamente (vejiga neurógena). Es posible distinguir varios tipos de incontinencia, que se exponen a continuación.

Incontinencia continua

Se debe a alteraciones anatómicas o fístulas urinarias al exterior.

Incontinencia de esfuerzo

Aparece característicamente en las mujeres, y la pérdida de orina se asocia con actividad física o movimiento. En condiciones normales, tanto la vejiga como la uretra se localizan dentro del abdomen, por lo que un aumento de la presión intraabdominal se transmite a ambas estructuras por igual. Si se altera el soporte de la uretra, se pierde esta localización, por lo que cualquier aumento de presión inducido por movimientos o actividad física incrementará la presión intravesical y dará lugar a la pérdida involuntaria de orina.

Incontinencia de urgencia

Se caracteriza por un fuerte deseo miccional que no puede ser controlado voluntariamente. Aparece en la vejiga desinhibida y, en ocasiones, como

trastorno aislado (detrusor inestable).

Incontinencia refleja

Se caracteriza por el vaciado espontáneo de la vejiga sin sensación previa de deseo de orinar; aparece de forma característica en la vejiga automática.

Incontinencia por rebosamiento

Se caracteriza por la salida involuntaria de orina en presencia de una vejiga llena. Aparece en las diferentes formas de vejiga no refleja y, sobre todo, en presencia de obstrucción del tracto de salida (habitualmente por problemas prostáticos). En esta situación, la presencia de obstrucción condiciona que persista la orina residual, con lo que la vejiga está permanentemente llena. El vaciamiento por rebosamiento continúa hasta que se equilibran las presiones.

Consecuencias y manifestaciones

En general, la incontinencia urinaria no supone consecuencias graves por sí misma (con la excepción del maceramiento de la piel e infecciones secundarias). Sin embargo, supone un importante problema social para el paciente, ya que limita sus actividades.

Síndrome irritativo

Se denomina de esta forma al conjunto de manifestaciones clínicas derivadas de la estimulación sensitiva continuada de la región vesicoureteral.

Mecanismos y causas

Las causas más frecuentes son: *a)* la inflamación de la vejiga y la uretra (cistitis), producida por infecciones o de causa desconocida (cistitis intersticial); *b)* la estenosis de la uretra posterior (habitualmente producida por hipertrofia prostática), y *c)* la estimulación vesical mecánica por cálculos enclavados.

Consecuencias y manifestaciones

Las manifestaciones clínicas más habituales de la irritación vesicoureteral son la *disuria,* o sensación desagradable (dolor, ardor, escozor) durante la emisión de orina; la *polaquiuria,* o aumento del número de micciones; la *urgencia miccional,* y el *dolor suprapúbico.*

Cuando existe estenosis de la uretra posterior, a las anteriores se añaden otras manifestaciones que indican un componente obstructivo asociado. Estos síntomas son la dificultad para el inicio de la micción *(prensa abdominal),* la interrupción involuntaria después del inicio *(estranguria),* una escasa fuerza del chorro de la orina y la sensación de que el vaciado de la vejiga no ha sido completo *(tenesmo).* El conjunto de todas estas manifestaciones habitualmente recibe el nombre de prostatismo o síndrome prostático.

Bibliografía de la parte 6

Al Montasir A, Al Mustaque A. Purple urine bag syndrome. *J Family Med Prim Care*. 2013;2:104–105.

Andrini O, Keck M, Briones R, Lourdel S, Vargas-Poussou R, Teulon J. ClC-K chloride channels: emerging pathophysiology of Bartter syndrome type 3. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2015;308:F1324–F1334.

Berl T. Vasopressin antagonists. *N Engl J Med*. 2015;372:2207–2216.

Bockenhauer D, Bichet DG. Pathophysiology, diagnosis and management of nephrogenic diabetes insipidus. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11:576–588.

Bosch JL, Everaert K, Weiss JP, Hashim H, Rahnama'i MS, Goessaert AS, et al. Would a new definition and classification of nocturia and nocturnal polyuria improve our management of patients? ICI-RS 2014. *Neurourol Urodyn*. 2016;35:283–287.

Caleffi A, Lippi G. Cylindruria. *Clin Chem Lab Med*. 2015;53(Suppl 2):s1471–s1477.

Castro-Pereira DJ, Schoolwerth AC, Pais VM. Cystinuria: current concepts and future directions. *Clin Nephrol*. 2015;83:138–146.

Castrop H, Schießl IM. Physiology and pathophysiology of the renal Na-K-2Cl cotransporter (NKCC2). *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014;307: F991-1002.

Cavanaugh C, Perazella MA. Urine Sediment Examination in the Diagnosis and Management of Kidney Disease: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis*. 2019;73(2):258–272.

Cheon CK, Lee BH, Ko JM, Kim HJ, Yoo HW. Novel mutation in SLC6A19 causing late-onset seizures in Hartnup disorder. *Pediatr Neurol*. 2010;42:369–371.

Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Fenske W. Copeptin as a biomarker and a diagnostic tool in the evaluation of patients with polyuria-polydipsia and hyponatremia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016;30:235–247.

Cochat P, Rumsby G. Primary hyperoxaluria. *N Engl J Med*. 2013;369:649–658.

Couser WG, Johnson RJ. The etiology of glomerulonephritis: roles of infection and autoimmunity. *Kidney Int*. 2014;86:905–914.

Floege J, Amann K. Primary glomerulonephritides. *Lancet*. 2016;387:2036–2048.

Fotiadis D, Kanai Y, Palacín M. The SLC3 and SLC7 families of amino acid transporters. *Mol Aspects Med*. 2013;34:139–158.

Holroyd KB, Rittenberg A, Pahwa A. Misanalysis of Urinalysis: A teachable Moment. *JAMA Intern Med*. 2016;176:432–433.

Kanagasundaram NS. Pathophysiology of ischaemic acute kidney injury. *Ann Clin Biochem*. 2015;52(Pt 2):193–205.

Khan SR, Pearle MS, Robertson WG, Gambaro G, Canales BK, Doizi S, et al. Kidney stones. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17001.

Koulouridis E, Koulouridis I. Molecular pathophysiology of Bartter's and Gitelman's syndromes. *World J Pediatr*. 2015;11:113–125.

Levey AS, James MT. Acute Kidney Injury. *Ann Intern Med*. 2017;167:ITC66–80.

Meola M, Nalesso F, Petrucci I, Samoni S, Ronco C. Patho-physiology and Clinical Work-Up of Acute Kidney Injury. *Contrib Nephrol*. 2016;188:1–10.

Mohebbi N, Wagner CA. Pathophysiology, diagnosis and treatment of inherited distal renal tubular acidosis. *J Nephrol*. 2018;31:511–522.

Nigro N, Grossmann M, Chiang C, Inder WJ. Polyuria-polydipsia syndrome: a diagnostic challenge. *Intern Med J*. 2018;48:244–253.

Novelli R, Benigni A, Remuzzi G. The role of B7-1 in proteinuria of glomerular origin. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14:589–596.

Perazella MA. Clinical Approach to Diagnosing Acute and Chronic Tubulointerstitial Disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2017;24:57–63.

Pérez Calvo JI, Puente Lanzarote JJ. Cistatina C, muchas respuestas y algunas cuestiones pendientes. *Med Clin (Barc)*. 2015;145:201–202.

Pfau A, Knauf F. Update on Nephrolithiasis: Core Curriculum 2016. *Am J Kidney Dis*. 2016;68:973–985.

Pramod AB, Foster J, Carvelli L, Henry LK. SLC6 transporters: structure, function, regulation, disease association and therapeutics. *Mol Aspects Med*. 2013;34:197–219.

Rodrigues JC, Haas M, Reich HN. IgA Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12:677–686.

Ronco P, Debiec H. Pathophysiological advances in membranous nephropathy: time for a shiftin patient's care. *Lancet*. 2015;385:1983–1992.

Rosenberg AZ, Kopp JB. Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12:502–517.

Sakhaee K. Epidemiology and clinical pathophysiology of uric acid kidney stones. *J Nephrol*. 2014;27:241–245.

Seyberth HW. Pathophysiology and clinical presentations of salt-losing tubulopathies. *Pediatr Nephrol*. 2016;31:407–418.

Soleimani M, Rastegar A. Pathophysiology of Renal Tubular Acidosis: Core Curriculum 2016. *Am J Kidney Dis*. 2016;68:488–498.

Tumlin JA, Campbell KN. Proteinuria in Nephrotic Syndrome: Mechanistic and Clinical Considerations in Optimizing Management. *Am J Nephrol*. 2018;47(Suppl 1):1–2.

Verkman AS. Aquaporins in clinical medicine. *Annu Rev Med*. 2012;63:303–316.

Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease.

Lancet. 2017;389:1238–1252.
Wise GJ, Schlegel PN. Sterile pyuria. *N Engl J Med*. 2015;372:1048–1054.
Yasui T, Okada A, Hamamoto S, Ando R, Taguchi K, Tozawa K, et al. Pathophysiology-based treatment of urolithiasis. *Int J Urol*. 2017;24:32–38.
Zuk A, Bonventre JV. Acute Kidney Injury. *Annu Rev Med*. 2016;67:293–307.

Autoevaluación

Preguntas

1. El centro neurológico parasimpático que controla la función vesical se localiza en:
    a) S2-S4
    b) L3-L5
    c) D10-L2
    d) C1-C6
    e) Ninguna de las anteriores
2. ¿Cuál de los siguientes componentes es el menos frecuente en la composición de los cálculos urinarios?
    a) Ácido úrico
    b) Oxalato cálcico
    c) Fosfato cálcico
    d) Cistina
    e) Estruvita
3. No es una causa de hiperoxaluria:
    a) Consumo de espinacas u ostras
    b) Alteraciones intestinales
    c) Infección por *Oxalobacter formigenes*
    d) Aumento de consumo de vitamina C
    e) Ninguna de las anteriores
4. El principal factor inhibidor de la litogénesis urinaria es:
    a) Oxalato
    b) Ácido úrico
    c) Citrato
    d) Cualquiera de los anteriores
    e) Ninguno de los anteriores
5. La sección medular completa por encima de L5 ocasiona:
    a) Vejiga atónica sensitiva
    b) Vejiga atónica motora
    c) Vejiga autónoma
    d) Vejiga automática
    e) Vejiga desinhibida
6. El «cólico» nefrítico habitualmente se debe a:
    a) Obstrucción aguda unilateral

b) Obstrucción aguda bilateral
c) Obstrucción crónica unilateral
d) Obstrucción crónica bilateral
e) Cualquiera de las anteriores

7. El aumento del número de micciones se denomina:
   a) Enuresis
   b) Polaquiuria
   c) Disuria
   d) Estranguria
   e) Ninguna de las anteriores
8. El vaciado vesical espontáneo sin deseo previo de orinar caracteriza a la incontinencia:
   a) Continua
   b) De esfuerzo
   c) De urgencia
   d) Refleja
   e) Por rebosamiento
9. No es una manifestación habitual del síndrome irritativo:
   a) Disuria
   b) Polaquiuria
   c) Urgencia miccional
   d) Oliguria
   e) Dolor suprapúbico
10. ¿Cuál de las siguientes sustancias se asocia al aumento de la filtración glomerular que aparece en las primeras fases de la obstrucción de la vía urinaria?
    a) Angiotensina II
    b) Tromboxano A_2
    c) Aldosterona
    d) Prostaglandinas
    e) Ninguna de las anteriores

Respuestas

1. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: la inervación de la vejiga es esencial para el desarrollo de sus funciones. Los impulsos motores proceden de tres centros medulares: 1) parasimpático, localizado en los segmentos S2-S4, cuyas fibras preganglionares se dirigen por los nervios pélvicos hasta el músculo detrusor; 2) simpático, localizado de D10 a L2, cuyas fibras preganglionares se dirigen a los ganglios mesentéricos inferiores y desde esta zona, a través de los nervios hipogástricos, acceden a la región del esfínter interno y el cuello vesical, y 3) somático, localizado en S3 y S4, del que se originan los

nervios pudendos que alcanzan la región del esfínter externo.

2. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: los cálculos urinarios son concreciones sólidas localizadas en las vías urinarias. Se clasifican según su componente fundamental; los más frecuentes son los constituidos por sales de calcio (principalmente oxalato y, en menor medida, fosfato). Con menor frecuencia están constituidos por ácido úrico o por fosfato amónico-magnésico (estruvita), siendo excepcionales los formados por cistina, xantina o fármacos.

3. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: la hiperoxaluria depende principalmente del aumento de absorción o de la producción endógena de oxalato. El aumento de absorción puede aparecer por consumo de alimentos ricos en oxalato (espinacas, ostras), alteraciones intestinales o en el abuso de antibióticos, que, al eliminar del intestino una bacteria *(Oxalobacter formigenes)* encargada de la degradación intestinal de oxalato, aumentan la concentración intestinal de esta sustancia. La producción endógena de oxalato tiene lugar a expensas del aminoácido glicina y de la vitamina C. Por ello, el consumo elevado de alimentos ricos en vitamina C puede promover la aparición de hiperoxaluria.

4. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: la formación de cálculos urinarios (en particular de oxalato cálcico) es inhibida por sustancias filtradas por el riñón (citrato, magnesio, pirofosfato) o liberadas en las vías urinarias, de naturaleza proteica (proteína de Tamm-Horsfall, nefrocalcina, uropontina) o glucosaminoglucanos (sulfato de heparano y sulfato de condroitina).

5. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: en la sección medular, durante la fase de automatismo, al estar desconectado su centro de las estructuras superiores, el reflejo de la micción funciona con automatismo. Por ello, el paciente no percibe el deseo de orinar ni puede controlar el acto de la micción, aunque la vejiga se vacía de manera activa. Esta situación se denomina vejiga automática.

6. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: las manifestaciones más características de la obstrucción aguda unilateral constituyen el cólico nefrítico producido habitualmente por una causa luminal.

7. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: la polaquiuria es el aumento del número de micciones, asociado o no a un aumento de la cantidad total de la orina emitida.

8. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: la incontinencia refleja se caracteriza por el vaciado espontáneo de la vejiga sin sensación previa de deseo de orinar; aparece de forma característica en la vejiga refleja.

9. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: las manifestaciones clínicas más habituales de la irritación vesicoureteral son la disuria, o sensación desagradable (dolor, ardor, escozor) durante la emisión de orina; la polaquiuria, o aumento del número de micciones; la urgencia miccional, y el dolor suprapúbico.

10. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: en las primeras horas de la obstrucción urinaria se produce un incremento de la filtración glomerular mediado por prostaglandinas vasodilatadoras. No obstante, si la situación se mantiene, tiene lugar un descenso de la filtración glomerular, mediado por la activación de tromboxano A_2 y de angiotensina II, lo que contribuye al descenso de la filtración glomerular.

PARTE 7

Fisiología y Patología General de la Sangre y de los Órganos Hematopoyéticos

Capítulo 51: Fisiopatología general de la hematopoyesis. Exploración de la serie roja
Capítulo 52: Fisiopatología de la serie roja. Síndrome anémico y síndrome policitémico
Capítulo 53: Fisiopatología general de los leucocitos. Síndrome leucémico
Capítulo 54: Fisiopatología de los linfocitos y de los órganos linfoides
Capítulo 55: Fisiopatología general de la hemostasia (I)
Capítulo 56: Fisiopatología general de la hemostasia (II)

CAPÍTULO 51

Fisiopatología general de la hematopoyesis. Exploración de la serie roja

Iniciamos el estudio de este bloque recordando brevemente los aspectos morfológicos y funcionales tanto de la hematopoyesis en general como de la eritropoyesis en particular. En un segundo apartado, señalaremos los métodos principales de estudio de las alteraciones de los elementos formes de la sangre, detallando especialmente los de la serie roja. Por último, nos centraremos en los síndromes en los que existe una afectación global de la hematopoyesis, cuya consecuencia es la afectación cuantitativa y/o cualitativa de todas las series sanguíneas.

Recuerdo anatómico y fisiológico

Hematopoyesis

De forma simple, puede definirse *hematopoyesis* como el conjunto de actividades celulares e interacciones cuyo resultado final es la formación de las células sanguíneas maduras (fig. 51-1). Este proceso fisiológico tiene lugar en tres fases. Durante el primer trimestre de la vida intrauterina, se desarrolla en el saco vitelino o *yolk sac* y se limita a la producción de eritrocitos, plaquetas (necesarios para el transporte de oxígeno) y monocitos (algunos de los cuales emigran al sistema nervioso central para formar la microglía y al hígado para diferenciarse a células de Kupffer). En el segundo trimestre, se desplaza a las vísceras abdominales (mesodermo ventral y, posteriormente, hígado) y tiene lugar la migración de linfocitos al timo. A partir del tercer trimestre y durante el resto de la vida, la hematopoyesis tiene lugar en la médula ósea. En el adulto, la producción de elementos formes de la sangre tiene lugar en la médula ósea del esqueleto axial (cuerpos vertebrales, esternón, costillas y pelvis). No obstante, en circunstancias de incremento de la demanda puede «reclutarse» la médula ósea amarilla e incluso aparecer en regiones extramedulares como el hígado o el bazo.

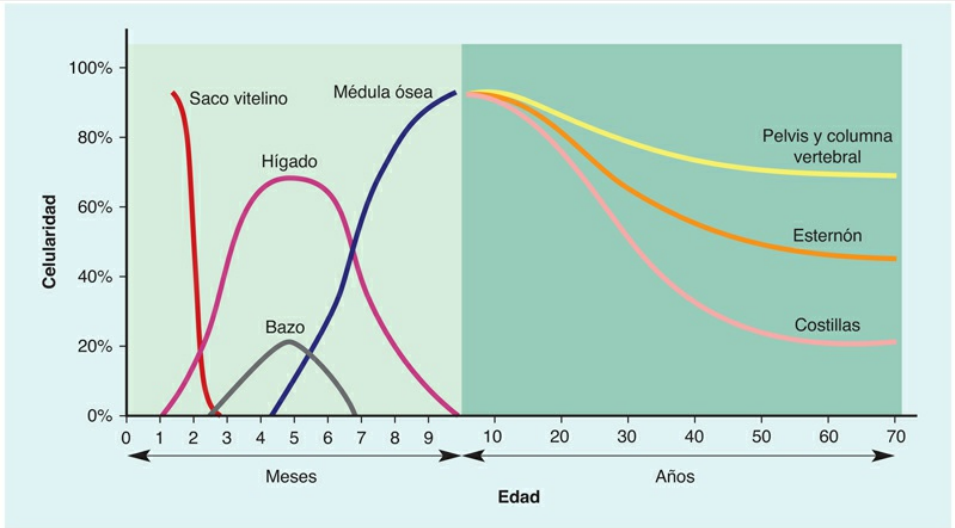


FIGURA 51-1 Localización de la hematopoyesis.

La hematopoyesis es un proceso que dura toda la vida debido a la limitada duración de los elementos formes (4 meses en el caso de los eritrocitos, 1 semana en las plaquetas, días u horas en los leucocitos polimorfonucleares).

Para que tenga lugar de forma adecuada, se requieren varios elementos: las células hematopoyéticas, un microambiente adecuado (formado por células

del estroma) y varios factores reguladores (extrínsecos e intrínsecos) que serán descritos a continuación.

Las *células hematopoyéticas* son de tres tipos diferentes, relacionados de forma jerárquica: células pluripotenciales, células progenitoras y células precursoras (fig. 51-2).

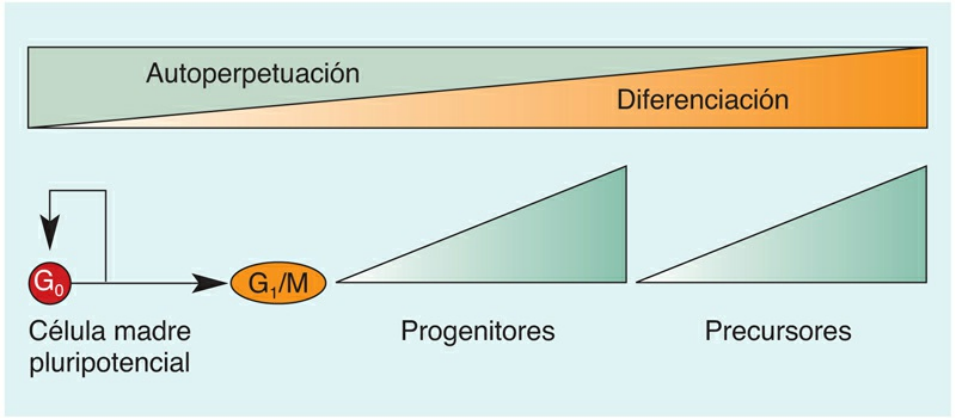


FIGURA 51-2 Organización general de la hematopoyesis.

Las *células pluripotenciales* (HSC, *haematopoietic stem cell*) presentan varias características de interés. Así, no pueden ser identificadas morfológicamente (son muy similares a linfocitos) y su existencia se basa en estudios funcionales (como la capacidad de formación de colonias y la expresión de moléculas de membrana, especialmente CD34). Las HSC tienen capacidad de autorrenovarse de forma simétrica, siendo los dos principales factores de transcripción involucrados MLL *(mixed lineage leukemia)* y ETV6 *(ets variant gene 6)*. Un tercer aspecto de interés es que, bajo estímulos fisiológicos (o patológicos), sufren una mitosis asimétrica, de tal forma que una de las dos células hija vuelve a la fase G_0 (autorrenovación) y la otra comienza la diferenciación hacia los progenitores. Finalmente, estas células pluripotenciales tienen la capacidad de movilizarse desde y hacia la sangre periférica en respuesta a diferentes estímulos (v. más adelante).

Las *células progenitoras* derivan de las anteriores y mantienen la capacidad de autorrenovación, con una capacidad de diferenciación progresivamente más limitada. De forma similar a las células pluripotenciales, no es posible su identificación morfológica y también expresan la molécula CD34. Tradicionalmente, se admitían dos principios en el proceso de diferenciación: dicotomía mieloide/linfoide e irreversibilidad del proceso. En la última década, el esquema «simétrico» de un progenitor para la serie mieloide y otro para la serie linfoide ha sido cuestionado. Actualmente, se postula que de las HSC de corta duración (ST-HSC) derivaría un progenitor multipotencial que podría diferenciarse de dos formas: un progenitor mieloide común (CMP) o un progenitor bipotencial. Las siguientes fases de diferenciación se indican en la figura 51-3. Otro paradigma que se ha modificado es la «irreversibilidad» del proceso de diferenciación, pues se ha observado que, en condiciones

especiales, células diferenciadas (p. ej., linfocitos PAX5) pueden «desdiferenciarse» a progenitores.

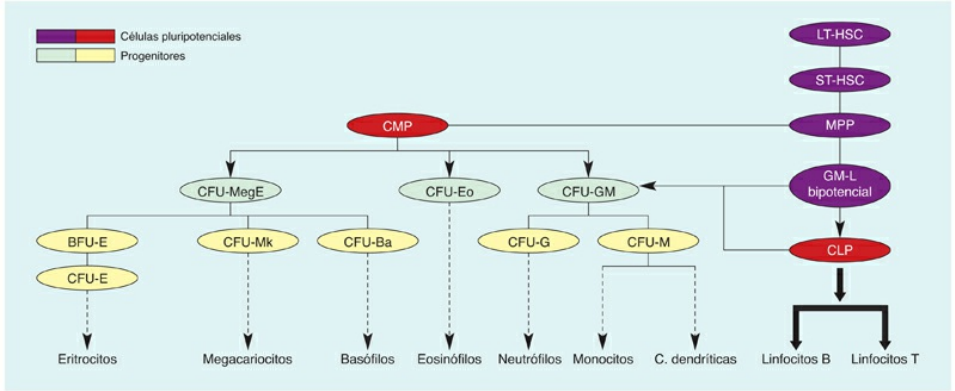


FIGURA 51-3 Jerarquía de progenitores hematopoyéticos. *BFU,* unidades formadoras de «estallidos»; *CFU,* unidades formadoras de colonias; *CLP,* progenitor linfoide común; *CMP,* progenitores mieloides comunes; *GM-L,* progenitor mieloide y linfoide; *LT-HSC,* células pluripotenciales de larga duración; *MPP,* progenitores multipotenciales; *ST-HSC,* células pluripotenciales de corta duración.

Los *precursores* hematopoyéticos derivan de los progenitores, pero, a diferencia de ellos, presentan características morfológicas que permiten su identificación. En este capítulo únicamente mencionaremos los progenitores y los precursores de la serie roja; más adelante se estudiarán los de las células fagocíticas en el capítulo 53, los de los linfocitos en el capítulo 54 y los de las plaquetas en el capítulo 55.

El *microambiente hematopoyético* incluye las células del estroma (fibroblastos especializados, osteoblastos, células endoteliales) y los componentes extracelulares que proporcionan la matriz tridimensional para que tenga lugar este proceso. Básicamente, su contribución a la hematopoyesis normal consiste en dos aspectos: la producción de sustancias quimioatractantes y la presencia de receptores de adhesión intercelular para las HSC. Uno de los principales factores quimioatractantes es el factor derivado del estroma 1 (SDF-1, *stromal derived factor 1,* o CXCL12), liberado por los osteoblastos de la zona del endostio, que atraen a las HSC al interaccionar con la fusina (CXCR4). Una vez que llegan a la médula ósea, se establece la adhesión entre las células pluripotenciales con elementos de las células del estroma a través de diversas interacciones (v. fig. e51-1).

La regulación de la hematopoyesis se efectúa por *elementos solubles* que promueven o inhiben la proliferación y/o la diferenciación de las células hematopoyéticas. Estas sustancias son muy numerosas y se incluyen en dos grupos: estimulantes o inhibidoras. Los *factores estimulantes* mejor caracterizados actúan de forma aislada o sinérgica en las diferentes fases de la hematopoyesis. En la figura e51-2 se indican de forma más precisa los factores estimulantes en las distintas etapas de diferenciación. Algunos promueven el crecimiento y/o la diferenciación de múltiples progenitores (p. ej., *stem cell*

factor o SCF, *Fms-like tyrosine kinase 3 receptor ligand,* IL-3 o IL-6), mientras que otros tienen una acción restringida a líneas celulares concretas. También existen *sustancias inhibidoras* de la hematopoyesis en general, como el factor de necrosis tumoral α (TNF-α) o el factor de crecimiento transformante β (TGF-β).

Además de los factores externos, en la hematopoyesis es esencial la participación de factores de transcripción concretos. En la figura e51-3 se indican algunos especialmente relevantes.

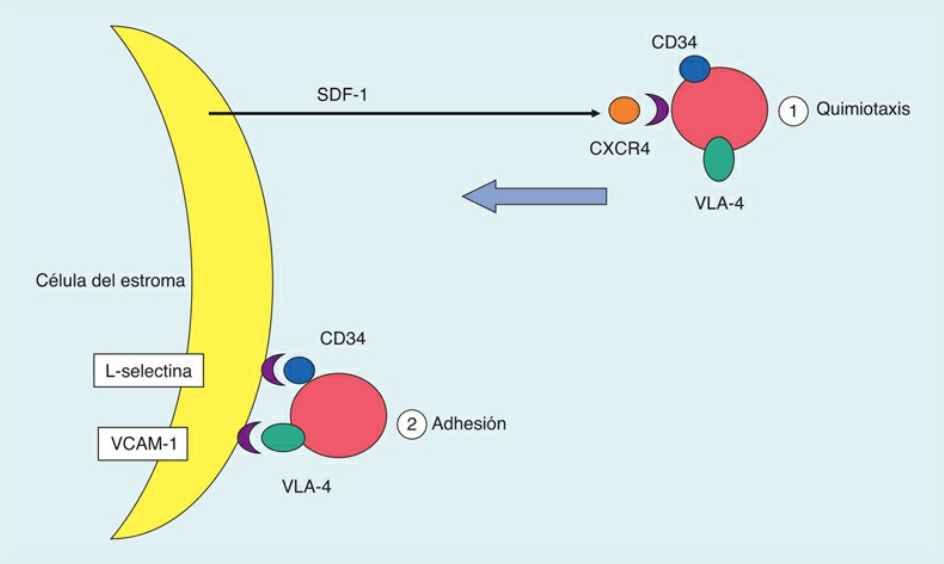


FIGURA E51-1 Movilidad y adhesión de las células madre hematopoyéticas. *VCAM-1,* molécula de adhesión vascular 1; *VLA-4,* antígeno de activación muy tardía 4. Véase el texto para el resto de las abreviaturas.

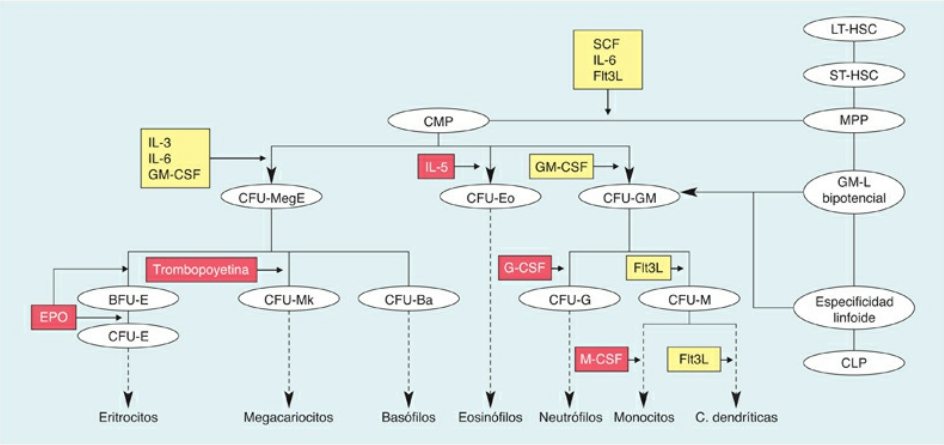


FIGURA E51-2 Factores solubles implicados en la diferenciación de progenitores hematopoyéticos. *EPO,* eritropoyetina; *Flt3L,* ligando del receptor tirosina cinasa 3 similar a *fms; G-CSF,* factor estimulador de colonias de granulocitos; *GM-CSF,* factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos; *M-CSF,* factor estimulador de colonias de macrófagos; *SCF,* factor de célula madre.

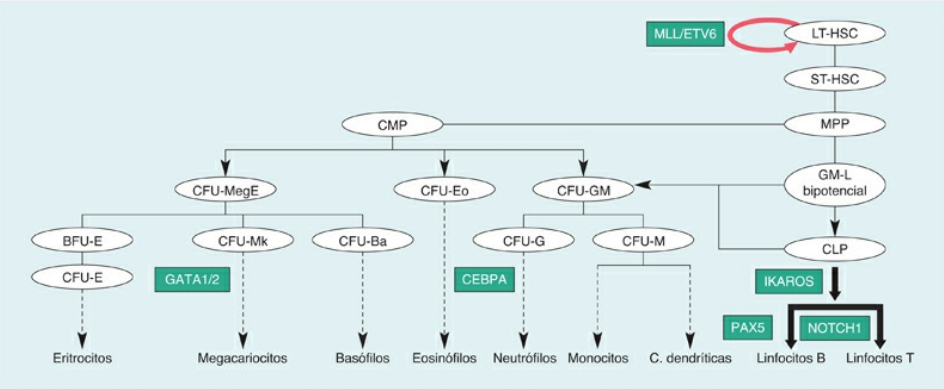


FIGURA E51-3 Factores de transcripción en la hematopoyesis. *CEBPA, CCAAT/enhancer-binding protein α; ETV6, ets variant gene 6; GATA,* factor de transcripción capaz de unirse a secuencias Guanina Adenina Timina Adenina; *IKAROS,* factor de transcripción con *zinc fingers; MLL, mixed lineage leukemia; NOTCH1, neurogenic locus notch homolog protein; PAX5, paired box protein 5*.

Eritropoyesis

Se denomina *eritropoyesis* al proceso que da lugar a la generación de eritrocitos maduros. En este apartado revisaremos la secuencia de diferenciación (fig. 51-4), los requerimientos metabólicos principales y la regulación de la serie roja.

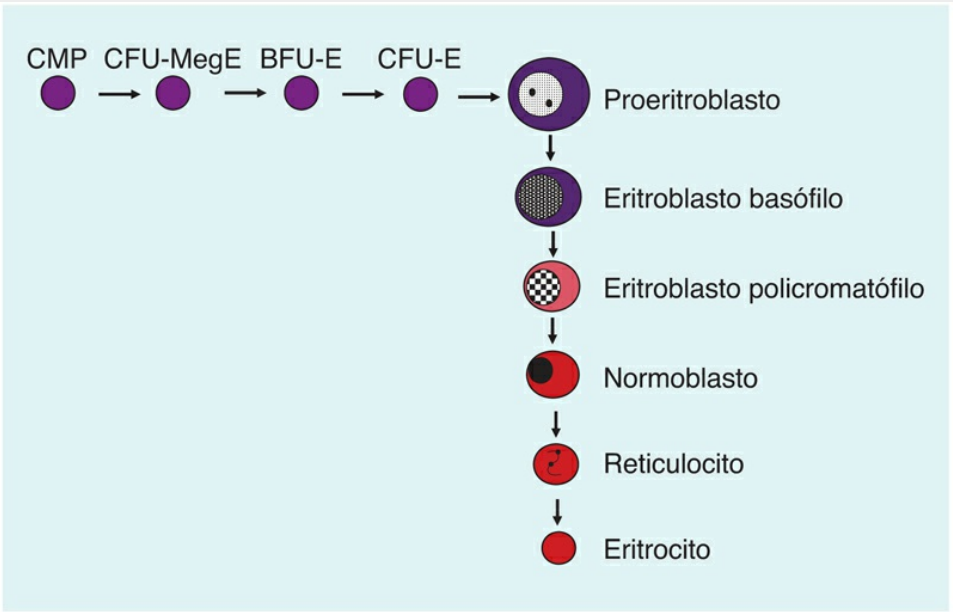


FIGURA 51-4 Fases de la eritropoyesis. *MegE,* megacariocitos-eritrocitos; véanse las demás abreviaturas en el texto.

Diferenciación de la serie roja

El primer progenitor específico de los eritrocitos son las unidades formadoras de «estallidos» eritroides (BFU-E, *burst forming units-erythroid*) de las que derivan las unidades formadoras de colonias eritroides (CFU-E, *colony forming units-erythroid*). De estas últimas derivan los precursores iniciales, denominados proeritroblastos. Las siguientes fases de diferenciación son el eritroblasto basófilo, el eritroblasto policromatófilo y el eritroblasto acidófilo o normoblasto. Las diferencias morfológicas se establecen en varios aspectos. Así, el tamaño va decreciendo desde el proeritroblasto (20-25 μm) hasta el eritrocito (8 μm). Por otro lado, la cromatina nuclear es más laxa en estadios iniciales (lo que sugiere la síntesis de ácido ribonucleico [ARN]) y se condensa hasta el estadio de normoblasto. El citoplasma en las fases iniciales es basófilo (debido al predominio de ribosomas) y en la fase final es acidófilo (debido a la hemoglobina). Los reticulocitos iniciales son células de gran volumen (120-150 μL), con polirribosomas que les proporcionan su aspecto característico y sin núcleo celular. En condiciones normales, estas células permanecen en la médula ósea aproximadamente 3 días y disminuyen su volumen por pérdida de agua, de tal forma que los reticulocitos liberados a la sangre periférica son de menor volumen (100-120 μL). En circunstancias especiales este proceso puede acelerarse. Los reticulocitos eliminan su material basófilo en aproximadamente 48 h y se convierten en eritrocitos.

Requerimientos metabólicos

La eritropoyesis normal requiere que los precursores obtengan del medio extracelular múltiples sustancias. Dentro de ellas, las esenciales en la diferenciación eritropoyética son las precisas para la síntesis de nucleótidos (utilizados en la intensa proliferación celular que supone este proceso) y hierro, fundamental en la formación del grupo hemo. Por ello, nos referiremos a los tres elementos cuya carencia altera de forma evidente la hematopoyesis: la vitamina B_{12} y el ácido fólico (necesarios para la síntesis de ácido desoxirribonucleico [ADN]), y el hierro (elemento integrante de la hemoglobina).

Vitamina B_{12} y ácido fólico. Ambas vitaminas se adquieren solo a través de la dieta. El *ácido fólico* o pteroilglutámico se encuentra principalmente en las verduras, las frutas y los cereales, mientras que la *vitamina B_{12}* se encuentra principalmente en la carne, los huevos y la leche. Las necesidades diarias de ácido fólico son de 200 a 400 μg/día, mientras que las de vitamina B_{12} son de 2 μg/día; en ambos casos aumentan durante el embarazo y la lactancia. Los depósitos corporales de ambas vitaminas son diferentes: escasos en lo que respecta al ácido fólico y abundantes en el caso de la vitamina B_{12} (2-5 mg). Por ello, una interrupción en el aporte de ácido fólico lleva a una deficiencia

en el plazo de pocas semanas, mientras que el cese de aporte de vitamina B_{12} condiciona una deficiencia en el plazo de años.

Los procesos de digestión y absorción de ambas vitaminas ya han sido descritos en los capítulos 37 y 38.

En el interior de las células, ambas vitaminas participan en algunos procesos básicos (fig. 51-5). El ácido fólico, una vez que penetra en el interior de las células, es reducido a 5-metiltetrahidrofolato. Posteriormente, el grupo metilo es transferido a la homocisteína para formar metionina y se libera la forma activa de la vitamina, tetrahidrofolato (THF). Esta molécula es posteriormente modificada a THF poliglutámico, necesario para la conversión de desoxiuridilato en timidilato y para la síntesis de purinas. Estos nucleótidos son precisos para la adecuada formación de ADN. La vitamina B_{12} en forma de metilcobalamina es un cofactor esencial en la liberación del grupo metilo del metiltetrahidrofolato; por este motivo, se dice de forma gráfica que la carencia de vitamina B_{12} «atrapa» el THF en su forma metilada. Además, la vitamina B_{12} en forma de adenosilcobalamina es un cofactor en la conversión mitocondrial de metilmalonil-CoA en succinil-CoA, molécula implicada en la síntesis de lípidos.

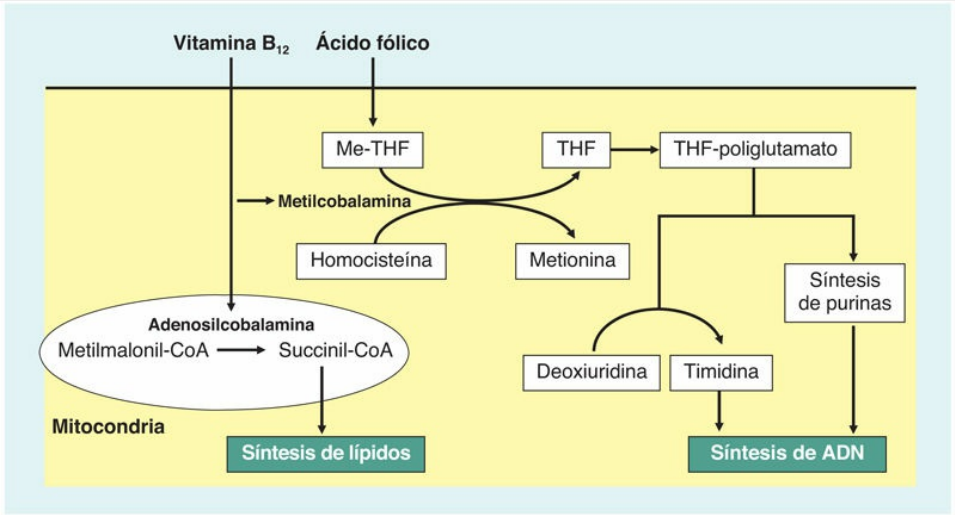


FIGURA 51-5 Papel biológico de la vitamina B_{12} y del ácido fólico. *Me-THF*, metiltetrahidrofolato; *THF*, tetrahidrofolato.

Hierro. El hierro es aportado a la médula ósea unido a la transferrina, su proteína transportadora en el suero. Los aspectos básicos del metabolismo de este oligoelemento se detallan en el capítulo 67. Debemos destacar que, a diferencia de los otros componentes mencionados (ácido fólico y vitamina B_{12}), la deficiencia de hierro afecta de forma más importante a la serie roja (síntesis de hemoglobina) que al resto de las series sanguíneas.

Regulación de la eritropoyesis

La eritropoyesis es estimulada específicamente por la eritropoyetina, segregada por células renales (v. cap. 45) en respuesta a la hipoxia a través del factor inducible de la hipoxia 1 (HIF-1, *hypoxia-inducible factor 1*) (v. cap. 20). La expresión máxima de receptores para eritropoyetina se encuentra en las CFU-E y disminuye de manera progresiva en las células más diferenciadas. La acción de la eritropoyetina es potenciada por otros estimulantes de la hematopoyesis, principalmente, SF y, secundariamente, IL-3 y factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF, *granulocyte macrophage colony stimulating factor*). Por otro lado, varias hormonas modifican la eritropoyesis. Así, los andrógenos aumentan la masa de células medulares sensibles a la eritropoyetina y la secreción de esta por el riñón, mientras que otras hormonas (corticoides, tiroideas y somatotropina [GH]) también potencian la acción de la eritropoyetina.

Eritrocitos

Tras el recuerdo de la eritropoyesis, en este apartado revisaremos la estructura y la función de los eritrocitos, y señalaremos brevemente las características de la eritrocateresis o destrucción de estas células.

Estructura y función

Los eritrocitos poseen una forma de disco bicóncavo con un diámetro de 8 µm y un espesor de 2 a 2,5 µm. Esta forma proporciona una superficie óptima para el intercambio gaseoso. Los tres componentes principales de los eritrocitos son la membrana, la hemoglobina y las enzimas encargadas del metabolismo.

Membrana. La membrana de los eritrocitos está diseñada para dotarlos de la máxima plasticidad y resistencia, de tal forma que permita su adaptación a los diferentes lechos vasculares. Está constituida por una bicapa lipídica y varios tipos de proteínas con un papel estructural o funcional (fig. 51-6). Es posible diferenciar dos elementos: un componente «horizontal», formado por el citoesqueleto, y un componente «vertical», constituido principalmente por la denominada «banda 3», la acuaporina 1 y las glucoforinas. El *citoesqueleto* está formado por tetrámeros de espectrina (cadenas α y β) unidos entre sí por actina y la proteína 4.1. La «*banda 3*» desempeña dos tipos de funciones: transporte de aniones (Cl^--HCO_3^-) y unión al citoesqueleto a través de la anquirina y de la proteína 4.2 (palidina). La *acuaporina 1* constituye poros selectivos para el paso del agua. Las *glucoforinas* son proteínas que atraviesan la membrana plasmática y están intensamente glucosiladas en su región extracelular. Estas glucoproteínas son responsables de varios grupos sanguíneos (p. ej., MN) y proporcionan a la superficie eritrocitaria una fuerte carga negativa. Además de las proteínas integrales, otras moléculas pueden unirse a los lípidos de la membrana, bien directamente (p. ej., grupo ABO),

bien a través de un puente de glucosilfosfatidilinositol (GPI).

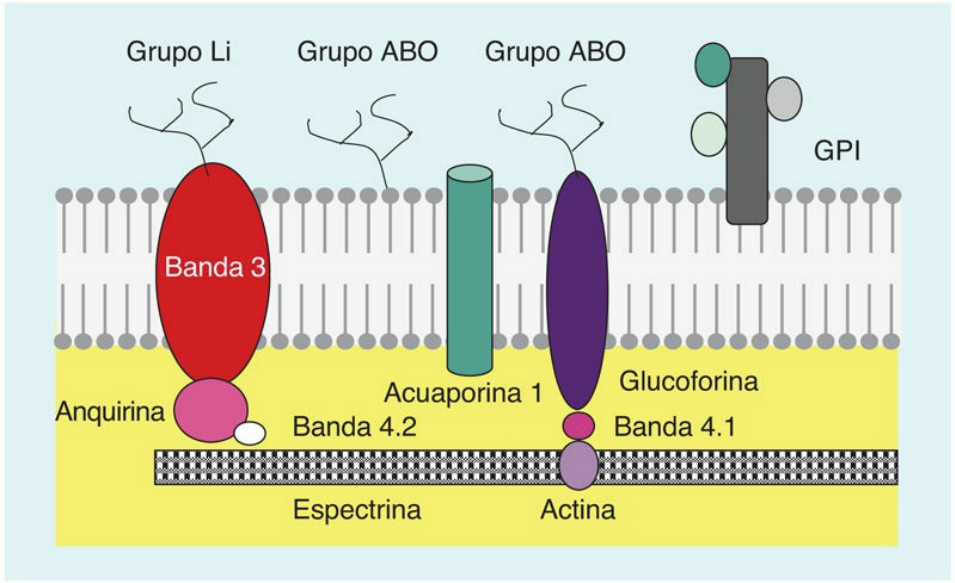


FIGURA 51-6 Estructura de la membrana del eritrocito. *GPI*, glucosilfosfatidilinositol.

Hemoglobina(s). Cada molécula de hemoglobina está constituida por cuatro subunidades. A su vez, cada subunidad consta de una cadena de polipéptidos (globina) y el grupo hemo (formado por hierro y protoporfirina). El grupo hemo está incluido en la cadena peptídica de manera óptima para fijar oxígeno de forma reversible, por lo que cada molécula de hemoglobina es capaz de transportar cuatro de oxígeno. Las características del metabolismo de las porfirinas y del hierro serán estudiadas en los capítulos 66 y 67, respectivamente. Cada molécula de hemoglobina normal está formada por dos pares de globinas diferentes, codificadas por genes localizados en dos cromosomas (11 y 16). En la figura 51-7 se indican de forma esquemática las dos agrupaciones de genes. En el embrión se combinan de dos en dos las cadenas ε o γ del cromosoma 11 con las cadenas ζ o α del cromosoma 16. En el feto, las cadenas anteriores son sustituidas por $\alpha 2\gamma 2$, constituyendo la hemoglobina fetal. En el adulto, la mayor parte (95%) de la hemoglobina es de tipo A_1 ($\alpha 2\beta 2$), un 4% es de tipo A_2 ($\alpha 2\delta 2$) y un 1% es de tipo fetal ($\alpha 2\gamma 2$). Merece la pena resaltar que en cada cromosoma 16 existen dos copias del gen α, mientras que en el cromosoma 11 únicamente existe una copia del gen β.

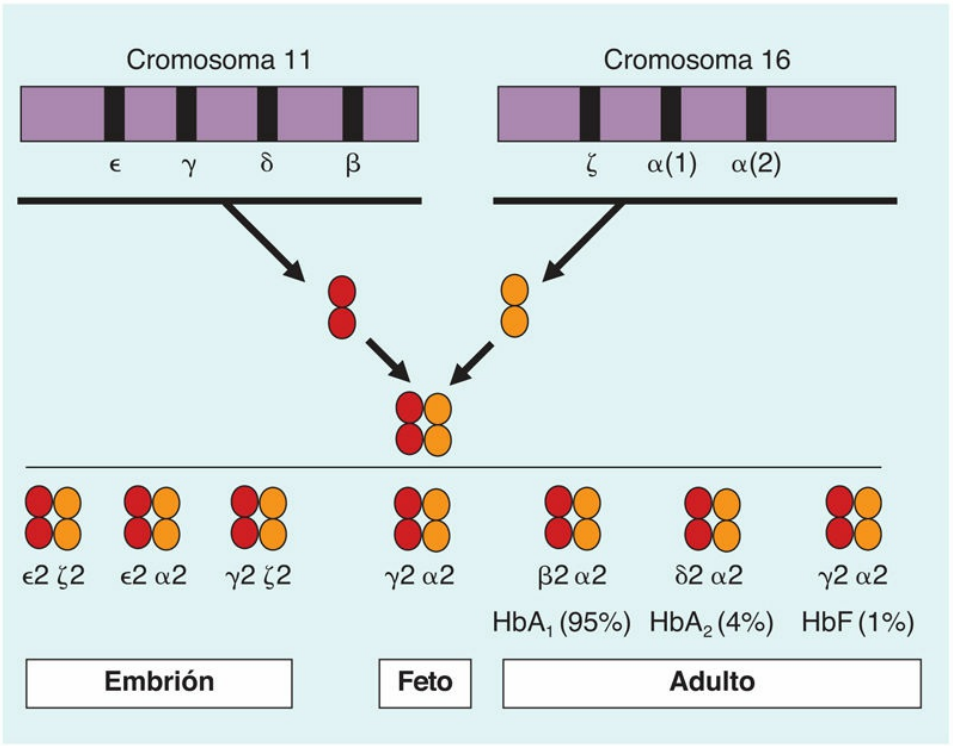


FIGURA 51-7 Genética y tipos de hemoglobinas normales. Para simplificar, se han omitido los seudogenes y uno de los dos genes γ.

Las funciones de la hemoglobina en el transporte de gases se han especificado en el capítulo 19.

Obtención de energía. Los eritrocitos emplean sus limitadas vías metabólicas con tres objetivos: *a)* generar trifosfato de adenosina (ATP) para mantener las bombas iónicas de la membrana; *b)* sintetizar 2,3-difosfoglicerato, que modifica la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, y *c)* proteger al eritrocito de la agresión oxidativa. La ausencia de mitocondrias condiciona que la única posibilidad de cumplir estas funciones sea a través del consumo de glucosa por las vías de la glucólisis anaerobia y de la pentosa fosfato.

Eritrocateresis

La vida media de los eritrocitos es de 120 días. Transcurrido este período, los eritrocitos envejecidos son captados por las células del sistema mononuclear fagocítico, fenómeno denominado eritrocateresis o *hemólisis extravascular.* En condiciones normales, también se produce la destrucción al azar de eritrocitos no senescentes con una frecuencia de entre un 0,05 y un 0,5%. La eritrofagocitosis se produce en el hígado y en el bazo. Los componentes eritrocitarios siguen un destino diferente: el hierro es reutilizado para sintetizar hemoglobina, los aminoácidos de la globina también son recuperados para la síntesis proteica y la molécula de porfirina es transformada en biliverdina y, posteriormente, en bilirrubina indirecta, que al final es eliminada por vía biliar (v. cap. 41).

En circunstancias patológicas, la hemólisis tiene lugar en el propio torrente sanguíneo *(hemólisis intravascular).* En esta situación se produce el vertido al plasma del contenido eritrocitario, por lo que aumentan la actividad de lactato deshidrogenasa (LDH) y la concentración de hemoglobina (ambos fenómenos también tienen lugar, pero en mucha menor magnitud, en la hemólisis extravascular) (v. fig. e51-4). Los tetrámeros de hemoglobina son captados por la haptoglobina y aclarados por los hepatocitos. Si se supera la capacidad de aclaramiento de la haptoglobina, parte de la hemoglobina liberada queda libre en el plasma, por lo que aparece hemoglobinemia. Los tetrámeros libres se degradan de forma espontánea a dímeros, que, por un lado, son eliminados por la orina (hemoglobinuria) y, por otro, son oxidados a metahemoglobina, liberándose la globina y uniéndose el grupo metahemo (hematina) a la hemopexina, que es aclarada por los hepatocitos. Si se supera la capacidad de la hemopexina, la hematina se une a la albúmina y se forma metahemalbúmina. Una consecuencia tardía (7 días) de la hemoglobinuria es que su captación por las células tubulares da lugar a hemosiderinuria.

En la tabla 51-1 se indican, de forma esquemática, las diferencias entre las hemólisis intra- y extravascular.

Tabla 51-1

Comparación entre los tipos de hemólisis

	Extravascular	Intravascular
Bilirrubina indirecta	↑	↑
Urobilinógeno	↑	↑
LDH en suero	↑	↑
Hemoglobinemia	No	Sí
Hemoglobinuria	No	Sí
Hemosiderinuria	No	Sí
Haptoglobina en plasma	↓	↓
Hemopexina en plasma	↓	↓

LDH, lactato deshidrogenasa.

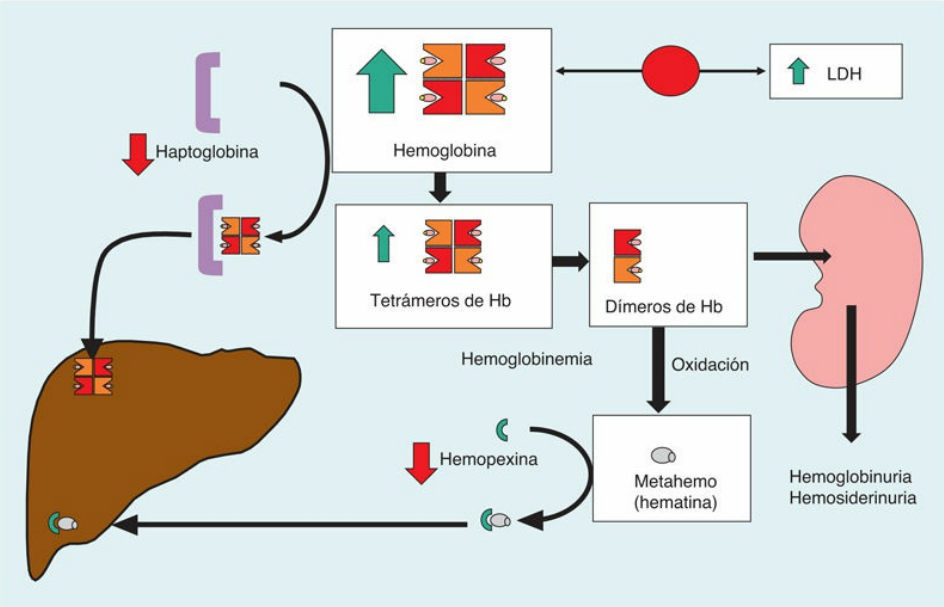


FIGURA E51-4 Consecuencias de la hemólisis. *Hb,* hemoglobina; *LDH,* lactato deshidrogenasa.

Exploración de la hematopoyesis y de la serie roja

Además de los aspectos clínicos, que indicaremos en capítulos posteriores por sus peculiares características, la exploración de la hematopoyesis se basa en la interpretación de los datos de laboratorio.

Las principales pruebas pueden clasificarse en tres grupos: el hemograma, el estudio microscópico de la sangre (frotis) y el examen microscópico de la médula ósea (medulograma y biopsia medular). En este apartado nos referiremos a los aspectos generales de estas técnicas y a su utilidad en la exploración de la serie roja. En capítulos posteriores detallaremos su aplicación en la afectación de las diferentes series sanguíneas, así como las pruebas específicas pertinentes.

Hemograma

En la actualidad, el estudio de las células de sangre periférica se realiza de forma automatizada empleando instrumentos que utilizan para su evaluación magnitudes como el tamaño, la «lobularidad» o la actividad enzimática. Otras magnitudes son calculadas matemáticamente por los programas informáticos. Debemos señalar que las alteraciones detectadas siempre deben confirmarse mediante la visualización del frotis. En la web de este manual se indican los valores normales de esta prueba. Revisaremos con brevedad el significado y la utilidad de las principales magnitudes.

Serie roja. Los datos directos, es decir, aquellos que son medidos por el autoanalizador, son el número de eritrocitos, la concentración de hemoglobina, el volumen corpuscular medio (VCM) y la amplitud de distribución eritrocitaria (ADE). El resto de las magnitudes de la serie roja son calculadas a partir de las anteriores y, por lo tanto, no poseen valor adicional.

La *concentración de hemoglobina* en sangre (expresada en g/dL) y, en menor medida, el *número de eritrocitos* (expresado en millones/μL) permiten el diagnóstico de anemia (v. cap. 52).

El *hematocrito* es el tanto por ciento del volumen sanguíneo que es ocupado por los eritrocitos. Tradicionalmente se calculaba mediante la centrifugación de sangre anticoagulada, aunque los autoanalizadores lo calculan por el producto del número de eritrocitos y el volumen corpuscular medio.

El *volumen corpuscular medio* se expresa en femtolitros (fL = 10^{-15} L). Este índice permite clasificar las anemias en microcíticas (VCM < 80 fL), normocíticas (VCM entre 80 y 100 fL) y macrocíticas (VCM > 100 fL). La microcitosis es un dato característico de las anemias en las que se altera la cantidad de hemoglobina (por falta de hierro —ferropenia—, disminución de síntesis de globina —talasemias— o alteración de la síntesis de hemo —

anemia sideroblástica—) o disminuye la cantidad de membrana (microesferocitosis hereditaria). Por otro lado, la macrocitosis aparece en circunstancias en las que aumenta el número de reticulocitos circulantes (anemias regenerativas), ya que los reticulocitos son de mayor tamaño que los eritrocitos, y en las alteraciones de la maduración de la serie roja (p. ej., en las anemias megaloblásticas).

La *hemoglobina corpuscular media* (HCM) se expresa en picogramos y es un dato de escaso valor. Más útil es la *concentración corpuscular media de hemoglobina* (CCMH), que se expresa en gramos por decilitro (g/dL). La aplicación principal tiene lugar en las anemias microcíticas, ya que permite distinguir entre aquellas en las que existe una disminución de la cantidad de hemoglobina con contenido de agua normal (en tal caso, la CCMH también está disminuida) y aquellas otras en las que existe una disminución de agua (p. ej., microesferocitosis hereditaria, en la que la CCMH está elevada).

La magnitud denominada ADE (amplitud de distribución eritrocitaria [RDW, *red distribution width*]) evalúa la homogeneidad del tamaño de los eritrocitos. Permite clasificar las anemias en dos grupos: isocíticas (ADE normal), si la mayor parte de los eritrocitos son de tamaño similar, y anisocíticas (ADE elevada), si existen eritrocitos de diferente tamaño. La anisocitosis aparece en las anemias regenerativas (presencia simultánea de reticulocitos y eritrocitos maduros de diferente tamaño) y en las anemias deficitarias (ya que, si se establecen de forma progresiva, coexisten en el mismo momento eritrocitos normales con otros más pequeños, en la ferropenia, o más grandes, en la anemia megaloblástica).

Serie blanca. Mide directamente dos tipos de datos: el *número total de leucocitos* (que permite definir leucopenia y leucocitosis) y el porcentaje de las diferentes células blancas o recuento diferencial: leucocitos polimorfonucleares (neutrófilos, eosinófilos, basófilos), monocitos y linfocitos. En situaciones patológicas, el autoanalizador puede indicar la presencia de LUC *(large unstained cells),* que suelen corresponder a células anormales o estimuladas.

Realmente, el dato de mayor utilidad es el *número total de cada tipo de leucocitos,* cuyo significado se indica en el capítulo 53.

Plaquetas. Permite determinar el número total de plaquetas (millones/μL) y el volumen plaquetario medio. Aunque es importante en todas las alteraciones del hemograma, el estudio del frotis es esencial en las alteraciones de esta serie.

El *número total de plaquetas* permite identificar las alteraciones cuantitativas (trombopenia o trombocitosis) y el volumen plaquetario medio puede orientar acerca de los mecanismos de estas alteraciones (v. cap. 55).

Frotis sanguíneo

Tiene una gran utilidad en la comprobación de las alteraciones detectadas en el hemograma y aporta información complementaria sobre la morfología de

los elementos celulares de la sangre. En este apartado únicamente nos referiremos a los aspectos útiles en la evaluación de la serie roja.

Comprobación de alteraciones del tamaño y la coloración de los eritrocitos. El frotis permite comprobar la presencia de micro- o macrocitosis, así como de hipo- o hipercromía, sobre todo en presencia de poblaciones celulares mixtas.

Medida de los reticulocitos. Es un dato esencial en la clasificación fisiopatológica de las anemias. Se distinguen las *anemias regenerativas,* en las que la médula ósea responde a la eritropoyetina de forma apropiada, de las *anemias arregenerativas,* en las que la respuesta medular es inadecuada. Para conocer la respuesta reticulocitaria, es preciso realizar un recuento específico sobre el frotis mediante colorantes que tiñan el ARN (p. ej., azul de metileno) o el empleo de técnicas de citometría de flujo. Los resultados se expresan como un porcentaje del número de eritrocitos, por lo que una elevación de esta magnitud puede corresponder tanto a un aumento absoluto de los reticulocitos como a un descenso del número de eritrocitos. Por otro lado, en circunstancias de aumento de eritropoyetina, los reticulocitos son liberados precozmente a la circulación, en la que perviven más días que en condiciones normales. Por ello, debe emplearse el índice de producción reticulocitaria (IPR) en el que se incluyen ambos aspectos. Un IPR mayor de 3 indica que la anemia es regenerativa.

Alteraciones morfológicas. Existen muchas alteraciones de la forma eritrocitaria que pueden sugerir trastornos concretos. Las modificaciones pueden afectar a la forma de la membrana o aparecer como inclusiones citoplásmicas. En la figura 51-8 se representan las más características y algunas de sus causas.

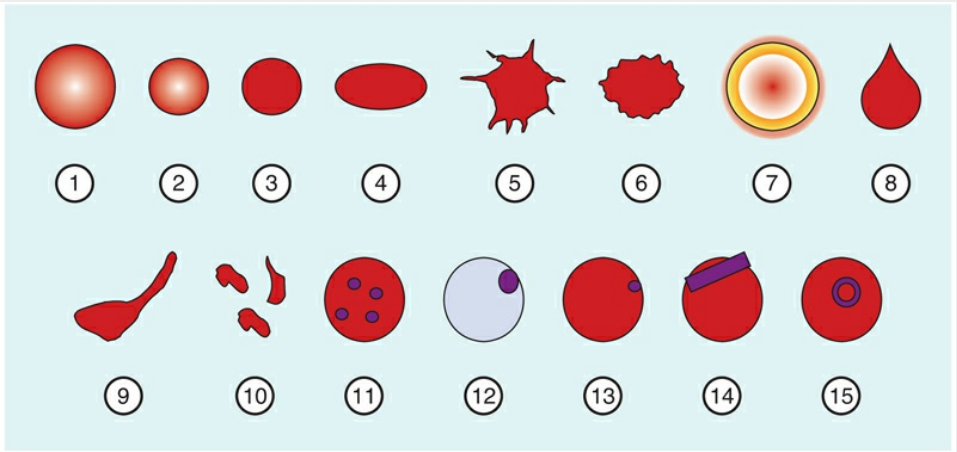


FIGURA 51-8 Morfología de los eritrocitos. *1,* eritrocito normal; *2,* microcito (ferropenia/talasemia); *3,* microesferocito (anemia hemolítica autoinmune, formas hereditarias); *4,* elipsocito (forma hereditaria); *5,* acantocito *(spur cell)* (hepatopatías, alteraciones lipídicas); *6,* equinocito *(burr cell)* (uremia, ferropenia); *7,* dianocito (alteraciones lipídicas, hemoglobinopatía C); *8,* dacriocitos (mielofibrosis, hematopoyesis extramedular); *9,* célula falciforme (hemoglobinopatía S); *10,* esquistocito (anemias microangiopáticas); *11,* punteado basófilo (saturnismo); *12,* cuerpos de Heinz (deficiencia de glucosa 6-fosfato

deshidrogenasa; requiere tinción supravital); *13,* cuerpos de Howell-Jolly (postesplenectomía); *14,* cristales (hemoglobinopatía C); *15,* anillos de Cabot (anemia megaloblástica).

Estudio de la médula ósea

El estudio de la médula ósea puede realizarse de dos formas: aspirado medular («medulograma») o biopsia de la médula ósea. En ambos casos, las zonas de las que se obtiene tejido hematopoyético son el esternón o la cresta ilíaca. El análisis de ambas muestras permite evaluar: *a)* la riqueza celular («celularidad») global y la cantidad de tejido adiposo; *b)* las proporciones relativas de las diferentes series de precursores (la relación mieloide:eritroide normal es de 3:1), en cada una de las cuales existe una mayor proporción de células maduras; *c)* la presencia o la ausencia de megacariocitos; *d)* las características morfológicas de los precursores (así se pueden demostrar, p. ej., alteraciones como la diseritropoyesis megaloblástica, la transformación neoplásica o la presencia de sideroblastos «en anillo»), y *e)* la infiltración por células neoplásicas o por agentes biológicos (p. ej., *Mycobacterium tuberculosis* o *Leishmania* spp.).

Síndromes de panmielopatía

El concepto de panmielopatía incluye todos los procesos en los que se ven afectados de forma simultánea la serie roja, los leucocitos polimorfonucleares y las plaquetas. Aunque los límites de estos cuadros no están perfectamente definidos, en general pueden distinguirse dos grupos de situaciones: alteraciones cuantitativas (bien por defecto —*síndrome de aplasia medular*—, bien por exceso —*síndrome mieloproliferativo crónico*—) y cualitativas *(síndrome de mielodisplasia).*

Síndrome de aplasia medular

Aunque en muchos textos esta situación se denomina anemia aplásica, el término aplasia medular es más apropiado, ya que no solo está afectada la serie roja, sino también las otras líneas derivadas de la célula madre mieloide. La aplasia medular es un caso particular de la insuficiencia de la médula ósea (pancitopenia de origen central), situación que también puede deberse a infiltración medular por tumor o fibrosis (mieloptisis).

Mecanismos y causas

La causa última de la aplasia medular es la destrucción de los progenitores mieloides. Existen tres mecanismos principales en el desarrollo de aplasia medular: *a) lesión directa* producida por radiación o sustancias químicas (p. ej., citostáticos, benceno, pesticidas); *b) defectos genéticos* (p. ej., anemia de Fanconi o alteraciones de los telómeros), y *c)* alteraciones inmunológicas aisladas o asociadas a otros factores (hepatitis no A, no B, no C, fascitis eosinofílica, timoma). En este último mecanismo se ha demostrado el papel patogénico de la producción de interferón γ por linfocitos citotóxicos y T *helper* 1, así como la disminución de linfocitos Treg.

En los últimos años se han aclarado algunos aspectos etiológicos de la aplasia medular. Así, en la anemia de Fanconi (aplasia medular asociada a talla baja, manchas de color «café con leche» cutáneas, alteraciones esqueléticas y desarrollo de leucemias) se ha comprobado la existencia de defectos en un complejo multiproteico encargado de la reparación del ADN. Por otro lado, la buena respuesta a agonistas de los receptores de la trombopoyetina (p. ej., eltrombopag) en algunos casos sugiere un defecto adquirido de este sistema.

Consecuencias y manifestaciones

Las consecuencias son fácilmente deducibles: síndrome anémico (v. cap. 52), infecciones debidas a la neutropenia (v. cap. 53) y diátesis hemorrágica por la trombopenia (v. cap. 55).

En los exámenes complementarios de sangre periférica aparecerán anemia (habitualmente, normocítica), neutropenia y trombopenia. El IPR es menor de 3. En el frotis, las diferentes series celulares se encuentran disminuidas, pero son morfológicamente normales. En el estudio de la médula ósea se observa una disminución de precursores y progenitores (disminución de células CD34 positivas), con aumento de la grasa, ausencia de fibrosis y de infiltración por células anormales.

Síndromes mieloproliferativos crónicos

Son procesos caracterizados por la multiplicación excesiva y desordenada de los progenitores mieloides. Los datos clínicos y biológicos permiten distinguir cuatro cuadros bien definidos: leucemia mieloide crónica, policitemia vera, mielofibrosis crónica idiopática y trombocitemia esencial. En la tabla 51-2 se indican las principales diferencias entre estos cuatro tipos de síndromes mieloproliferativos.

Tabla 51-2

Diferencias entre los síndromes mieloproliferativos crónicos

	Policitemia vera	Leucemia mieloide crónica	Mielofibrosis crónica idiopática	Trombocitemia esencial
N.º de eritrocitos	**Muy elevado**	Disminuido	Disminuido/elevado	Disminuido/elevado
N.º de leucocitos	Elevado	**Muy elevado**	Elevado	Normal/elevado
N.º de plaquetas	Elevado	Elevado	Elevado	**Muy elevado**
Fibrosis medular	Moderada	Intensa	**Muy intensa**	Moderada
Esplenomegalia	Moderada	Intensa	**Muy intensa**	Moderada
Leucofosfatasa alcalina	Aumentada	**Disminuida**	Aumentada	Aumentada

Los datos más característicos se indican en **negrita.**

Mecanismos y causas

Los síndromes mieloproliferativos crónicos son procesos *adquiridos, clonales, sin bloqueo de la maduración de la serie mieloide,* en los que, aunque existe un predominio de la *diferenciación hacia una línea celular,* se altera el resto de las series.

En general, no es posible identificar el agente causal, aunque hay casos relacionados con sustancias químicas (benzol) o radiaciones. Sin embargo, en la práctica totalidad de los casos el trastorno no es hereditario, sino *adquirido.*

El *carácter clonal* (es decir, el origen de las células anormales de una única célula) se pone de manifiesto por estudios genéticos que demuestran alteraciones de tirosina cinasas con ganancia de función.

El ejemplo más evidente es la leucemia mieloide crónica, en la que se observa en las células anormales una translocación cromosómica recíproca entre el cromosoma 22 y el cromosoma 9 —t(9:22)— (v. fig. e51-5). Esta translocación puede ser observada en el estudio citogenético (cromosoma Philadelphia, que corresponde al cromosoma 22 de menor tamaño) o mediante estudios de biología molecular. La consecuencia de la translocación es la fusión de fragmentos de diferente tamaño del gen *BCR* (cromosoma 22) con el gen *ABL* (cromosoma 9). Este gen de fusión codifica una tirosina cinasa que, a diferencia de su contrapartida fisiológica, se encuentra activada de forma constitutiva. El efecto inmediato de esta activación es la fosforilación de múltiples proteínas que incrementan la proliferación y la diferenciación de los progenitores, disminuyen la apoptosis y modifican su unión a las células del estroma.

En el resto de los síndromes mieloproliferativos (policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis idiopática), se observan varios tipos de mutaciones. Las más comunes afectan al gen *JAK2* (principalmente en el exón 14 —V617— o en el exón 12). Otras mutaciones importantes afectan al receptor de la trombopoyetina (MPL) y al gen de la calreticulina. Estas mutaciones activan vías de señalización intracelular (JAK-STAT, PI-3K y AKT) con resultados similares a la proteína *BCR-ABL*.

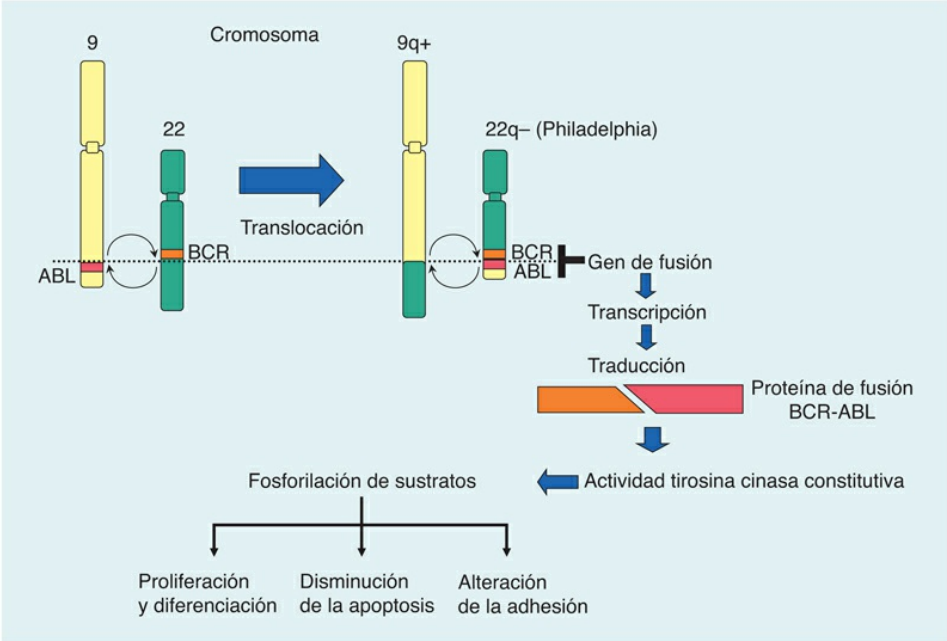


FIGURA E51-5 Patogenia general de la leucemia mieloide crónica.

A diferencia de otros procesos en los que el incremento de la proliferación se asocia a una detención de la diferenciación celular, en los síndromes mieloproliferativos las células continúan su diferenciación mieloide. Además, aunque habitualmente predomina una serie, lo que da lugar a cuadros clínicos diferentes (serie granulocítica en la leucemia mieloide crónica, serie

roja en la policitemia vera y serie plaquetaria en la trombocitemia esencial), también se producen alteraciones cuantitativas y cualitativas del resto de las series.

Consecuencias y manifestaciones

Las manifestaciones de los síndromes mieloproliferativos derivan de las alteraciones cuantitativas y cualitativas de las células de las diferentes series. Los principales mecanismos por los que aparecen síntomas o signos se exponen a continuación.

Variación del número de células circulantes

En todos los síndromes mieloproliferativos se modifica el número de elementos formes, apareciendo policitemia (v. cap. 52) o anemia, leucocitosis (con aparición de precursores en la sangre periférica) y trombocitosis.

Modificaciones funcionales de las células circulantes

Las células incrementadas también presentan alteraciones funcionales. Así, por ejemplo, el aumento de basófilos se asocia a un aumento en la liberación de histamina, lo que justifica la hipersecreción ácida gástrica y el prurito característico de estos pacientes. La función de los polimorfonucleares es prácticamente normal, aunque se pueden observar alteraciones del contenido granular. Así, los leucocitos liberan mayor cantidad de transcobalamina 1 y 3, de tal forma que aumenta la concentración plasmática de vitamina B_{12}. Por otro lado, se modifica el contenido granular (no plasmático) de fosfatasa alcalina, disminuyendo en la leucemia mieloide crónica y aumentando en el resto de los síndromes. Finalmente, las plaquetas presentan alteraciones funcionales que pueden ocasionar diátesis hemorrágica o hipercoagulabilidad, dependiendo de otros factores concomitantes.

Fibrosis de la médula ósea

Aparece, en mayor o menor medida, en todos los síndromes mieloproliferativos y es especialmente notable en la mielofibrosis crónica idiopática. La fibrosis y, en ocasiones, la osificación de la médula ósea son procesos reactivos debidos a la producción de factores estimulantes por parte de los megacariocitos y las células del sistema mononuclear fagocítico.

Los principales factores implicados son: factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF, *platelet derived growth factor*), que aumenta la proliferación fibroblástica; factor de crecimiento transformante β (TGF-β, *transforming growth factor β*), que estimula la síntesis de colágeno y la osteogénesis, y factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF, *vascular endotelial growth factor*), que incrementa la angiogénesis.

La fibrosis medular condiciona, cuando es intensa, que no pueda realizarse

un aspirado de la médula ósea («punción blanca»). Sin embargo, en la biopsia ósea se observa una médula hipercelular con fibrosis.

Metaplasia mieloide y modificaciones morfológicas de los elementos formes

El término «metaplasia mieloide» es sinónimo de «hematopoyesis extramedular» y, aunque puede aparecer en cualquier órgano, es más habitual en el bazo y en el hígado. Este fenómeno es responsable, junto con el secuestro de las células sanguíneas, de la esplenomegalia característica de los síndromes mieloproliferativos.

La hematopoyesis extramedular se asocia a cambios característicos en el frotis, como eritrocitos «en lágrima», anisopoiquilocitosis y presencia en sangre de leucocitos inmaduros y células rojas nucleadas (patrón leucoeritroblástico).

Incremento del recambio celular

La intensa producción celular y la destrucción (por hematopoyesis ineficaz y secuestro esplénico) condicionan un estado hipermetabólico. Es frecuente encontrar una elevación de LDH y un aumento de ácido úrico debidos a la destrucción celular.

Progresión a leucemia aguda

En los síndromes mieloproliferativos, la adquisición de mutaciones adicionales puede llevar a la aparición de una leucemia aguda. El riesgo es máximo en la leucemia mieloide crónica y mínimo en la mielofibrosis idiopática.

Síndromes mielodisplásicos

Dentro de esta denominación se incluye un conjunto heterogéneo de procesos caracterizados por su naturaleza clonal y por la presencia de una hematopoyesis ineficaz.

En algunos textos estos síndromes se incluyen bajo la denominación de anemias refractarias (debido a que no respondían a tratamiento con hierro, ácido fólico o vitamina B_{12}) o estados preleucémicos (por su posible evolución a neoplasias mieloides).

Mecanismos y causas

Los síndromes mielodisplásicos son trastornos adquiridos de los progenitores mieloides, en los que no se conocen agentes causales.

La naturaleza clonal de estos procesos se pone de manifiesto por la presencia de anomalías genéticas características, que afectan principalmente a los cromosomas 5 (5q−), 7 y 8.

A diferencia de los síndromes mieloproliferativos, en los que existen mutaciones activadoras de las tirosina cinasas, en los síndromes mielodisplásicos se han descrito alteraciones de genes que regulan la metilación del ADN, el *splicing* de ARN, alteraciones del microambiente medular y modificaciones de la regulación inmune.

Consecuencias y manifestaciones

La alteración cualitativa de los progenitores mieloides se manifiesta por datos clínicos y de laboratorio.

Datos clínicos

Son los característicos del síndrome anémico (v. cap. 52), el aumento de infecciones por las alteraciones funcionales de los fagocitos y una diátesis trombopática (v. cap. 55) por disfunción plaquetaria.

Datos de laboratorio

En los síndromes mielodisplásicos se producen notables modificaciones tanto en la sangre periférica como en la médula ósea, que constituyen la base para su clasificación (tabla 51-3).

Tabla 51-3

Datos de laboratorio de los principales tipos de síndromes mielodisplásicos (SMD)*

	Sangre periférica		*Médula ósea*		
Tipo de SMD	Serie afectada	Porcentaje de blastos	Serie afectada	Porcentaje de sideroblastos	Porcentaje de blastos
SMD con displasia de una línea	**Roja**	< 1%	Roja	< 15%	< 5%
SMD con displasia de varias líneas	**Varias**	< 1%	Varias	< 15%	< 5%
SMD con sideroblastos en anillo	Variable	< 1%	Variable	**> 15%**	< 5%
SMD con exceso de blastos	Variable	**> 1%**	Variable	Variable	**> 5%**

Los datos más característicos se indican en **negrita.**

* Simplificado de la clasificación de la OMS 2016.

Además de la presencia o el grado de elevación del porcentaje de «blastos» (precursores) y del número de sideroblastos «en anillo» (eritroblastos en los que la hemosiderina se localiza en torno al núcleo celular), los datos característicos de los síndromes mielodisplásicos indican la alteración cualitativa de la hematopoyesis (dishematopoyesis). Así, la *diseritropoyesis* se traduce por anisocitosis, eritrocitos «en lágrima» y eritroblastos en sangre

periférica. La *disgranulopoyesis* se manifiesta por hiper- o hiposegmentación nuclear y alteraciones del número de gránulos. Finalmente, la *dismegacariopoyesis* se caracteriza por la presencia de plaquetas gigantes con alteración del contenido de gránulos.

Otras panmielopatías

La afectación global de los progenitores y/o los precursores mieloides no solo tiene lugar en los síndromes mencionados (aplasia, mieloproliferación o mielodisplasia), sino que también puede aparecer de forma combinada (p. ej., la leucemia mielomonocítica crónica, que incluye proliferación y displasia), en alteraciones de la síntesis del ADN (p. ej., en la anemia megaloblástica, ya que la deficiencia en folatos y/o vitamina B_{12} altera el desarrollo de los precursores de todas las series) o en situaciones peculiares como la hemoglobinuria paroxística nocturna.

La *hemoglobinuria paroxística nocturna* es otra panmielopatía adquirida que presenta varias características particulares. En esta situación coexisten dos grupos de células sanguíneas: las normales y las derivadas del progenitor anormal. El defecto básico es una alteración de la producción de GPI, de tal forma que no se expresan las proteínas que precisan de esta molécula para su anclaje en la membrana. En la superficie de los *eritrocitos* disminuye la expresión de dos reguladores del sistema del complemento: CD55 *(factor acelerador de la desintegración)* y CD59 *(protectina)*, responsables de la inhibición del complemento unido a la membrana (v. caps. 12 y 13). Por este motivo, en circunstancias en las que se activa el complemento (p. ej., por el descenso del pH durante la noche) aparece hemólisis intravascular. La deficiencia en moléculas de adhesión en los *fagocitos* da lugar a su alteración funcional y a un aumento de infecciones. Finalmente, la alteración de las moléculas de membrana en las *plaquetas* produce un estado de hipercoagulabilidad con la aparición de trombosis.

Autoevaluación

Preguntas

1. En el adulto, la hematopoyesis tiene lugar principalmente en:
    a) Saco vitelino
    b) Hígado
    c) Bazo
    d) Médula ósea del esternón, la pelvis y los cuerpos vertebrales
    e) Ninguno de los anteriores
2. Con respecto a la hematopoyesis:
    a) Es un proceso simétrico con un progenitor mieloide y otro linfoide

b) Es un proceso irreversible
c) Los progenitores pueden identificarse morfológicamente
d) La molécula CD34 es característica de esta serie
e) Todas las anteriores

3. ¿Cuál es la razón por la que la deficiencia de vitamina B_{12} altera la síntesis de nucleótidos?
a) La disminución de succinil-CoA
b) La inhibición de la síntesis de tetrahidrofolato-poliglutamato
c) La inhibición de la liberación del grupo metilo del tetrahidrofolato
d) Todas las anteriores
e) Ninguna de las anteriores

4. Forma parte del citoesqueleto de los eritrocitos:
a) Banda 3
b) Espectrina α
c) Acuaporina 1
d) Glucoforinas
e) Ninguna de las proteínas anteriores

5. La principal función de la hemopexina es:
a) Oxidación de la hemoglobina
b) Producción de hemosiderina
c) Reabsorción tubular de hierro
d) Transporte de hemoglobina del plasma al hígado
e) Transporte de la hematina del plasma al hígado

6. ¿Cuál de los siguientes índices volumétricos eritrocitarios es el de menor valor?
a) Volumen corpuscular medio (VCM)
b) Hemoglobina corpuscular media (HCM)
c) Concentración corpuscular media de hemoglobina (CCMH)
d) Amplitud de distribución eritrocitaria (ADE)
e) Ninguno de los anteriores es útil

7. ¿Cuál de las siguientes magnitudes le permitirá clasificar una anemia como regenerativa o arregenerativa?
a) Volumen corpuscular medio (VCM)
b) Concentración corpuscular media de hemoglobina (CCMH)
c) Amplitud de distribución eritrocitaria (ADE)
d) Índice de producción reticulocitaria (IPR)
e) Ninguna de las anteriores

8. En la aplasia medular que aparece asociada a la hepatitis no A, no B, no C, el mecanismo básico es:
a) Lesión directa de la médula ósea
b) Alteración genética de sistemas de reparación del ADN
c) Alteraciones inmunológicas
d) Todos los anteriores
e) Ninguno de los anteriores

9. La mutación activadora del gen *JAK2* participa en la patogenia de:
    a) Policitemia vera
    b) Mielofibrosis crónica idiopática
    c) Trombocitosis esencial
    d) Todas las anteriores
    e) Leucemia mieloide crónica
10. El defecto de la molécula glucosilfosfatidilinositol (GPI) es característico de:
    a) Anemia de Fanconi
    b) Policitemia vera
    c) Síndrome mielodisplásico con exceso de blastos
    d) Hemoglobinuria paroxística nocturna
    e) Síndrome mielodisplásico con sideroblastos en anillo

Respuestas

1. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: la hematopoyesis tiene lugar desde el primer trimestre de la vida intrauterina (en el saco vitelino o *yolk sac*); en el segundo trimestre, se desplaza a las vísceras abdominales (hígado y bazo) y, en el tercer trimestre, se localiza en la médula ósea. Durante el resto de la vida, el esqueleto axial (cuerpos vertebrales, esternón, costillas y pelvis) es el lugar en el que tiene lugar la producción de los elementos formes de la sangre. Cuantitativamente es mayor la hematopoyesis en la pelvis y los cuerpos vertebrales.

2. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: las células pluripotenciales (HSC, *haematopoietic stem cells*) presentan varias características de interés. El primer aspecto destacable es que no pueden ser identificadas morfológicamente (son muy similares a linfocitos) y su existencia se basa en estudios funcionales (la capacidad de formación de colonias y la expresión de moléculas de membrana [CD34]). Las células progenitoras derivan de las anteriores y mantienen la capacidad de autorrenovación, con una capacidad de diferenciación progresivamente más limitada. En la última década el esquema «simétrico» de un progenitor para la serie mieloide y otro para la serie linfoide ha sido cuestionado. Otro paradigma que se ha modificado es la «irreversibilidad» del proceso de diferenciación, pues se ha observado que, en condiciones especiales, células diferenciadas (p. ej., linfocitos PAX5) pueden «desdiferenciarse» a progenitores.

3. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: la vitamina B_{12} en forma de metilcobalamina es un cofactor esencial en la liberación del grupo metilo del metiltetrahidrofolato; por este motivo, se dice de forma gráfica que la carencia de vitamina B_{12} «atrapa» el THF en su forma metilada. Además, la vitamina B_{12} en forma de adenosilcobalamina es un cofactor en la conversión mitocondrial de metilmalonil-CoA en succinil-CoA, molécula implicada en la síntesis de lípidos.

4. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: en la membrana plasmática es posible diferenciar dos elementos: un componente «horizontal», formado por el citoesqueleto, y un componente «vertical», constituido principalmente por la denominada «banda 3», la acuaporina 1 y las glucoforinas. El citoesqueleto está formado por tetrámeros de espectrina (cadenas α y β) unidos entre sí por actina y la proteína 4.1.

5. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: tras la hemólisis, los tetrámeros de hemoglobina son captados por la haptoglobina y aclarados por los hepatocitos. Si se supera la capacidad de aclaramiento de la haptoglobina, parte de la hemoglobina liberada queda libre en el plasma, por lo que aparece hemoglobinemia. Los tetrámeros libres se degradan de forma espontánea a dímeros, que, por un lado, son eliminados por la orina (hemoglobinuria) y, por otro, son oxidados a metahemoglobina, liberándose la globina y uniéndose el grupo metahemo (hematina) a la hemopexina, que es aclarada por los hepatocitos.

6. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: el volumen corpuscular medio se expresa en femtolitros (fL = 10^{-15} L). Este índice permite clasificar a las anemias en microcíticas (VCM < 80 fL), normocíticas (VCM entre 80 y 100 fL) y macrocíticas (VCM > 100 fL). La HCM se expresa en picogramos y es un dato de escaso valor. La aplicación principal de la CCMH tiene lugar en las anemias microcíticas, ya que permite distinguir entre aquellas en las que existe una disminución de la cantidad de hemoglobina con contenido de agua normal (en cuyo caso la CCMH también está disminuida) y aquellas otras en las que existe una disminución de agua (p. ej., microesferocitosis hereditaria, en la que la CCMH está elevada). La ADE evalúa la homogeneidad del tamaño de los eritrocitos. Permite clasificar las anemias en dos grupos: isocíticas (ADE normal), si la mayor parte de los eritrocitos son de tamaño similar, y anisocíticas (ADE elevada), si existen eritrocitos de

diferente tamaño.

7. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: se distinguen las anemias regenerativas, en las que la médula ósea responde a la eritropoyetina de forma apropiada, de las anemias arregenerativas, en las que la respuesta medular es inadecuada. Para conocer la respuesta reticulocitaria, es preciso realizar un recuento específico sobre el frotis empleando colorantes que tiñan el ARN (p. ej., azul de metileno). Los resultados se expresan como porcentaje del número de eritrocitos, por lo que una elevación de esta magnitud puede corresponder tanto a un aumento absoluto de los reticulocitos como a un descenso del número de eritrocitos. Por otro lado, en circunstancias de aumento de eritropoyetina, los reticulocitos son liberados precozmente a la circulación, en la que perviven más días que en condiciones normales. Por ello, debe emplearse el IPR, en el que se incluyen ambos aspectos. Un IPR mayor de 3 indica que la anemia es regenerativa.

8. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: la causa última de la aplasia medular es la destrucción de los progenitores mieloides: 1) lesión directa producida por radiación o sustancias químicas (p. ej., citostáticos, benceno, pesticidas); 2) defectos genéticos (p. ej., anemia de Fanconi o alteraciones de los telómeros), y 3) alteraciones inmunológicas aisladas o asociadas a otros factores (hepatitis no A, no B, no C, fascitis eosinofílica, timoma).

9. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: el carácter clonal (es decir, el origen de las células anormales de una única célula) se pone de manifiesto por estudios genéticos que demuestran alteraciones de tirosina cinasas con ganancia de función. En varios síndromes mieloproliferativos (policitemia vera, trombocitemia esencial y mielofibrosis idiopática), se observan varios tipos de mutaciones. Las más comunes afectan al gen *JAK2* (principalmente en el exón 14 [V617] o en el exón 12). Otras mutaciones importantes afectan al receptor de la trombopoyetina (MPL) y al gen de la calreticulina.

10. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: la hemoglobinuria paroxística nocturna es otra panmielopatía adquirida que presenta varias características particulares. En esta situación coexisten dos grupos de células sanguíneas: las normales y las derivadas del progenitor anormal. El defecto básico es una alteración de la

producción de GPI, de tal forma que no se expresan las proteínas que precisan de esta molécula para su anclaje en la membrana.

CAPÍTULO 52

Fisiopatología de la serie roja. Síndrome anémico y síndrome policitémico

La serie roja puede desviarse de la normalidad por defecto, en la anemia, y por exceso, en la policitemia.

Síndrome anémico

Se denomina *síndrome anémico* al conjunto de síntomas y signos que derivan de la hipoxia tisular secundaria a una disminución de la cantidad de hemoglobina en la sangre. Por otro lado, el término *anemia* indica una disminución de la hemoglobina en sangre por debajo de 13 g/dL en el hombre y de 12 g/dL en la mujer. En pacientes con anemia, los principales factores relacionados con la aparición de síndrome anémico son:

- **Magnitud.** Así, valores de hemoglobina superiores a 10 g/dL únicamente dan lugar a manifestaciones clínicas en situaciones de estrés; concentraciones entre 8 y 10 g/dL ocasionan síntomas si la anemia se establece rápidamente, y cifras menores de 8 g/dL pueden ocasionar manifestaciones también en reposo.
- **Rapidez de instauración.** Las anemias que aparecen de forma rápida producen manifestaciones con mayor frecuencia que aquellas que se instauran de forma lenta. Esto se debe a que, si la aparición es progresiva, da tiempo para que se pongan en marcha los mecanismos de compensación.
- **Edad de aparición.** Debido al compromiso vascular, el anciano tolera peor la anemia que el joven.
- **Presencia de alteraciones de otros elementos del sistema de transporte del oxígeno** (v. cap. 20). Lógicamente, si otros elementos están alterados, las manifestaciones de la hipoxia serán más evidentes.

Aunque la descripción de anemia se basa en la *concentración* de hemoglobina en la sangre, lo realmente relevante es la *cantidad* de hemoglobina disponible para el transporte de oxígeno. Por ello, en circunstancias en las que existe una sobrecarga de líquidos (p. ej., insuficiencia cardíaca congestiva), la cantidad de hemoglobina es normal, pero su concentración es baja («seudoanemia»). Por el contrario, en un paciente con anemia verdadera, la deshidratación puede dar lugar a que la concentración de hemoglobina sea normal.

Mecanismos y causas

La reducción de la masa eritrocitaria siempre es consecuencia de un desequilibrio entre la generación de eritrocitos (eritropoyesis) y su pérdida (por hemólisis o pérdida al espacio extravascular). Aparece anemia cuando disminuye la eritropoyesis o aumenta la pérdida de eritrocitos, y no es infrecuente que coexistan ambos mecanismos (fig. 52-1).

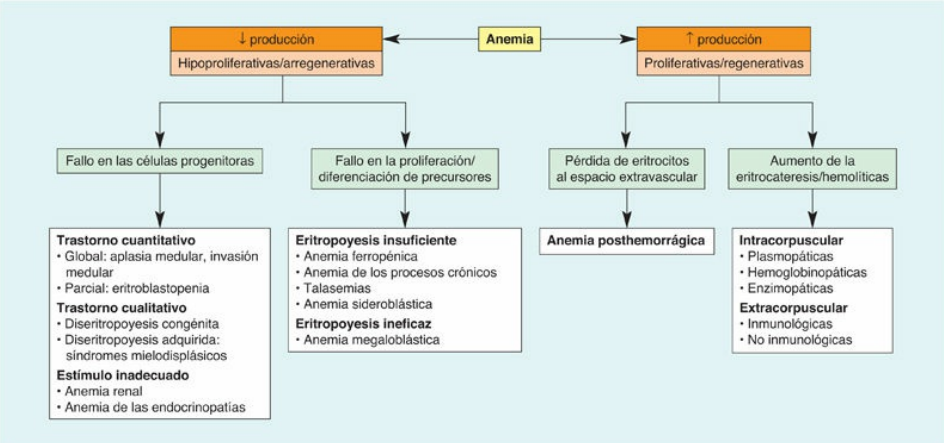


FIGURA 52-1 Clasificación fisiopatológica de las anemias.

Disminución de la eritropoyesis

La eritropoyesis puede ser insuficiente debido al fallo de los progenitores o porque el proceso de maduración-proliferación de los precursores de los eritrocitos sea anormal.

Fallo de las células progenitoras

A su vez, puede obedecer a tres motivos (fig. 52-2).

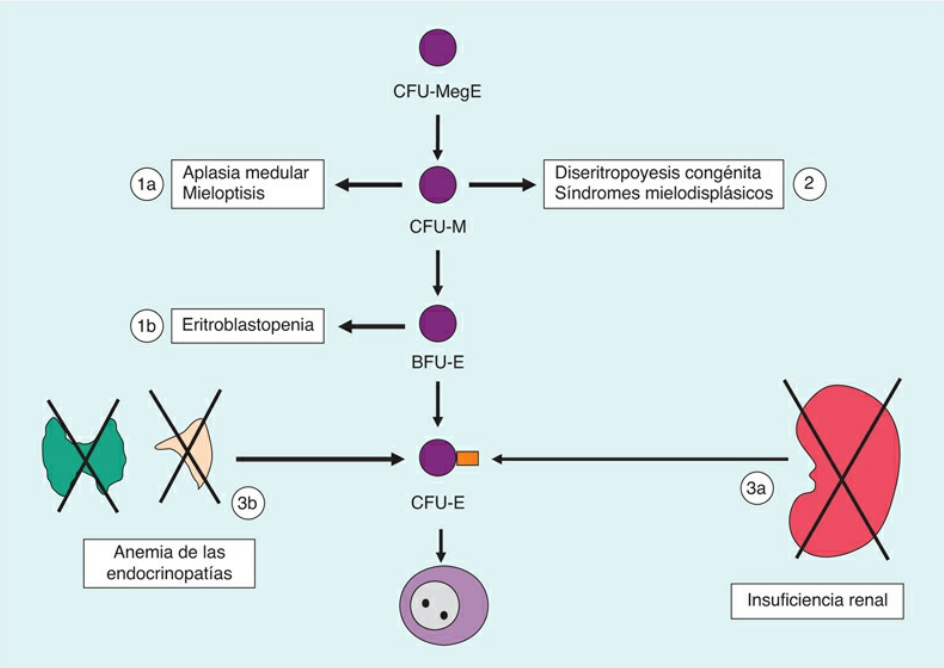


FIGURA 52-2 Anemias por alteración de los progenitores. *1,* alteraciones cuantitativas: globales *(a)* y aisladas *(b); 2,* alteraciones cualitativas; *3,* disminución de estímulos: disminución eritropoyetina *(a)* y disminución de otros estimulantes *(b)*.

Trastorno cuantitativo

En este grupo se distinguen los trastornos globales (insuficiencia medular global) de las formas en las que solo está afectada la serie roja (eritroblastopenias).

Las *formas globales* ya han sido indicadas en el capítulo 51. En la *eritroblastopenia* (aplasia pura de la serie roja) únicamente se altera la producción de eritrocitos, siendo normales la leucopoyesis y la trombopoyesis.

Este síndrome puede aparecer de forma congénita (p. ej., síndrome de Diamond-Blackfan asociado a alteraciones esqueléticas, craneofaciales y cardíacas) o adquirida (por virus [eritrovirus B_{19}] o mediado por fenómenos inmunológicos [asociado a timoma o aislado]).

Trastorno cualitativo

Estas situaciones se caracterizan por un trastorno en la calidad de los progenitores (diseritropoyesis), que altera su capacidad para generar precursores normales y, en último extremo, una cantidad suficiente de eritrocitos.

Estas alteraciones pueden aparecer desde el nacimiento (diseritropoyesis congénitas) o ser adquiridas (síndromes mielodisplásicos; v. cap. 51).

Estimulación insuficiente

En presencia de progenitores normales, desde el punto de vista cuantitativo o cualitativo, la eritropoyesis puede ser deficiente en ausencia de eritropoyetina (p. ej., la insuficiencia renal; v. cap. 49) o por deficiencia de otros factores estimulantes (hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, hipogonadismo o hipopituitarismo).

Alteración de la proliferación-maduración de los precursores

Esta anormalidad puede generar anemia de dos formas (fig. 52-3).

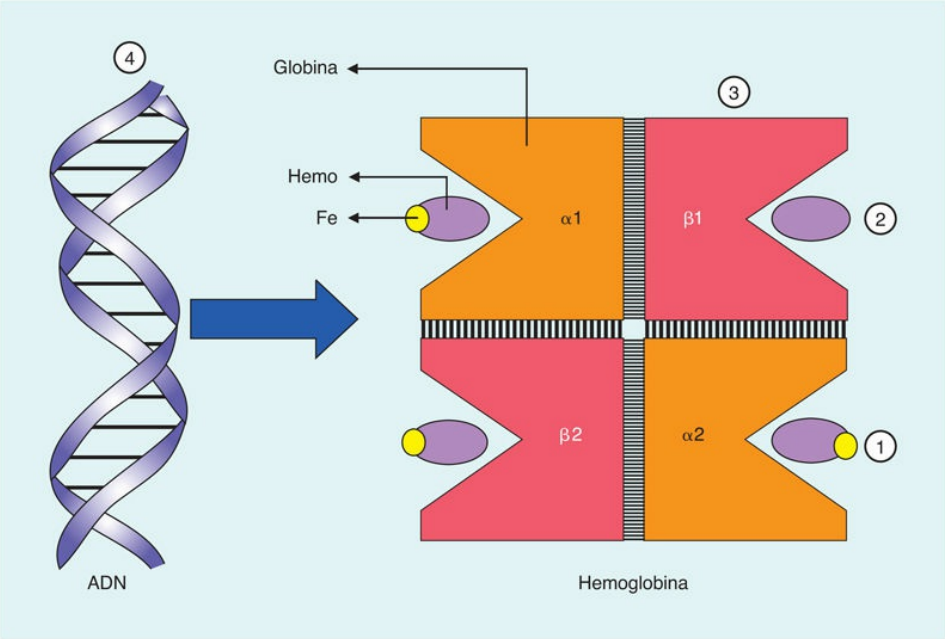


FIGURA 52-3 Anemias por alteración de los precursores. *1,* ferropénica/trastorno crónico; *2,* sideroblástica; *3,* talasemia; *4,* megaloblástica.

Eritropoyesis insuficiente

Aparece en las anemias ferropénicas, la anemia de los trastornos crónicos, las talasemias y las anemias sideroblásticas.

El mecanismo de las *anemias ferropénicas* es simple, ya que la deficiencia de hierro condiciona una disminución de la síntesis de hemoglobina y, por lo tanto, limita la formación de eritrocitos. Las causas de deficiencia de hierro serán estudiadas en el capítulo 67.

La *anemia de los procesos crónicos* es una situación muy frecuente en la práctica clínica asociada a inflamación crónica o a neoplasias. Aunque en su patogenia intervienen múltiples factores (p. ej., resistencia a la acción de la eritropoyetina por los progenitores eritroides), el factor fundamental es el aumento de la producción de hepcidina (v. cap. 67) como consecuencia del aumento de citocinas (en concreto, interleucina 6 [IL-6]) (fig. 52-4). El aumento de hepcidina inhibe la absorción intestinal de hierro y la liberación de este metal por las células del sistema mononuclear fagocítico. Por ello, la limitación de hierro disponible altera la eritropoyesis.

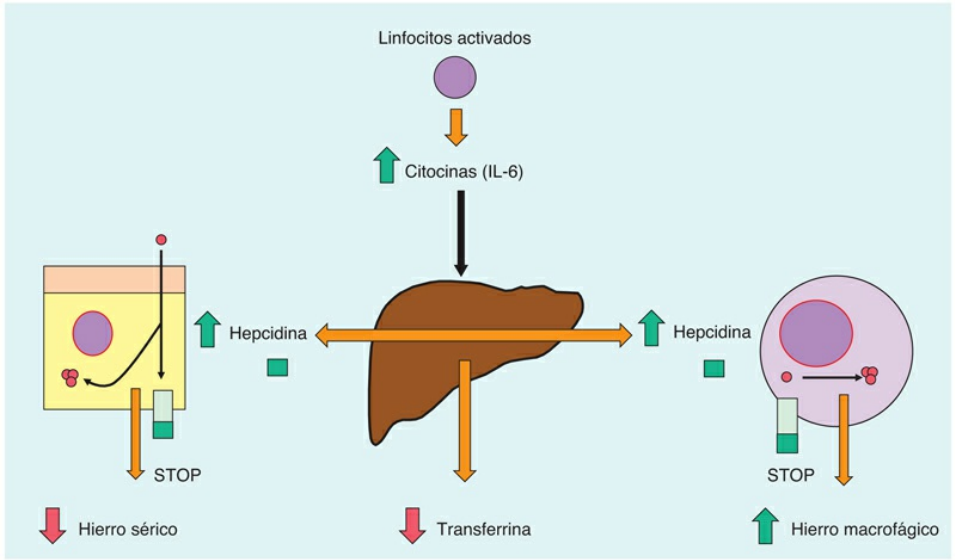


FIGURA 52-4 Patogenia de la anemia de los trastornos crónicos.

Las *talasemias* son defectos hereditarios de la síntesis de las cadenas de globina; se denominan α- o β-talasemias dependiendo de la cadena sintetizada de manera deficiente. En estos síndromes la hemoglobina no se produce de forma normal, por lo que la eritropoyesis es ineficaz. Por otro lado, se produce un exceso de cadenas no utilizadas (p. ej., en la β-talasemia se produce una acumulación de cadenas α, lo que contribuye a la aparición de anemia por otros mecanismos). Teniendo en cuenta que en cada individuo existen un gen β y dos genes α por haplotipo, existen dos formas de β-talasemia y cuatro formas de α-talasemia (v. fig. e52-1).

Las *anemias sideroblásticas* son trastornos congénitos o adquiridos (etanol, fármacos como la isoniacida, deficiencia de oligoelementos como el cobre o intoxicación por plomo) de la síntesis del grupo hemo. Los dos mecanismos que conducen a la aparición de una anemia sideroblástica son la insuficiente producción de protoporfirina para utilizar el hierro o la incapacidad del hierro ferroso para incorporarse a la molécula de hemo. Como consecuencia, disminuye la producción de hemoglobina, formándose eritrocitos de pequeño tamaño e hipocrómicos. Por otro lado, si el mecanismo desencadenante es la disminución de la síntesis de protoporfirina, el hierro no utilizado se acumula en las mitocondrias y puede observarse con la tinción de Perls en forma de gránulos que rodean el núcleo (sideroblastos «en anillo»).

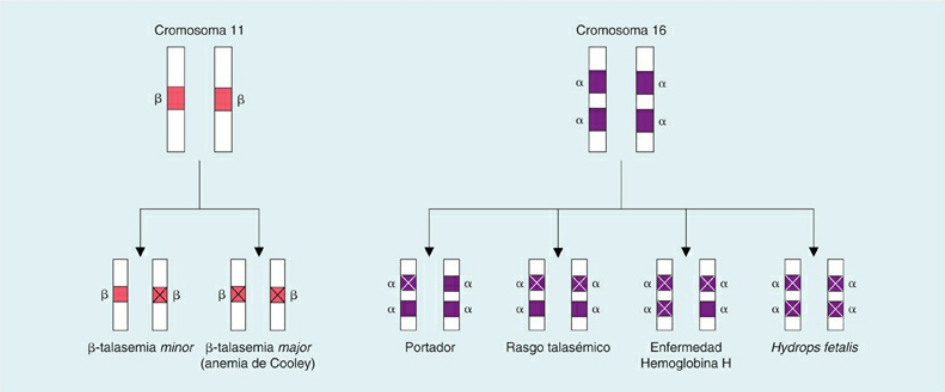


FIGURA E52-1 Tipos de talasemias.

Eritropoyesis ineficaz

Significa que los precursores mueren en la médula ósea antes de generar eritrocitos viables. Realmente, la eritropoyesis ineficaz supone la hemólisis de los precursores anormales y sus manifestaciones son las de la hemólisis extravascular (v. cap. 51).

El prototipo de eritropoyesis ineficaz son las *anemias megaloblásticas* debidas a una carencia de vitamina B_{12} y/o ácido fólico. En ambos casos la deficiencia vitamínica puede deberse a un aporte insuficiente, a una absorción defectuosa o a un incremento en el consumo (v. cap. 38).

Así, *disminuyen la ingesta* de vitamina B_{12} en vegetarianos estrictos y la de ácido fólico en personas que abusan del alcohol. Existe *malabsorción* de vitamina B_{12} si disminuye la producción del factor intrínseco por el estómago (p. ej., en la gastritis autoinmune —forma denominada anemia perniciosa— o tras gastrectomía), en las alteraciones pancreáticas y en las lesiones del íleon terminal. La afectación del yeyuno es causa de malabsorción de ácido fólico. Por otro lado, durante el embarazo y la lactancia existe un *aumento de las necesidades* de ambas vitaminas (sobre todo de ácido fólico).

En ambos casos, se altera la capacidad de sintetizar el ADN preciso para la proliferación de los eritroblastos y de los otros precursores mieloides. Un rasgo característico de este tipo de anemias es el elevado tamaño de los precursores (del griego *megalo* «grande»), que se explica porque las células crecen excesivamente antes de dividirse, ya que este último proceso requiere duplicar la cantidad de ADN. Además de los precursores hematopoyéticos, también se alteran otras células intermitóticas (p. ej., mucosas), aunque su repercusión es menos importante.

También interviene la eritropoyesis ineficaz en todos los procesos en los que la generación de precursores es anormal (p. ej., β-talasemias, diseritropoyesis congénita o adquirida, anemias sideroblásticas).

Aumento de la pérdida de eritrocitos

Los eritrocitos pueden disminuir por extravasación (anemia posthemorrágica) o por incremento de su destrucción (anemias hemolíticas).

Pérdida de eritrocitos al espacio extravascular

La anemia posthemorrágica aparece cuando los eritrocitos salen al exterior del organismo (hemorragias externas) o acceden al tejido intersticial o a cavidades corporales (hemorragias internas). La anemia aparece cuando se restablece la volemia y se diluye el número de eritrocitos del lecho vascular.

Aumento de la hemólisis

La exaltación de la hemólisis intenta ser compensada mediante un incremento de la eritropoyesis, que puede aumentar hasta seis u ocho veces respecto a los niveles normales. La anemia hemolítica solo surgirá cuando se sobrepase esta notable capacidad de compensación.

Los dos mecanismos responsables de la hemólisis patológica se exponen a continuación.

Lisis precoz de eritrocitos anormales (anemias hemolíticas corpusculares)

El elemento común de este tipo de anemias es la alteración de la deformabilidad de los eritrocitos al volverse más rígidos. Esta alteración de la deformabilidad eritrocitaria se debe principalmente a tres mecanismos: *a)* una disminución en la relación superficie/volumen por alteración de la integridad de la membrana; *b)* una pérdida de la fluidez de la membrana por depósitos anormales en su superficie interna, y *c)* una modificación de las propiedades físico-químicas de la hemoglobina. Independientemente del proceso desencadenante, la rigidez de los eritrocitos dificulta su paso normal a través de los cordones de la pulpa roja del bazo, en los que el limitado espacio (3 μm), el bajo contenido en glucosa y la acidosis condicionan su desvitalización, por lo que son fagocitados por las células del sistema mononuclear fagocítico.

Atendiendo a la localización del defecto, se distinguen tres tipos de anemia hemolítica intracorpuscular.

Anemias hemolíticas por anormalidad de la membrana (plasmopáticas). Son ejemplos la microesferocitosis hereditaria (en la que se altera el sistema «vertical» formado por anquirina, banda 3 y proteína 4.2) y la eliptocitosis hereditaria, en las que existe una deficiencia en los componentes del citoesqueleto (espectrina, proteína 4.1). La inestabilidad de la membrana plasmática, derivada de la deficiencia de su sistema de soporte, lleva a la microvesiculación y a la pérdida de superficie. Como consecuencia de esta pérdida de superficie, para mantener el volumen celular es preciso un cambio de forma (esferas, ovoides), lo que reduce su capacidad para

deformarse y atravesar zonas estrechas de la microcirculación y aumenta la sensibilidad a los cambios de osmolalidad.

Anemias hemolíticas hemoglobinopáticas. Las alteraciones de la síntesis de hemoglobina pueden ser de dos tipos: cuantitativas (talasemias) o cualitativas. En ambos tipos, la consecuencia de la anormalidad puede ser la alteración de la deformabilidad eritrocitaria. En las β-talasemias, además de los mecanismos mencionados previamente (síntesis insuficiente de hemoglobina y eritropoyesis ineficaz), existe un componente hemolítico, ya que los eritrocitos afectados presentan cadenas α en su superficie interna que los hacen rígidos. La drepanocitosis es una alteración cualitativa de la síntesis de hemoglobina, ya que en la cadena β se produce una sustitución de un aminoácido valina por ácido glutámico. Esta hemoglobina alterada se denomina HbS (por la denominación anglosajona de *sickle cells*). A diferencia de la HbA (la forma normal en el adulto), la HbS precipita en situaciones de desoxigenación, con la aparición de agregados rígidos que llevan a la formación de eritrocitos en forma de hoz, que son destruidos posteriormente. Las manifestaciones clínicas derivan tanto de la anemia como del desarrollo de fenómenos vasooclusivos. Existen tres factores que influyen en la aparición de manifestaciones clínicas: *a)* el tipo exacto de mutación; *b)* la cantidad de hemoglobina fetal (HbF) que tiene un papel inhibidor en la agregación de HbS, y *c)* la coexistencia con diversas formas de α-talasemia, que ejercen un factor protector.

Anemias hemolíticas enzimopénicas. La forma más característica es la deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6PD). Esta enzima forma parte de una vía metabólica (*shunt* de las pentosas) esencial para la generación del fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina reducido (NADPH) (v. cap. 63). Esta última molécula es esencial en el mecanismo de destoxificación de los radicales libres. Por ello, los individuos con esta deficiencia enzimática, al ser expuestos a situaciones de estrés oxidativo (p. ej., primaquina, sulfamidas), no pueden evitar la desnaturalización de la hemoglobina, que precipita formando unos agregados denominados cuerpos de Heinz. La presencia de estos agregados incrementa la rigidez de la membrana.

Lisis precoz de eritrocitos normales por agresión externa (anemias hemolíticas extracorpusculares)

La agresión puede ser mediada por mecanismos inmunológicos (principalmente humorales) o no inmunológicos.

Agresión inmunológica.

Habitualmente es mediada por anticuerpos de tres tipos: isoanticuerpos, autoanticuerpos y anticuerpos en relación con medicamentos.

Las desencadenadas por *isoanticuerpos* son la eritroblastosis fetal y la anemia de los accidentes transfusionales. La *eritroblastosis fetal* aparece cuando una

madre con el grupo Rh negativo está embarazada y el feto, por segunda vez, es Rh positivo (al ser heredado del padre). Durante el primer embarazo (principalmente durante el parto) la sangre fetal desencadena en la madre la producción de anticuerpos frente a los antígenos del grupo Rh (tipo IgM). Si tiene lugar un segundo embarazo y el feto es Rh positivo, los anticuerpos de la madre (IgG) atraviesan la placenta, acceden a la sangre fetal y ocasionan hemólisis. Las *reacciones transfusionales* aparecen cuando los eritrocitos del donante se ponen en contacto con plasma de un receptor con aglutininas frente a alguno de los grupos sanguíneos. Las hemólisis por isoanticuerpos son excepcionales en la actualidad debido al mayor control de la hemoterapia.

Los *autoanticuerpos* se dirigen frente a antígenos de la superficie eritrocitaria y pueden aparecer de forma idiopática o secundaria a infecciones (virus, *Treponema pallidum*), tumores (sobre todo de estirpe linfoide) o colagenosis. Se clasifican en tres tipos según la temperatura a la que actúen, el isotipo de anticuerpo responsable, la capacidad de activar el sistema del complemento y el lugar de la hemólisis (tabla 52-1).

Tabla 52-1

Tipos de anemia hemolítica autoinmune (AHA)

Tipo de AHA	Isotipo	Fijación del complemento	Hemólisis
Anticuerpos calientes	IgG	Ocasional	Extravascular (bazo)
Anticuerpos fríos	IgM	Sí	Extravascular (hígado) Intravascular
Anticuerpos bifásicos*	IgG	Sí	Intravascular

* Anticuerpo de Donath-Landsteiner (activo a 37 °C y a bajas temperaturas).

Las *anemias hemolíticas medicamentosas* son enfermedades de hipersensibilidad, puesto que interviene un fármaco, que es un antígeno extraño. En estos casos, la hemólisis solo se observa en un pequeño número de los individuos tratados con el medicamento. Los fármacos pueden ocasionar anemias hemolíticas por tres mecanismos diferentes (v. fig. e52-2): *a)* comportándose como haptenos (p. ej., penicilina G en dosis altas), de tal forma que los anticuerpos dirigidos contra el medicamento lesionan la membrana eritrocitaria; *b)* depositándose en la membrana inmunocomplejos (fármacos como la quinina unidos a anticuerpos) que activan el complemento, proceso en el que el eritrocito es una «víctima inocente», y *c)* desencadenando respuestas frente a moléculas de la membrana eritrocitaria (por alteraciones de la inmunorregulación), mecanismo característico de algunos fármacos (p. ej., levodopa o algunos antiinflamatorios no esteroideos).

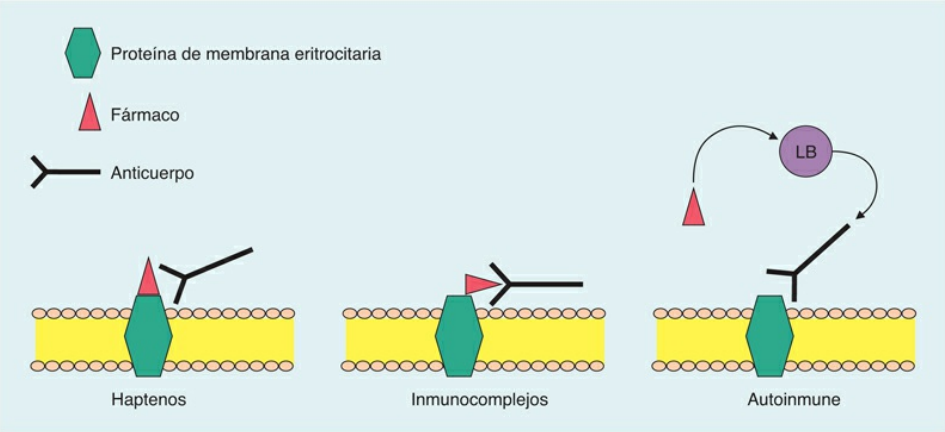


FIGURA E52-2 Mecanismos de la anemia hemolítica por fármacos.

Independientemente del mecanismo inicial, las anemias hemolíticas mediadas por agresión inmunológica suponen el depósito de inmunoglobulinas y/o complemento en la membrana. La «intensidad» de la activación del sistema del complemento (v. cap. 6) condiciona las manifestaciones. Así, la activación de la vía común condiciona la hemólisis intravascular por inserción de los complejos de ataque en la membrana. Si, por el contrario, las proteínas reguladoras detienen la activación en el fragmento C3b, los eritrocitos son opsonizados (es decir, reconocibles por los receptores del sistema mononuclear fagocítico). Las consecuencias de la opsonización pueden ser de dos tipos: *a)* la captación y destrucción directa, o *b)* la transformación en esferocitos al retirar los macrófagos fragmentos de membrana junto a las moléculas adheridas. Como hemos indicado previamente, los esferocitos son menos deformables y son destruidos.

Agresión no inmunológica.

Se incluyen en este apartado las anemias hemolíticas desencadenadas por agentes vivos, químicos o físicos. Los *agentes vivos* pueden ocasionar hemólisis por medio de dos mecanismos: la invasión directa (p. ej., *Plasmodium* spp.) o la liberación de toxinas (p. ej., en la sepsis por algunos microorganismos anaerobios). Entre los *agentes químicos* podemos citar la intoxicación por plomo, la hipofosfatemia y, en parte, la anemia renal, ya que los eritrocitos suspendidos en el medio interno patológico de los pacientes con insuficiencia renal son destruidos de forma precoz (v. cap. 49). Las anemias que resultan de la *agresión física* (mecánica) de los eritrocitos son de varios tipos: *a)* alteraciones de los grandes vasos, sobre todo prótesis valvulares mecánicas, que generan un flujo turbulento; *b)* hemoglobinuria de la marcha, que se debe al traumatismo repetido de los eritrocitos que atraviesan los vasos de la planta de los pies; *c)* alteraciones localizadas de la microcirculación, como el síndrome de Kasabach-Merritt, en el que los eritrocitos se destruyen en el interior de un hemangioma cavernoso, y *d)* síndromes trombóticos microangiopáticos (v. cap. 56), en los que la destrucción eritrocitaria aparece al intentar atravesar los pequeños vasos ocupados por una red de fibrina. Un dato característico de las anemias

hemolíticas por lesión mecánica es la presencia en el frotis sanguíneo de eritrocitos fragmentados (esquistocitos).

Un caso particular de agresión no inmunológica a eritrocitos normales es la captación y lisis precoz por las células del sistema mononuclear fagocítico cuando este es hiperactivo en las inflamaciones y en los tumores (anemia de las enfermedades crónicas), y en el bazo cuando está aumentado su volumen (anemia del hiperesplenismo; v. cap. 54).

Además de la clasificación patogénica de las anemias hemolíticas, es tradicional clasificarlas atendiendo a otros dos criterios: etiológico (congénitas y adquiridas) y fisiopatológico (intravasculares y extravasculares, dependiendo del lugar de destrucción de los eritrocitos). Como regla general, las anemias intracorpusculares son congénitas y la destrucción de los eritrocitos es extravascular. Por el contrario, la mayor parte de las extracorpusculares son adquiridas. Dentro de este último grupo, la destrucción es intravascular en las inmunológicas, en las que la activación del complemento es completa, así como en las desencadenadas por agentes vivos, químicos o físicos, mientras que la destrucción es extravascular en las inmunológicas sin activación completa del complemento y en el hiperesplenismo.

Consecuencias y manifestaciones

En este apartado indicaremos las manifestaciones comunes del síndrome anémico, así como los principales datos clínicos y biológicos diferenciales de los tipos fundamentales de anemia.

Características generales

Las manifestaciones del síndrome anémico derivan de tres mecanismos generales (fig. 52-5): la hipoxia tisular, la puesta en marcha de una respuesta compensadora (principalmente cardiovascular, facilitada porque la sangre es más fluida que en condiciones normales) y la propia disminución de la hemoglobina.

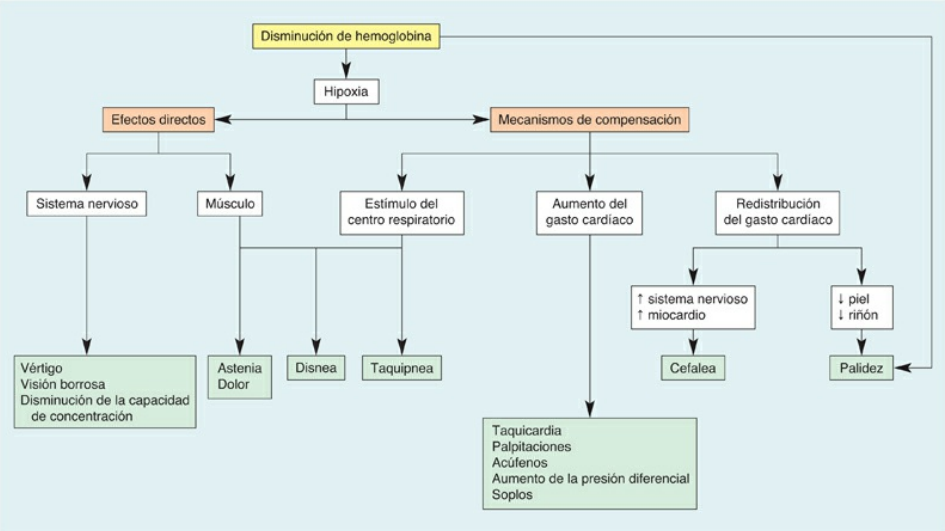


FIGURA 52-5 Fisiopatología general del síndrome anémico.

Las principales manifestaciones clínicas son:

- **Palidez de piel y mucosas.** Es atribuible a la disminución del pigmento hemático y a la vasoconstricción cutánea, ya que el gasto cardíaco se redistribuye, disminuyendo el aporte a la piel y al riñón (que en condiciones normales reciben más de la que precisan) y aumentando el aporte al miocardio y al sistema nervioso.

Hay que advertir que la palidez no es índice fiel de la anemia, porque la coloración de la piel depende de muchos factores, como su grosor, la cantidad de melanina y el desarrollo del plexo venoso subpapilar.

- **Manifestaciones circulatorias.** Dependen principalmente del aumento del gasto cardíaco con vasodilatación periférica (salvo en los territorios cutáneo y renal) y de la mayor fluidez de la sangre. De este modo, aparecen taquicardia, palpitaciones, acúfenos, aumento de la presión diferencial y soplos cardíacos de carácter funcional.
- **Manifestaciones neuromusculares.** La hipoxia del sistema nervioso central se expresa por síntomas deficitarios como sensación de mareo o vértigo, visión nublada y disminución de la capacidad de concentración. El aumento del flujo sanguíneo puede ocasionar cefalea de tipo vascular. La hipoxia muscular se expresa por cansancio precoz y dolor muscular.
- **Manifestaciones respiratorias.** Aparecen disnea y taquipnea como consecuencia de la acidosis láctica hipóxica, que obliga a aumentar la ventilación, y de la fatiga precoz de los músculos respiratorios.

Además del descenso de la cantidad de hemoglobina (que permite la definición de anemia), un dato de laboratorio común es el aumento de la eritropoyetina (con la excepción lógica de la anemia renal). Este aumento de

la eritropoyetina es el responsable (siempre que sea posible) de un aumento de la eritropoyesis.

Síndrome ferropénico

Las *manifestaciones clínicas* son las propias del síndrome anémico y las producidas por la disminución de hierro en otros tejidos (ferropenia tisular), que se indican en el capítulo 67.

Los *datos de laboratorio* característicos en la *sangre periférica* son la microcitosis (probablemente porque sus precursores se dividen más que los normales antes de eliminar el núcleo), la hipocromía (debido a la insuficiente síntesis de hemoglobina) y la anisocitosis (ya que, al ser un trastorno progresivo, coexisten en la sangre eritrocitos de diferente tamaño, que serán más pequeños cuanto más profunda sea la deficiencia del metal). Debido a la insuficiencia medular, el *índice de producción reticulocitaria* es inferior a 3. Es frecuente encontrar trombocitosis, probablemente por el estímulo de la eritropoyetina sobre los megacariocitos. En la *médula ósea* se observa una desaparición de los depósitos de hierro. La confirmación de una ferropenia requiere la medida de otras magnitudes biológicas, que indicaremos en el capítulo 67.

Síndrome megaloblástico

Entre las *manifestaciones clínicas* se incluyen las correspondientes al síndrome anémico, datos sugerentes de hemólisis, como ictericia (por la eritropoyesis ineficaz), y alteraciones de la mucosa de la cavidad oral, como la glositis de Hunter o la queilosis angular (ya que la deficiencia de vitamina B_{12} y/o ácido fólico también afecta a este tejido de recambio rápido). Además, en la deficiencia de vitamina B_{12} también se altera la síntesis de mielina, por lo que aparecen manifestaciones neurológicas, tanto corticales (demencia) como de vías largas (cordones posteriores y vía piramidal) (v. cap. 74).

Las anemias megaloblásticas presentan múltiples alteraciones en las *pruebas de laboratorio.* Así, en la sangre periférica se alteran las tres series, por lo que se demuestran anemia, leucopenia y trombopenia, ya que la alteración de la síntesis de ADN afecta a todos los precursores. La anemia es macrocítica (ya que existe una asincronía entre la maduración del núcleo, que está retrasada, y la del citoplasma, que procede normalmente), con mayor cantidad de hemoglobina por eritrocito y anisocítica (por razones similares a las expuestas en la anemia ferropénica). En este caso, el *índice de producción reticulocitaria* también es inferior a 3. En el frotis sanguíneo aparecen macroovalocitos y, característicamente, leucocitos con hipersegmentación nuclear. La *médula ósea* es rica en precursores grandes, con núcleo inmaduro y cromatina laxa (megaloblastos). Debido a la hemólisis intramedular, aparece un aumento de bilirrubina no conjugada y de lactato deshidrogenasa (LDH). La confirmación de la deficiencia vitamínica se realiza midiendo la concentración sérica de vitamina B_{12} y la concentración intraeritrocitaria de folatos. En ambos tipos

de deficiencia aumenta la concentración sérica de homocisteína (v. fig. 51-5).

Síndrome hemolítico

Los *datos clínicos* derivan del síndrome anémico y de la liberación de sus componentes. En todos los casos existe un aumento de producción de bilirrubina no conjugada, responsable de ictericia, litiasis biliar y pleocromía. En las formas intravasculares el dato clínico característico es la presencia de orinas rojas (por la hemoglobinuria), mientras que en la hemólisis extravascular aparece esplenomegalia (como resultado de la hiperplasia del sistema mononuclear fagocítico para destruir los eritrocitos anormales).

Las *pruebas de laboratorio* demuestran, en general, una anemia macrocítica (debido al incremento en las formas eritrocitarias jóvenes, que son de mayor tamaño que los eritrocitos envejecidos) y anisocítica (por la coexistencia de ambas formas). El *índice de producción reticulocitaria* es superior a 3. En el *frotis sanguíneo* es posible identificar alteraciones morfológicas que sugieren el mecanismo de producción. Así, por ejemplo, la microesferocitosis aparece en las anemias hemolíticas autoinmunes y en la forma hereditaria; la dianocitosis, en las talasemias; la drepanocitosis, en la hemoglobinopatía S; los cuerpos de Heinz, en la deficiencia de G6PD, y la esquistocitosis, en las anemias hemolíticas por agresión mecánica a los eritrocitos. En la *médula ósea* puede observarse una disminución de la relación mieloide/eritroide debido al incremento de esta última.

Las diferencias bioquímicas entre las hemólisis intra- y extravasculares han sido explicadas en el capítulo 51 y resumidas en la tabla 51-1.

La identificación exacta del mecanismo de hemólisis requiere del empleo de múltiples pruebas (electroforesis de hemoglobina o proteínas de la membrana, pruebas enzimáticas, estudios de biología molecular), cuya descripción supera los objetivos de este manual. Sin embargo, por su utilidad en la evaluación de los pacientes con anemia hemolítica, describiremos brevemente la *prueba de Coombs directa* (v. fig. e52-3). Esta técnica consiste en enfrentar a los eritrocitos del paciente con una solución de anticuerpos frente a la región Fc de las inmunoglobulinas o frente al C3b. Si los eritrocitos del paciente presentan en su membrana alguno de estos componentes, se producirá la aglutinación de aquellos (Coombs directa positiva). A pesar de la denominación similar, el procedimiento descrito no debe confundirse con la prueba de Coombs indirecta, que es una técnica inmunológica general empleada en la detección de cualquier tipo de anticuerpos.

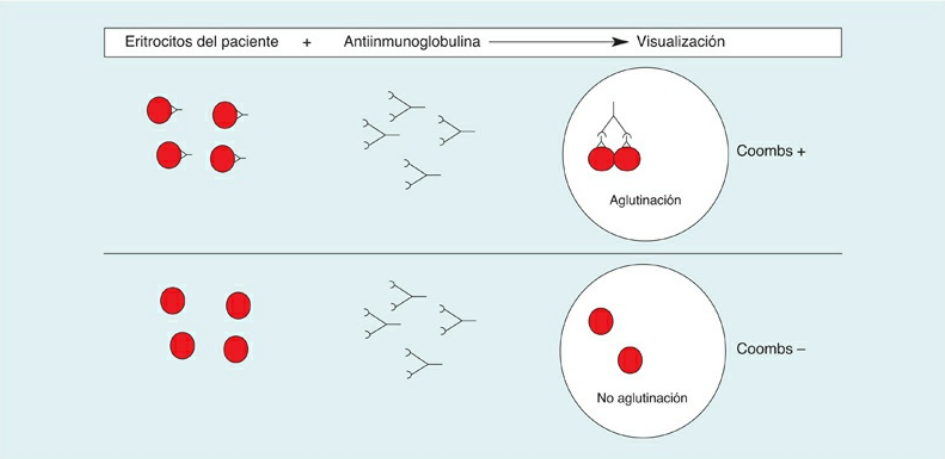


FIGURA E52-3 Prueba directa de Coombs.

En la tabla 52-2 se exponen las diferencias más significativas entre los principales tipos de anemia.

Tabla 52-2

Diferencias entre los principales tipos de anemia

	Aplásica	Ferropénica	Megaloblástica	Hemolítica
Volumen corpuscular medio	Normal	Disminuido	Elevado	Elevado
Amplitud de distribución eritrocitaria	Normal	Elevada	Elevada	Elevada
Índice de producción reticulocitaria	< 3	< 3	< 3	> 3
Otras series	Leucopenia Trombopenia	Trombocitosis	Leucopenia Trombopenia	Normales
Frotis	—	Hipocromía	Hipersegmentación de neutrófilos Macroovalocitos	Múltiples alteraciones
Médula ósea	Aplasia	Ausencia de depósitos de hierro	Megaloblastos	Descenso de la relación mieloide/eritroide

Síndrome policitémico

Habitualmente, se denomina *policitemia* o *poliglobulia* al aumento de la masa de eritrocitos (> 36 mL/kg en el hombre y > 32 mL/kg en la mujer). La definición mencionada plantea dos problemas diferentes. Por un lado, etimológicamente es más correcto referirse a esta situación con el término eritrocitosis (ya que los términos poliglobulia o policitemia solo indican un aumento de glóbulos o de células), aunque la tradición ha consolidado esta acepción. Por otro lado, la medida de la masa de eritrocitos es difícil en la práctica clínica (se requieren estudios isotópicos), por lo que se considera que existe este síndrome cuando el hematocrito supera el 55%. De forma similar a la anemia, valor que expresa una concentración, la *policitemia auténtica* se caracteriza por un volumen plasmático normal y, por lo tanto, el aumento del hematocrito depende del aumento de eritrocitos (v. fig. e52-4). Sin embargo, en la *seudopolicitemia* el aumento del hematocrito se debe a una disminución del volumen plasmático con cantidad eritrocitaria normal. Aparece seudopolicitemia en los cuadros de deshidratación (vómitos, diarrea, uso de diuréticos) y una situación denominada poliglobulia de estrés (síndrome de Gaisböck).

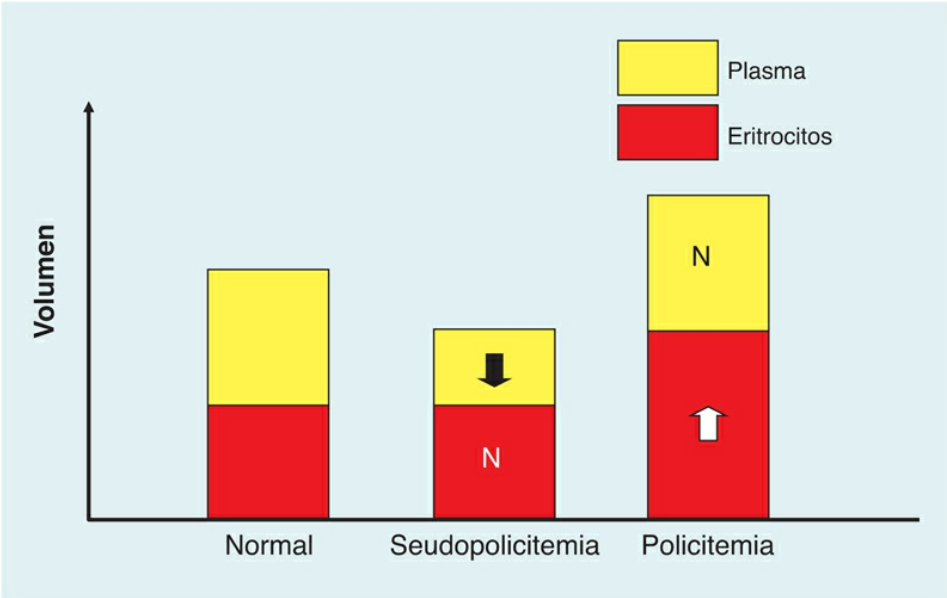


FIGURA E52-4 Relaciones entre volumen plasmático y volumen eritrocitario.

La policitemia de estrés es un síndrome de causa poco conocida que aparece en hombres fumadores, con obesidad moderada e hipertensión arterial.

Mecanismos y causas

Aunque, teóricamente, la policitemia podría ser consecuencia de un aumento de la producción o de una disminución de la lisis de eritrocitos, como esta última circunstancia no es posible, ya que los eritrocitos no pueden vivir más de 120 días, siempre obedece a una hiperactividad eritropoyética.

El incremento en la eritropoyesis puede deberse a dos mecanismos principales (fig. 52-6).

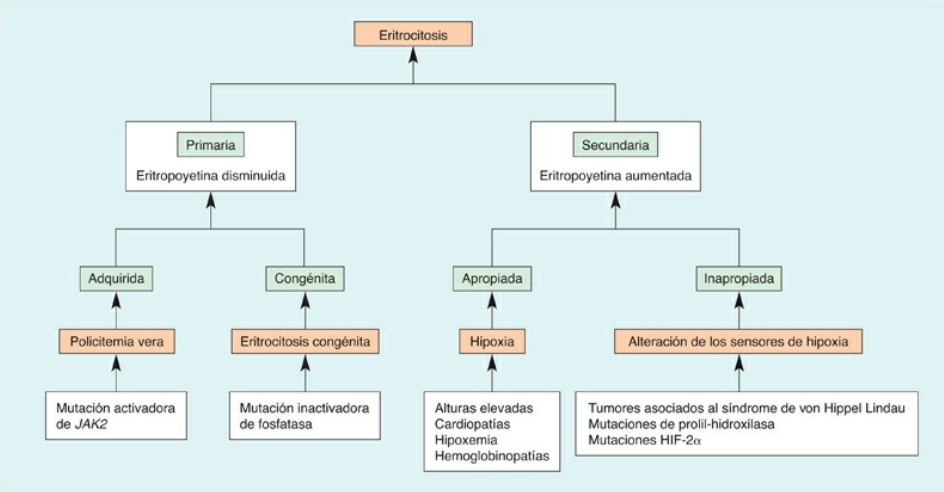


FIGURA 52-6 Patogenia de la eritrocitosis.

Aumento de la producción de estimulantes

Esta situación tiene lugar cuando se incrementa el estimulante fisiológico de la eritropoyesis, es decir, la eritropoyetina, o cuando existe un exceso de estimulantes inespecíficos de este proceso (p. ej., glucocorticoides en el síndrome de Cushing o andrógenos en algunos tumores). Por otro lado, la hiperproducción de eritropoyetina puede ser apropiada (en respuesta a la hipoxia) o inapropiada (producción autónoma de eritropoyetina).

Aumento de eritropoyetina apropiado

Aparece en circunstancias de hipoxia debidas a: *a)* hipoxemia (p. ej., en los residentes en elevadas alturas, en la insuficiencia respiratoria y en las cardiopatías congénitas con cortocircuito derecha-izquierda); *b)* alteraciones del transporte del oxígeno por la hemoglobina, como la metahemoglobinemia o la intoxicación crónica por monóxido de carbono (en fumadores), y *c)* algunas hemoglobinopatías (p. ej., hemoglobina Chesapeake) que tienen una afinidad excesiva por el oxígeno, lo que dificulta su liberación a los tejidos.

Aumento de eritropoyetina inapropiado

Tiene lugar en procesos que alteran la degradación normal del factor de transcripción inducible por hipoxia (HIF-1, *hypoxia-inducible transcription factor 1*). Los más frecuentes son los asociados con la mutación del gen de la

proteína de von Hippel Lindau (VHL), que promueve la ubiquitinación y destrucción de la proteína HIF-1α hidroxilada, y, con menor frecuencia, con el gen de la prolil-hidroxilasa (v. fig. e52-5).

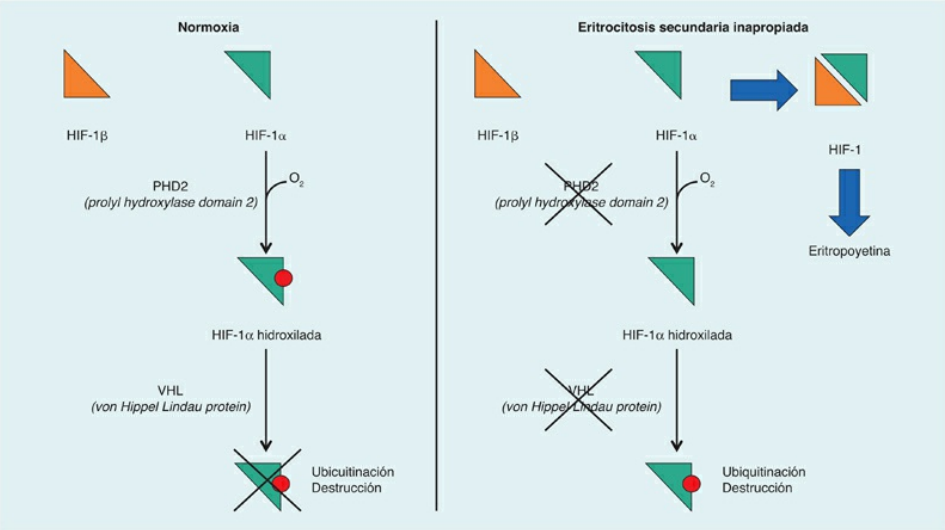


FIGURA E52-5 Mecanismos de la eritrocitosis secundaria inapropiada.

La mutación VHL puede manifestarse de forma aislada como eritrocitosis o asociada a varios tipos de tumores (hemangioblastoma cerebeloso, carcinoma renal o tumores suprarrenales).

Proliferación autónoma del tejido eritropoyético

Tiene lugar en la policitemia vera, por mutación del gen *JAK2*, ya estudiada dentro de los síndromes mieloproliferativos (v. cap. 51). Lógicamente, en esta situación la eritropoyetina está disminuida al aumentar la masa eritrocitaria y la concentración tisular de oxígeno.

También se ha descrito una forma congénita en la que existe una mutación de la fosfatasa asociada al receptor de la eritropoyetina que inhibe la transmisión de señales proliferativas (v. fig. e52-6).

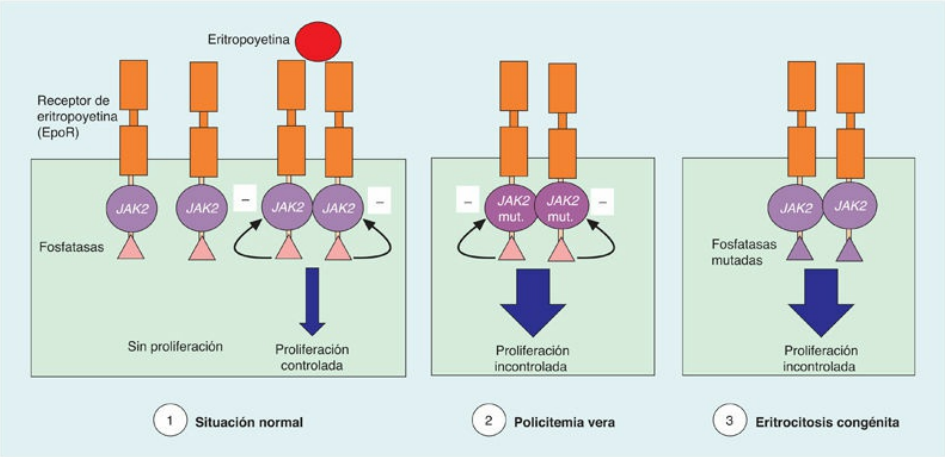


FIGURA E52-6 Mecanismos de la eritrocitosis primaria.

Consecuencias y manifestaciones

Las consecuencias de la policitemia que explican las manifestaciones son las que se exponen a continuación.

Modificaciones del color de la sangre, la piel y las mucosas

La sangre es de color rojo oscuro por dos razones: la elevación de la cantidad total de hemoglobina y el aumento de la concentración de hemoglobina reducida (la circulación es lenta y da tiempo a que se desature de oxígeno). La intensa repleción de los vasos y el color de la sangre justifican el aspecto (eritrocianótico) de la piel y de las mucosas de los pacientes.

Hipervolemia

El aumento del volumen sanguíneo da lugar a una dilatación de los vasos de todos los territorios. Como consecuencia, pueden observarse una dilatación visible de las venas superficiales, datos de congestión del sistema nervioso central (cefalea, somnolencia, oleadas de calor, vértigos) y alteraciones de la visión (escotomas, disminución de la agudeza visual) por plétora de los vasos retinianos.

Hiperviscosidad sanguínea

La viscosidad de la sangre, que dificulta su movilización, junto con la hipervolemia, que aumenta la precarga y el gasto cardíaco, sobrecarga el corazón y puede conducir a que sea insuficiente.

Alteraciones de la hemostasia

Pueden ser tanto hemorragias como trombosis, e incluso combinarse ambas en el mismo paciente. Los mecanismos de la diátesis hemorrágica son varios: *a)* la distensión y la rotura de la pared vascular; *b)* la deficiencia relativa de factores de la coagulación por la disminución del volumen plasmático con

respecto a la masa celular, y *c)* en la policitemia vera, un trastorno funcional de las plaquetas. La trombosis se relaciona con el aumento de la viscosidad sanguínea y el enlentecimiento de la circulación.

Aumento de la masa de eritroblastos

El incremento en el recambio celular da lugar a la liberación de purinas, que son degradadas a ácido úrico y, por ello, puede aumentar la uricemia.

Autoevaluación

Preguntas

1. La infección por eritrovirus B_{19} ocasiona:
    a) Insuficiencia medular global
    b) Eritroblastopenia pura
    c) Anemia hemolítica
    d) Anemia megaloblástica
    e) Anemia ferropénica
2. El mecanismo principal de la anemia de trastornos crónicos es:
    a) Pérdida de sangre por las mucosas
    b) Disminución de la hemólisis
    c) Aumento de expresión de ferroportina
    d) Aumento de producción de hepcidina
    e) Disminución de eritropoyetina
3. La disminución de síntesis de cadenas de globina es el mecanismo común de:
    a) Anemia ferropénica
    b) Anemia sideroblástica
    c) Talasemia
    d) Anemia megaloblástica
    e) Ninguna de las anteriores
4. No esperaría encontrar microcitosis hereditaria en la deficiencia de:
    a) Anquirina
    b) Banda 3
    c) Proteína 4.1
    d) Proteína 4.2
    e) Ninguna de las anteriores
5. En las anemias hemolíticas por autoanticuerpos:
    a) Aparecen esquistocitos en el frotis
    b) Aparecen dianocitos en el frotis
    c) Aparecen cuerpos de Heinz en el frotis
    d) Aparecen microesferocitos
    e) No se altera el frotis
6. El síndrome de Kasabach-Merritt es causa de anemia hemolítica:
    a) Intracorpuscular

b) Inmunológica
c) Química
d) Infecciosa
e) Mecánica

7. Esperaría encontrar un índice de producción reticulocitaria (IPR) mayor de 3 en:
   a) Anemia aplásica
   b) Anemia ferropénica
   c) Anemia hemolítica
   d) Anemia megaloblástica
   e) Ninguna de las anteriores
8. La queilosis angular es característica de:
   a) Anemia aplásica
   b) Anemia ferropénica
   c) Anemia hemolítica
   d) Anemia megaloblástica
   e) Ninguna de las anteriores
9. La alteración genética de la fosfatasa acoplada al receptor de la eritropoyetina da lugar a:
   a) Hemólisis
   b) Aplasia global
   c) Eritroblastopenia
   d) Síndrome mieloproliferativo
   e) Ninguno de los anteriores
10. Son manifestaciones del síndrome policitémico todas las siguientes, excepto:
    a) Hipouricemia
    b) Aumento de la viscosidad sanguínea
    c) Alteraciones de la hemostasia
    d) Hipervolemia
    e) Aspecto eritrocianótico de piel y mucosas

Respuestas

1. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: la eritropoyesis puede ser insuficiente debido al fallo de los progenitores o porque el proceso de maduración-proliferación de los precursores de los eritrocitos sea anormal. El fallo de los progenitores puede ser cuantitativo, cualitativo o por ausencia de estimulantes. A partir de la localización de la lesión, se distinguen los trastornos cuantitativos globales (insuficiencia medular global) y las formas en las que solo está afectada la serie roja (eritroblastopenias). En la eritroblastopenia (aplasia pura de la serie roja), únicamente se altera la producción de eritrocitos, siendo normales la

leucopoyesis y la trombopoyesis. Este síndrome puede aparecer de forma congénita (p. ej., síndrome de Diamond-Blackfan asociado a alteraciones esqueléticas, craneofaciales o cardíacas), adquirida (por virus [eritrovirus B_{19}] o mediado por fenómenos inmunológicos [asociado a timoma o aislado]).

2. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: la anemia de los procesos crónicos es una situación muy frecuente en la práctica clínica asociada a inflamación crónica o a neoplasias. Aunque en su patogenia intervienen múltiples factores (p. ej., resistencia a la acción de la eritropoyetina por los progenitores eritroides), el factor fundamental es el aumento de la producción de hepcidina como consecuencia del aumento de citocinas (en concreto, IL-6). El aumento de hepcidina inhibe la absorción intestinal de hierro y la liberación de este metal por las células del sistema mononuclear fagocítico.

3. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: la eritropoyesis insuficiente aparece en las anemias ferropénicas, la anemia de los trastornos crónicos, las talasemias y las anemias sideroblásticas. Las talasemias son defectos hereditarios de la síntesis de las cadenas de globina; se denominan α- o β-talasemias dependiendo de la cadena sintetizada de manera deficiente.

4. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: son ejemplos de anemias hemolíticas por anormalidad de la membrana la microesferocitosis hereditaria (en la que se altera el sistema «vertical» formado por anquirina, banda 3 y proteína 4.2) y la eliptocitosis hereditaria; en ambas existe una deficiencia en los componentes del citoesqueleto (espectrina, proteína 4.1).

5. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: independientemente del mecanismo inicial, las anemias hemolíticas mediadas por agresión inmunológica suponen el depósito de inmunoglobulinas y/o complemento en la membrana. La activación de la vía común condiciona la hemólisis intravascular por inserción de los complejos de ataque en la membrana. Si, por el contrario, las proteínas reguladoras detienen la activación en el fragmento C3b, los eritrocitos son opsonizados (es decir, reconocibles por los receptores del sistema mononuclear fagocítico). Las consecuencias de la opsonización

pueden ser de dos tipos: la captación y destrucción directa o la transformación en esferocitos al retirar los macrófagos fragmentos de membrana junto a las moléculas adheridas. Los esferocitos son menos deformables y son destruidos.

6. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: las anemias que resultan de la agresión física (mecánica) de los eritrocitos son de varios tipos: 1) las alteraciones de los grandes vasos, sobre todo, prótesis valvulares mecánicas, que generan un flujo turbulento; 2) la hemoglobinuria de la marcha que se debe al traumatismo repetido de los eritrocitos que atraviesan los vasos de la planta de los pies; 3) las alteraciones localizadas de la microcirculación, como el síndrome de Kasabach-Merritt, en el que los eritrocitos se destruyen en el interior de un hemangioma cavernoso, y 4) los síndromes trombóticos microangiopáticos.

7. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: un IPR superior a 3 indica una anemia regenerativa. Los dos tipos de anemias regenerativas son las hemorrágicas y las hemolíticas.

8. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: entre las manifestaciones clínicas de las anemias megaloblásticas, se incluyen las correspondientes al síndrome anémico, datos sugerentes de hemólisis, como ictericia (por la eritropoyesis ineficaz), y alteraciones de la mucosa digestiva, como la glositis de Hunter o la queilosis angular (ya que la deficiencia de vitamina B_{12} y/o ácido fólico también afecta a este tejido de recambio rápido). Además, en la deficiencia de vitamina B_{12} también se altera la síntesis de mielina, por lo que aparecen manifestaciones neurológicas.

9. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: aparece proliferación autónoma del tejido eritropoyético (independiente de la eritropoyetina) en la policitemia vera, por mutación del gen *JAK2,* ya estudiada dentro de los síndromes mieloproliferativos. También se ha descrito una forma congénita en la que existe una mutación de la fosfatasa asociada al receptor de la eritropoyetina que inhibe la transmisión de señales proliferativas.

10. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: todas las manifestaciones mencionadas son frecuentes, excepto la hipouricemia. De hecho, el incremento en el recambio celular da lugar a la liberación de purinas, que son degradadas a ácido úrico y, por ello, puede aumentar la uricemia.

CAPÍTULO 53

Fisiopatología general de los leucocitos. Síndrome leucémico

Una vez finalizado el estudio de la serie roja, iniciaremos en este capítulo la descripción de las alteraciones de la serie blanca. Específicamente, estudiaremos las alteraciones cuantitativas y cualitativas de los fagocitos (leucocitos polimorfonucleares neutrófilos y monocitos), de los eosinófilos y de los basófilos. En el capítulo 54 se completará el estudio de la serie blanca con la fisiopatología de los linfocitos. Además, incluiremos en este capítulo las características generales de las leucemias, que pueden derivar tanto de la serie mieloide como de la serie linfoide.

Recuerdo estructural y funcional de los leucocitos

Los leucocitos son células sanguíneas incoloras (por ello se las denomina blancas) y nucleadas. Desde un punto de vista morfológico, se clasifican en dos tipos: granulocitos (o leucocitos polimorfonucleares) y células mononucleares. La denominación de granulocitos hace referencia a la presencia de gránulos específicos en su citoplasma, y se subclasifican atendiendo a sus características cromáticas en neutrófilos, eosinófilos y basófilos. También se denominan polimorfonucleares porque el núcleo está segmentado. Las células mononucleares son los monocitos y los linfocitos. Desde un punto de vista funcional, tanto los polimorfonucleares neutrófilos como los monocitos son capaces de englobar y destruir antígenos, por lo que reciben el nombre de fagocitos. En los siguientes apartados recordaremos las características más importantes de estos tipos celulares, con excepción de los linfocitos (v. cap. 54).

Leucocitos polimorfonucleares neutrófilos («neutrófilos»)

Origen y distribución

Los neutrófilos y las células de las que derivan se organizan en cuatro compartimentos biológicos (fig. 53-1): *medular,* en el que tienen lugar la producción y la diferenciación celular de esta estirpe; *sanguíneo marginal* (pool *marginal*), formado por neutrófilos adheridos al endotelio; *sanguíneo circulante* (pool *circulante*), constituido por las células móviles en el torrente sanguíneo, y *tisular extravascular,* de tamaño variable. Aproximadamente el 90% de las células de este sistema se encuentran en el compartimento medular y un 10% en la sangre, siendo difícil cuantificar las células presentes en los tejidos. En condiciones normales, la mitad de los neutrófilos sanguíneos se encuentra en la zona marginal y la otra mitad está circulando.

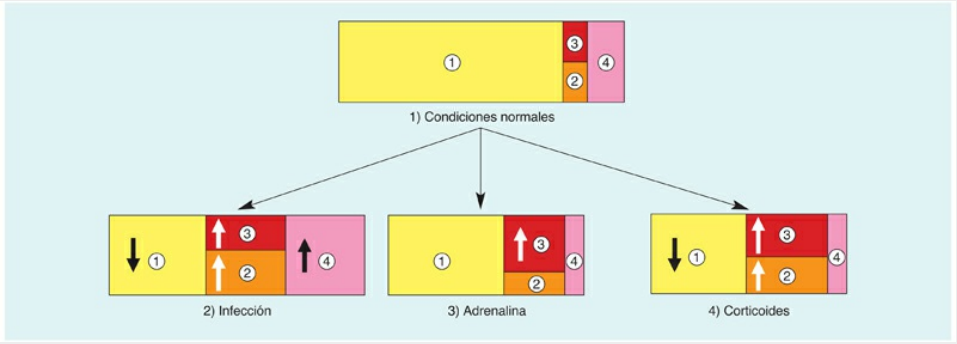


FIGURA 53-1 Compartimentos de la serie neutrofílica. *1,* medular; *2,* marginal; *3,* circulante; *4,* tisular.

El *compartimento medular* de los neutrófilos está formado por varios progenitores y precursores (fig. 53-2). Los progenitores de la serie mieloide y los factores implicados en la diferenciación han sido indicados en el capítulo 51. Los cinco tipos de precursores mieloides (mieloblasto, promielocito, mielocito, metamielocito y cayado) antes de que aparezcan los neutrófilos (segmentados) se diferencian morfológicamente por varios datos: el tamaño relativo, el tipo de cromatina, la presencia de nucléolos, el número de gránulos y las características tintoriales del citoplasma. Así, a medida que la célula es más diferenciada, disminuye su tamaño, la cromatina se condensa, desaparecen los nucléolos, aumenta el número de gránulos y se atenúa la basofilia citoplásmica. Los mieloblastos, los promielocitos y los mielocitos son células con capacidad de división; los metamielocitos, los cayados y los segmentados son células no proliferativas que sufren diferenciación.

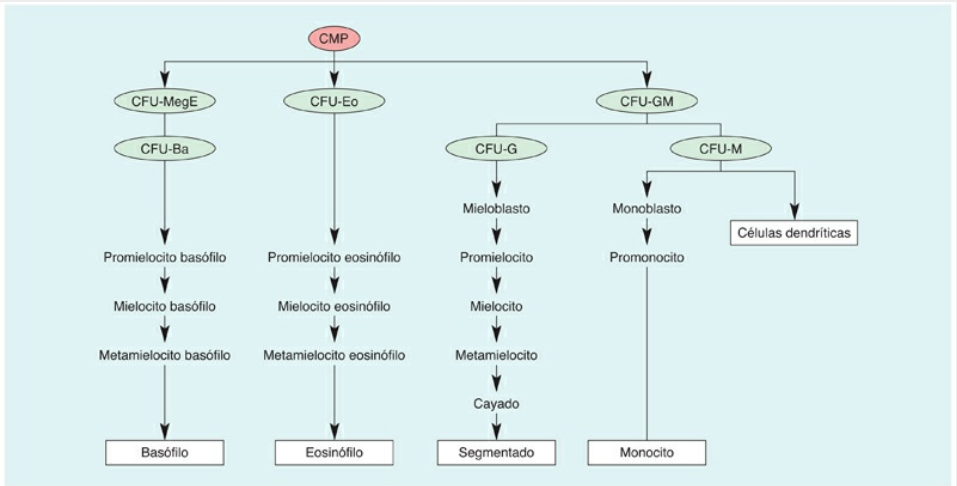


FIGURA 53-2 Progenitores y precursores de la serie blanca.

El equilibrio entre los cuatro compartimentos se altera por diferentes circunstancias (v. fig. 53-1). Así, durante la infección se produce una maduración acelerada de la serie mieloide y aparecen células inmaduras (cayados y, ocasionalmente, metamielocitos en sangre periférica). Además, se incrementa el paso de neutrófilos a los tejidos. También el uso agudo de

corticoides acelera el paso de precursores a sangre periférica. La adrenalina, por el contrario, altera la relación de los neutrófilos sanguíneos (aumentando el *pool* circulante y disminuyendo el *pool* marginal) sin modificar los otros compartimentos.

Estructura

Los neutrófilos maduros tienen un tamaño uniforme (13 μm de diámetro) con un núcleo segmentado (tres o cuatro fragmentos), así como varios tipos de gránulos y vesículas. En la membrana plasmática presentan un gran número de moléculas esenciales para el desarrollo de sus funciones.

Los tres tipos principales de gránulos son los azurófilos, los específicos y los de gelatinasa. El marcador característico de los *gránulos azurófilos* es la mieloperoxidasa, una enzima importante en la defensa frente a la infección (v. más adelante). Además, poseen un gran número de hidrolasas ácidas y otras moléculas con actividad antiinfecciosa (p. ej., defensinas). El marcador característico de los *gránulos específicos* es la lactoferrina (v. cap. 6), aunque también contienen haptocorrinas, enzimas relacionadas con la generación de radicales libres de oxígeno y otras moléculas. Los *gránulos de gelatinasa* contienen esta enzima con capacidad colagenolítica.

En la membrana plasmática de los neutrófilos, se encuentra un gran número de moléculas. A modo de ejemplo, presentan receptores para varios tipos de citocinas y quimiocinas (p. ej., IL-8), receptores para otras sustancias quimioatractantes (p. ej., C3a, factor activador de las plaquetas [PAF]) y varios tipos de moléculas de adhesión. La función general de las moléculas de adhesión ya ha sido mencionada en el capítulo 10. Las principales moléculas de adhesión pertenecen a tres familias: selectinas (familia CD62), integrinas y otras moléculas de la superfamilia de las inmunoglobulinas (tabla 53-1). La familia de las *selectinas* está formada por tres moléculas, dos de ellas expresadas en el endotelio (CD62E, o endotelial, y CD62P, o plaquetaria, expresada en el endotelio activado) y una de ellas presente en los leucocitos (CD62L). Las selectinas se unen a los residuos glucídicos presentes en el otro componente del complejo leucocito-endotelio. Así, las selectinas endoteliales se unen a residuos de ácido siálico del grupo Lewis presentes en los leucocitos, y la selectina leucocitaria se une a glucoproteínas endoteliales (GlyCAM y CD34). El grupo de las *integrinas* está compuesto por múltiples moléculas heterodiméricas (cadenas α y β). Las integrinas se agrupan en familias que comparten la cadena β y difieren en la cadena α. De este modo, la familia β_1 está formada por las moléculas de antígeno de activación muy tardía (VLA, *very late activation antigen*), implicadas en la adhesión intercelular y en la unión de leucocitos al tejido conjuntivo. La familia β_2 está formada por tres miembros: CD11a/CD18 (también denominado LFA-1), cuya función es la adhesión intercelular, CD11b/CD18 y CD11c/CD18 (que corresponden a los receptores para el complemento de tipo 3 y 4), cuyas

funciones ya han sido descritas en el capítulo 10. Otras familias de integrinas son la β_3, relacionada con la adhesión plaquetaria, y la familia β_7, implicada en la recirculación linfocitaria. Además, existen otras moléculas de adhesión, pertenecientes a la superfamilia de las inmunoglobulinas: molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1, *intercellular adhesion molecule 1*), ligando de CD11a/CD18, y molécula de adhesión vascular (VCAM, *vascular cell adhesion molecule*), ligando de VLA-4.

Tabla 53-1

Principales moléculas de adhesión

Grupo	Familia	Moléculas	Expresión y función	Ligando
Selectinas	—	CD62E	Expresada en el endotelio activado Adhesión débil a los leucocitos	Sialil-Lewis leucocitario
		CD62P	Expresada en el endotelio activado Adhesión débil a los leucocitos	
		CD62L	Expresada en los leucocitos Adhesión débil al endotelio	GlyCAM y CD34 endoteliales
Integrinas	Familia β_1 (VLA)	VLA-1, 2, 3, 4, 5, 6	Expresión en los leucocitos Unión a la matriz extracelular Unión intercelular (VLA-4)	VCAM-1
	Familia β_2 (Leu-CAM)	LFA-1 (CD11a/CD18)	Expresión en los leucocitos Unión intercelular	ICAM endotelial
		CR-3 (CD11b/CD18)	Expresión en los leucocitos Receptor para el complemento	—
		CR-4 (CD11c/CD18)	Expresión en leucocitos Receptor para el complemento	—
Otras adhesinas		ICAM-1	Expresión en el endotelio Unión intercelular	CD11a/CD18
		VCAM	Expresión en el endotelio Unión intercelular	VLA-4 endotelial

Véase el significado de las abreviaturas en el texto.

Función

La función principal de los neutrófilos es la destrucción de los antígenos extraños, sobre todo microorganismos. Para ello, en respuesta a la agresión, los neutrófilos circulantes se adhieren en un primer momento al endotelio (v. fig. 10-4) y, a continuación, se dirigen al foco inflamatorio por acción de las sustancias quimioatractantes. La fagocitosis puede ser directa o facilitada por la presencia de sustancias opsonizantes (complemento o inmunoglobulinas). Los agentes extraños son incluidos en la vacuola de fagocitosis, donde se produce su destrucción por dos tipos de mecanismos: dependientes de oxígeno e independientes de oxígeno. Los mecanismos del primer tipo dependen de la generación de radicales libres en la vacuola de fagocitosis (fig. 53-3). Inicialmente se sintetiza radical superóxido por el complejo enzimático de la NADPH oxidasa. En esta reacción es esencial la presencia de NADPH, que en mamíferos solo puede obtenerse a través de la vía de la glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6PD). Este radical libre ejerce sus acciones destructivas y es transformado por la enzima superóxido dismutasa en peróxido de hidrógeno (H_2O_2). Este puede ejercer sus efectos de dos formas: a través del sistema de Klebanoff (que requiere haluros y mieloperoxidasa) o por la generación de radical hidroxilo a través de las reacciones de Haber-Weiss y de Fenton (que emplean hierro como catalizador). Por su parte, los sistemas independientes de oxígeno incluyen las hidrolasas ácidas, la lisozima, proteínas catiónicas y defensinas aportadas por los gránulos.

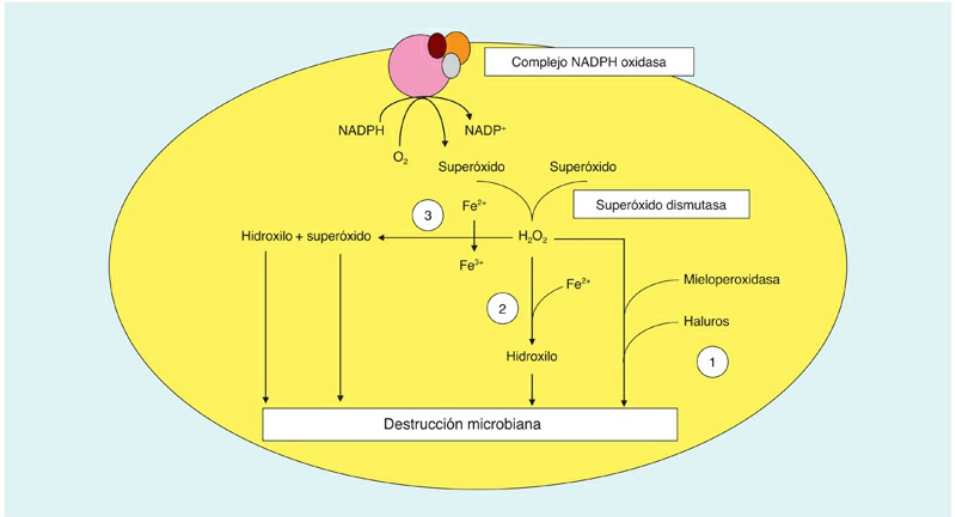


FIGURA 53-3 Sistemas de destrucción dependientes de oxígeno en la vacuola de fagocitosis. *1,* sistema de Klebanoff; *2,* reacción de Haber-Weiss; *3,* reacción de Fenton.

Leucocitos polimorfonucleares eosinófilos

(«eosinófilos»)

Origen y distribución

Los eosinófilos proceden de una célula germinal monovalente específica (CFU-Eo), de la que surge una serie semejante a la generadora de neutrófilos (v. fig. 53-2). Los precursores son identificables en las extensiones de médula desde la etapa de promielocito eosinófilo. Además de IL-3 y del factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), un factor muy importante de la diferenciación eosinofílica es la IL-5.

Estructura

Los eosinófilos maduros tienen un tamaño de 8 μm y presentan varios datos que los diferencian de los neutrófilos: un núcleo bilobulado («en forma de gafas») y la presencia de cuatro tipos de gránulos (primarios, secundarios, pequeños y cuerpos lipídicos). Los *gránulos primarios* contienen lisofosfolipasa y son los responsables de la formación de cristales de Charcot-Leyden visibles en muestras biológicas (esputo, heces) de pacientes con eosinofilia. Los gránulos *secundarios* o específicos son los responsables de la tinción con colorantes básicos (eosina) y contienen un núcleo cristalino, formado por la proteína básica principal (MBP, *major basic protein*) y una matriz en la que se localizan la proteína catiónica del eosinófilo (ECP, *eosinophil cationic protein*), la neurotoxina derivada del eosinófilo (EDN, *eosinophil-derived neurotoxin*) y la peroxidasa eosinofílica (Epo, *eosinophil peroxidase*). Los gránulos pequeños contienen dos enzimas (arilsulfatasa y fosfatasa ácida) y los cuerpos lipídicos contienen varias enzimas relacionadas con la síntesis de biolípidos.

En la membrana plasmática existen múltiples tipos de receptores; por ejemplo, para citocinas, quimiocinas reclutadoras de eosinófilos (p. ej., eotaxina, RANTES *[regulated on activation normal T expressed and secreted]*, IL-16), otros quimiorreceptores (PAF, C3a, leucotrieno B_4), selectinas, integrinas, etc. Específicamente debemos destacar la presencia de receptores para la fracción Fc de la inmunoglobulina E (IgE).

Función

El papel fisiológico de los eosinófilos es la defensa frente a las formas adultas de helmintos. Para ello inicialmente se generan IgE específicas frente a estos patógenos que permiten la unión de los eosinófilos. En este contexto se produce la liberación de las proteínas de los gránulos, que tienen una potente capacidad tóxica sobre los parásitos.

Leucocitos polimorfonucleares basófilos («basófilos»)

Origen y distribución

Los basófilos proceden de una célula germinal monovalente específica (CFU-Ba), de la que surge una serie de precursores semejante a la generadora de neutrófilos, y el primer elemento identificable es el mielocito (v. fig. 53-2). En la diferenciación de esta serie intervienen citocinas Th2 (IL-4, IL-9) e IL-10.

Los mastocitos o células cebadas son muy similares morfológica y funcionalmente a los basófilos (v. cap. 13), aunque no derivan de estos, sino directamente de células progenitoras de la médula ósea. Los mastocitos humanos se clasifican en dos tipos: MC_T (que solo poseen triptasa y se localizan en el pulmón y la lámina propia del intestino) y MC_{CT} (que poseen triptasa y quimasa, situados en la piel y la submucosa intestinal).

Estructura

Es muy similar a la de los mastocitos, cuyos gránulos han sido descritos en el capítulo 13.

Función

No se conoce bien su función fisiológica; participan en las reacciones de hipersensibilidad de tipo I.

Monocitos y macrófagos (sistema mononuclear fagocítico)

Se denomina sistema mononuclear fagocítico al conjunto de células caracterizadas por un origen común en la médula ósea, con capacidad de ingerir sustancias (fagocitosis) y con un núcleo sin segmentaciones. Estas características distinguen a estas células de los linfocitos y de los leucocitos polimorfonucleares. Otro dato característico de las células de esta estirpe es su capacidad de adherirse al vidrio, lo que permite su separación del resto de las células sanguíneas.

Origen y distribución

Las células del sistema mononuclear fagocítico se organizan en tres compartimentos.

Compartimento central. Está localizado en la médula ósea e incluye como progenitores las unidades formadoras de colonias de granulocitos y macrófagos (CFU-GM) y las unidades formadoras de colonias monocíticas (CFU-M) (v. fig. e53-1). El principal factor específico de la serie es el factor estimulador de colonias de monocitos (M-CSF). Los precursores medulares del sistema mononuclear fagocítico son el monoblasto y el promonocito. Los promonocitos, mediante división y maduración, dan lugar a monocitos que abandonan la médula ósea y acceden a la sangre circulante.

Compartimento circulante. Está constituido por los monocitos, que son células de núcleo arriñonado y citoplasma más abundante que los linfocitos. Cuando los monocitos abandonan el torrente circulatorio y atraviesan el endotelio capilar, se denominan macrófagos. Por ello, el sistema mononuclear fagocítico se denomina en algunos textos sistema monocito-macrófago. Debemos insistir en este punto, pues, aunque se trate de la misma célula, la nomenclatura de estas células es diferente según se encuentren en la sangre o en el tejido. En otros términos, no existen monocitos en los tejidos ni macrófagos en la sangre.

Compartimento tisular o periférico. Por convención, todas las células del sistema mononuclear fagocítico que se encuentran en los tejidos se denominan macrófagos. No obstante, algunas células sufren profundas modificaciones morfológicas y funcionales en los diferentes tejidos, por lo que su nomenclatura es muy variada (v. fig. e53-1). Debemos recalcar que el término «histiocito», utilizado a menudo como sinónimo de «macrófago», solo debe aplicarse a los macrófagos del tejido conjuntivo.

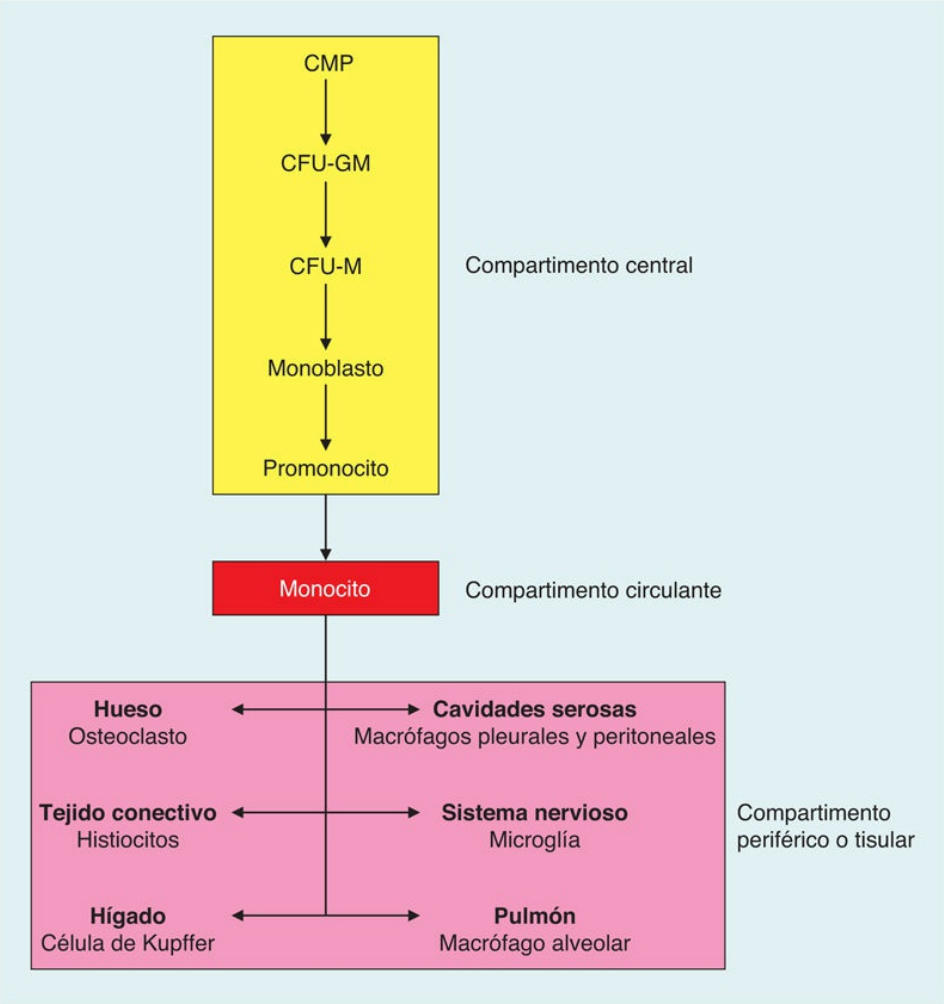


FIGURA E53-1 Células del sistema mononuclear fagocítico.

Estructura

Los monocitos presentan un núcleo arriñonado y gránulos similares a los de los neutrófilos. En cada tejido, y por influencia de los factores locales, se modifican su morfología y sus funciones.

Función

Las células del sistema mononuclear fagocítico realizan las actividades de los neutrófilos y, además, participan en otros sistemas. Así, por ejemplo, intervienen en la respuesta inmune procesando y presentando antígenos (v. cap. 12), sintetizan citocinas proinflamatorias y otros componentes de la respuesta inflamatoria (v. cap. 11), participan en la hemostasia (v. cap. 55) y catabolizan diversos productos, como la hemoglobina. Desde hace años se ha documentado la «polarización» de los macrófagos a dos fenotipos M1/M2, de los cuales los M1 corresponden a células proinflamatorias y fagocíticas y los M2 a células reparadoras y antihelmínticas.

Exploración

La exploración de laboratorio de los leucocitos incluye la determinación de su número (estudios cuantitativos) y de las capacidades funcionales de las células.

Estudios cuantitativos

El principal estudio cuantitativo es el hemograma completo, en el que se incluyen el número total de leucocitos, el recuento diferencial por métodos automáticos y el número total de cada tipo (que se calcula multiplicando el total por el porcentaje). En condiciones normales, el número total de leucocitos oscila entre 4.000 y 11.000/μL y el recuento diferencial es el siguiente: neutrófilos (50-60%), linfocitos (20-50%), monocitos (3-7%), eosinófilos (0-4%) y basófilos (0-1%).

La visualización de un frotis teñido con Giemsa siempre es útil, pero especialmente en presencia de alteraciones numéricas, ya que puede poner de manifiesto algunas anomalías. Las más interesantes son las granulaciones tóxicas, las vacuolas y los cuerpos de Döhle que aparecen de forma aislada o combinada en las infecciones graves. Las granulaciones tóxicas corresponden a *gránulos azurófilos* inmaduros, las *vacuolas* a áreas de pinocitosis y los *cuerpos de Döhle* a fragmentos de retículo endoplásmico rico en ribosomas.

Estudios cualitativos o funcionales

Los estudios funcionales de los fagocitos (neutrófilos y monocitos) requieren inicialmente su separación del resto de los componentes sanguíneos. El método más utilizado es la separación en gradientes de densidad (p. ej., Ficoll-Hypaque) (v. fig. e53-2). Una vez aisladas las células, puede realizarse el estudio de funciones específicas. De cualquier forma, muchos de los estudios funcionales han sido sustituidos por estudios genéticos.

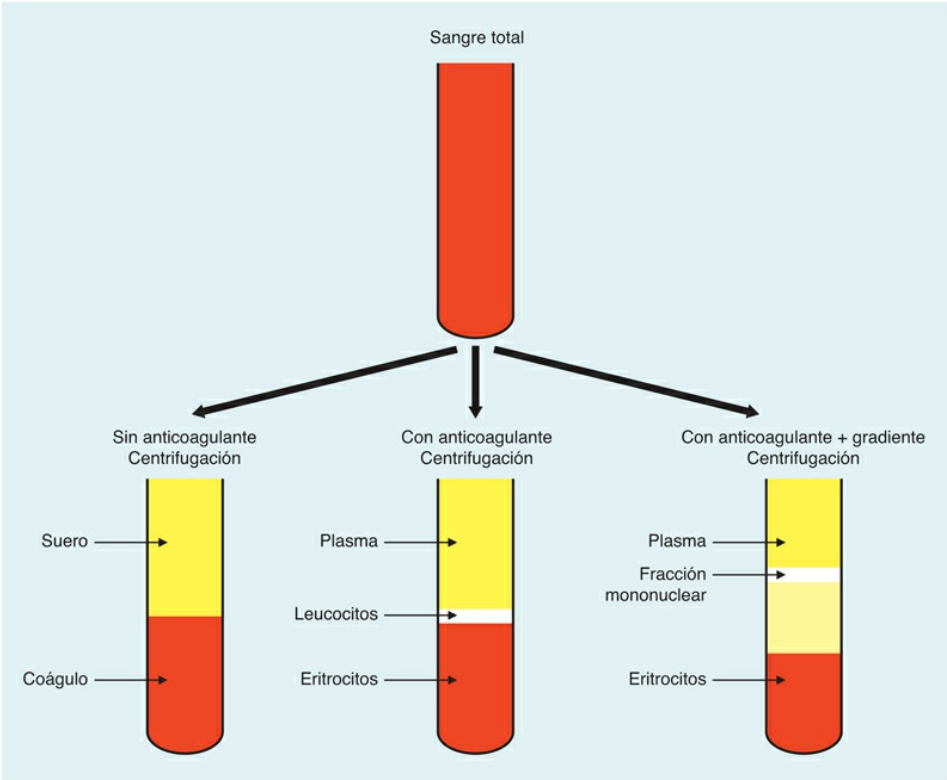


FIGURA E53-2 Separación de células sanguíneas.

Estudios de adhesión

Se basan en el empleo de la citometría de flujo para evaluar la expresión de integrinas (en concreto, la molécula β_2/CD18) y de selectinas (o sus ligandos) en fagocitos, tanto en condiciones basales como tras estimulación.

Estudios de quimiotaxis

En la práctica se emplean dos tipos de métodos: las cámaras de Boyden y la quimiotaxis bajo agarosa. En ambos casos, los fagocitos son sometidos a diversos estímulos quimiotácticos (péptidos formilados, fragmentos del complemento, quimiocinas, biolípidos) y comparados con una muestra control.

Estudios de fagocitosis

El estudio más simple es el de la muerte intracelular de *Staphylococcus aureus.* Consiste en coincubar una suspensión determinada de estafilococos con una cantidad conocida de fagocitos (neutrófilos o monocitos). Transcurrido un período de tiempo establecido, se cuantifica la cantidad de estafilococos viables. Una alteración de esta prueba puede indicar un defecto de fagocitosis o una alteración en la destrucción intracelular. Por ello, una

prueba anormal requiere, para su interpretación, llevar a cabo un estudio de destrucción intracelular.

Estudios de destrucción intracelular

La prueba más sencilla es la que emplea azul de tetrazolio (NBT, *nitro blue tetrazolium*). Este compuesto, soluble en agua y de color amarillo, es oxidado por efecto del radical superóxido y transformado en una sustancia insoluble, de color azul, que precipita en el citoplasma. Por ello, un test NBT positivo indica que la generación de radicales libres de oxígeno («estallido respiratorio») es normal. Una variedad más compleja desde el punto de vista técnico emplea la medida de quimioluminiscencia (utilizando luminol o lucigenina) tras diversos estímulos.

Síndromes de alteración de la serie blanca

Las alteraciones de los leucocitos pueden ser clasificadas en dos grupos: cualitativas y cuantitativas. Además, las alteraciones cuantitativas pueden ser benignas (no neoplásicas) o malignas. En este último caso, es habitual que, junto con la alteración cuantitativa, aparezcan anomalías funcionales.

Alteraciones cualitativas

Afectan principalmente a los fagocitos (neutrófilos y células del sistema mononuclear fagocítico) y pueden alterar la morfología, la función, o ambas características.

Alteraciones morfológicas con función normal

Las más características son la *anomalía de Pelger-Huët*, que se caracteriza por una hiposegmentación del núcleo de los neutrófilos; la *anomalía de Alder-Reilly*, en la que aparecen gránulos de color lila en el citoplasma (caracterizados por depósito de mucopolisacáridos), y la *anomalía de May-Hegglin*, en la que aparecen gránulos basófilos en el citoplasma de los neutrófilos y alteraciones cualitativas y cuantitativas de las plaquetas.

En la anomalía de May-Hegglin, la función de los neutrófilos es normal y aparecen trombopenia y plaquetas gigantes con escasa granulación. Se ha identificado el defecto funcional en esta entidad como una alteración de la miosina no muscular.

Alteraciones morfológicas y funcionales

La alteración más característica de los neutrófilos es el síndrome de Chédiak-Higashi.

En esta entidad existe un defecto hereditario de una molécula esencial en la formación de vacuolas y en el transporte de proteínas, codificada por el gen *CHS1/LYST*. Las consecuencias afectan a varios tipos celulares: neutrófilos, sistema nervioso periférico (*nistagmus* y neuropatía), melanocitos (albinismo) y plaquetas (trombocitopatía). En concreto, los neutrófilos presentan alteraciones morfológicas (estructuras gigantes debido a la fusión anormal de gránulos primarios y secundarios) y funcionales (alteración de la quimiotaxis por fallo en la formación de microtúbulos, y defecto en la destrucción intracelular por alteración de la fusión entre fagosoma y lisosoma). Lógicamente, se produce un aumento de infecciones, sobre todo por cocos grampositivos.

En el sistema mononuclear fagocítico, la alteración mixta más importante es la que aparece en varias lipoidosis (p. ej., enfermedades de Gaucher y de Niemann-Pick), en las que se acumulan lípidos en el citoplasma y se altera su función (v. cap. 64).

Anomalías funcionales con morfología normal

Las alteraciones funcionales de los fagocitos pueden ser de origen exógeno, al estar alterado el medio en el que ejercen su función (p. ej., diabetes, insuficiencia renal o consumo de alcohol), o de origen endógeno. Las alteraciones endógenas corresponden a defectos hereditarios y se clasifican en varios tipos según la función afectada (v. fig. e53-3).

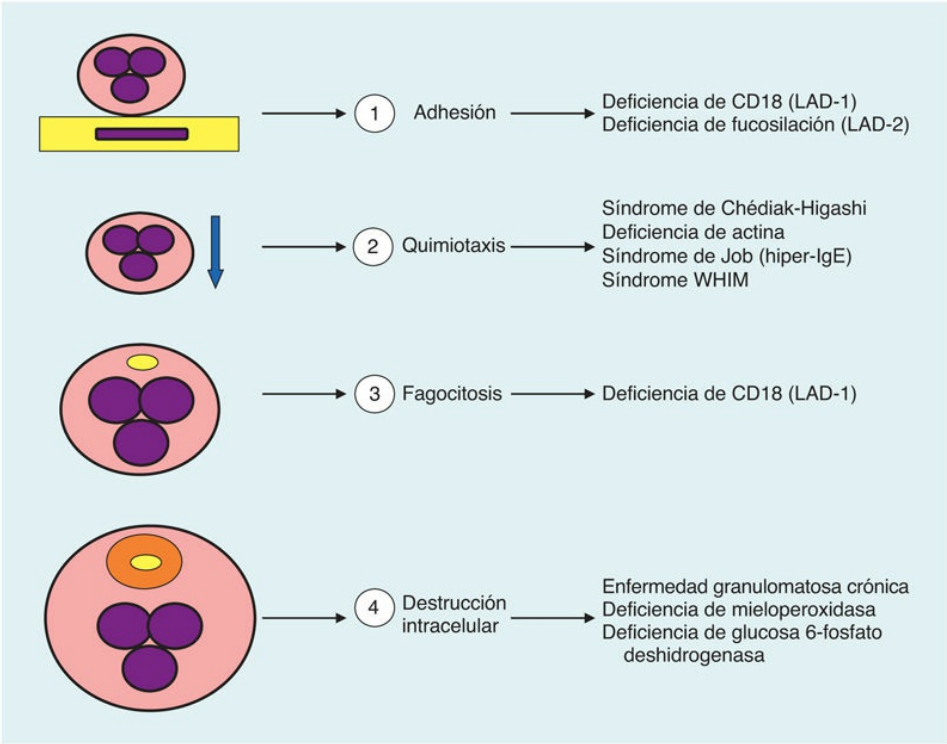


FIGURA E53-3 Alteraciones funcionales de los neutrófilos.

Alteraciones de la adhesión. Existen dos síndromes de deficiencia de la adhesión leucocitaria (LAD, *leukocyte adhesion deficiency*): LAD-1 y LAD-2. En la LAD-1 existe una síntesis insuficiente de la cadena β_2 de las integrinas, mientras que en la LAD-2 existe un fracaso en la adición de residuos de fucosa al grupo Lewis^X (ligando de las selectinas).

En ambos síndromes se altera la adhesión de los fagocitos al endotelio, lo que condiciona una disminución del *pool* marginal y un aumento del *pool* circulante. Además, se altera la respuesta antimicrobiana, por lo que aparecen periodontitis e infecciones frecuentes por bacterias (cocos grampositivos, enterobacterias) y hongos (p. ej., *Candida, Aspergillus*). Un dato característico

es el retraso en la caída del cordón umbilical.

Alteraciones de la quimiotaxis. Aparecen en el *síndrome de Chédiak-Higashi* y en el defecto congénito de actina. También existe un defecto en la quimiotaxis en el *síndrome de Job (hiper-IgE).* Este síndrome se caracteriza por infecciones recurrentes cutáneas y pulmonares por *S. aureus,* dermatitis seborreica y aumento de IgE. La anomalía responsable es una mutación del sistema JAK3 implicado en la traducción de señales de múltiples receptores inmunes. Una de las consecuencias es la alteración de la producción de IL-17, que ocasiona una disminución de defensinas y de moléculas quimioatractantes para neutrófilos (p. ej., IL-8). Por otro lado, una alteración de los linfocitos Treg (v. cap. 14) se asocia a la hiperproducción de IgE y a la aparición de dermatitis seborreica. Finalmente, en el *síndrome WHIM (warts, hypogammaglobulinemia, infections and myelokathexis)* existe un defecto en el receptor quimiotáctico CXCR4 que condiciona el aumento de infecciones y la retención de precursores en la médula ósea (mielocatexis).

Alteraciones de la fagocitosis. Acompañan a los defectos de adhesión en la LAD-1, ya que la alteración de la molécula CD18 (β_2) altera también los receptores para el complemento CR3 y CR4.

Alteraciones de la destrucción intracelular

Aparecen en la enfermedad granulomatosa crónica, la deficiencia de mieloperoxidasa y la deficiencia de G6PD.

La *enfermedad granulomatosa crónica* es el trastorno más grave y se debe a la alteración de alguno de los componentes del sistema enzimático de la NADPH oxidasa. En estas circunstancias, los neutrófilos son incapaces de destruir los organismos catalasa positivos (estafilococos, *Burkholderia cepacia, Serratia marcescens, Aspergillus* spp. y *Nocardia* spp.), lo que da lugar al desarrollo de infecciones persistentes o recurrentes de la piel (acné, infección de fosas nasales), las mucosas (gingivitis) o las vísceras (pulmón). La única forma de controlar estas infecciones es el desarrollo de granulomas. Lógicamente, en estos pacientes la prueba NBT es negativa. Los estudios genéticos permiten identificar el tipo de proteína alterada.

La *deficiencia de mieloperoxidasa* altera el sistema de Klebanoff y cursa con un incremento en las infecciones solo si coexiste con otros defectos (diabetes). En la *deficiencia de G6PD* no se genera NADPH, cofactor esencial para la generación de radical superóxido.

Alteraciones cuantitativas

El aumento del número total de leucocitos (> 10.000 células/μL) se denomina *leucocitosis,* mientras que su descenso se conoce como *leucopenia* (< 4.000 células/μL). Teniendo en cuenta que el mayor porcentaje de leucocitos circulantes está formado por neutrófilos y linfocitos, es lógico que sean el

aumento o la disminución de estos tipos celulares los responsables de las variaciones del número total. Sin embargo, las modificaciones de monocitos, eosinófilos o basófilos rara vez condicionan alteraciones del número total.

Por este motivo, es aconsejable utilizar valores absolutos para el estudio de estas alteraciones, lo que puede calcularse multiplicando el número total por el porcentaje y dividiendo por 100. Además, como hemos indicado previamente, es importante estudiar la morfología leucocitaria para distinguir entre procesos benignos y procesos malignos.

El aumento muy notable de leucocitos (> 50.000/μL), habitualmente con formas inmaduras, en la sangre circulante se denomina *reacción leucemoide* y debe distinguirse de los síndromes mieloproliferativos (v. más adelante). Si además del aumento de la serie blanca aparecen precursores de la serie roja, el cuadro hematológico se conoce como *reacción leucoeritroblástica*, circunstancia que debe hacer sospechar una infiltración medular.

Alteraciones benignas

En líneas generales, el aumento de un tipo concreto de leucocitos en la sangre puede corresponder, bien a un incremento en la producción y liberación como reacción ante una situación patológica, bien a una redistribución entre los diversos compartimentos. Por otro lado, la disminución suele deberse a un fracaso de la producción, una destrucción excesiva o un secuestro de las células.

Neutrofilia

Se denomina *neutrofilia* a una elevación del número de neutrófilos superior a 7.500/μL, situación que suele ir acompañada de leucocitosis.

La neutrofilia puede aparecer de forma asociada a la elevación de otras series (p. ej., en los síndromes mieloproliferativos o la mieloptisis [v. cap. 51]) o aislada (fig. 53-4). En este último caso, los tres principales mecanismos de producción son los que se exponen a continuación.

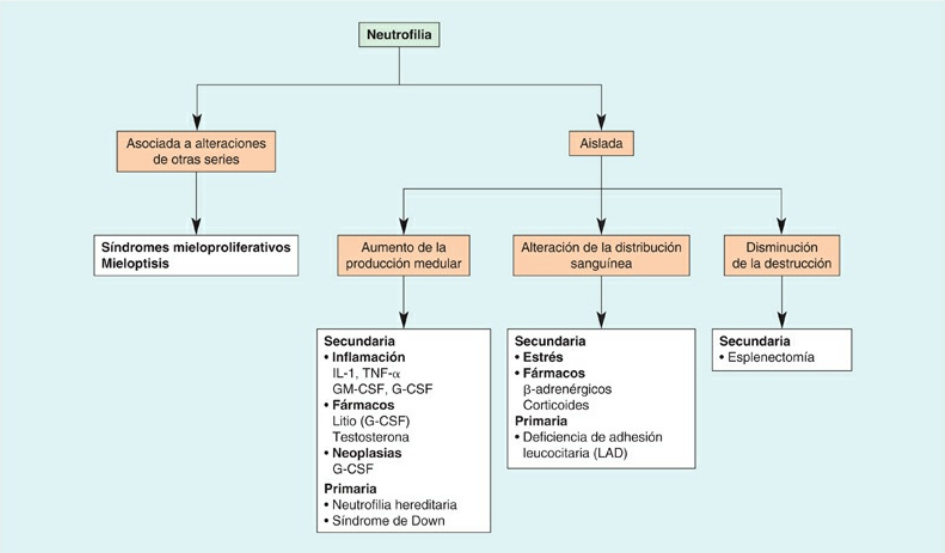


FIGURA 53-4 Mecanismos de neutrofilia.

Aumento de la producción medular

Habitualmente corresponde a formas secundarias a la estimulación por citocinas inflamatorias (IL-1, TNF-α), factores de crecimiento (G-CSF o GM-CSF) u hormonas (testosterona). Este mecanismo es el responsable de la neutrofilia asociada a inflamación (especialmente, la bacteriana clásica), fármacos (litio) o formas paraneoplásicas.

Existen dos formas primarias, más raras, de neutrofilia por incremento de la producción medular: la neutrofilia hereditaria (mutación con ganancia de función de G-CSF) y una forma transitoria que aparece en el síndrome de Down (por mutaciones del GATA1).

Alteración de la distribución sanguínea

Es muy característica de las situaciones de estrés o tras la administración de agentes β-miméticos o corticoides, debido a la demarginación de los neutrófilos.

De forma excepcional, también se observa en los síndromes de deficiencia de adhesión leucocitaria (LAD).

Disminución del secuestro leucocitario

Esta situación es característica tras la esplenectomía.

La observación del frotis puede orientar hacia el mecanismo responsable. Así, la presencia de formas inmaduras (p. ej., cayados, metamielocitos) se denomina «desviación izquierda» y sugiere un aumento de producción medular. Sin embargo, en las alteraciones de la distribución, no aparecen formas inmaduras.

Empleando una analogía algo forzada, se denomina «desviación derecha» a la aparición de neutrófilos con núcleos hipersegmentados, característica del síndrome megaloblástico.

Neutropenia

Es la disminución de neutrófilos circulantes (< 1.500/μL), que supone la del número de leucocitos circulantes. Existen tres mecanismos principales por los que puede aparecer (fig. 53-5).

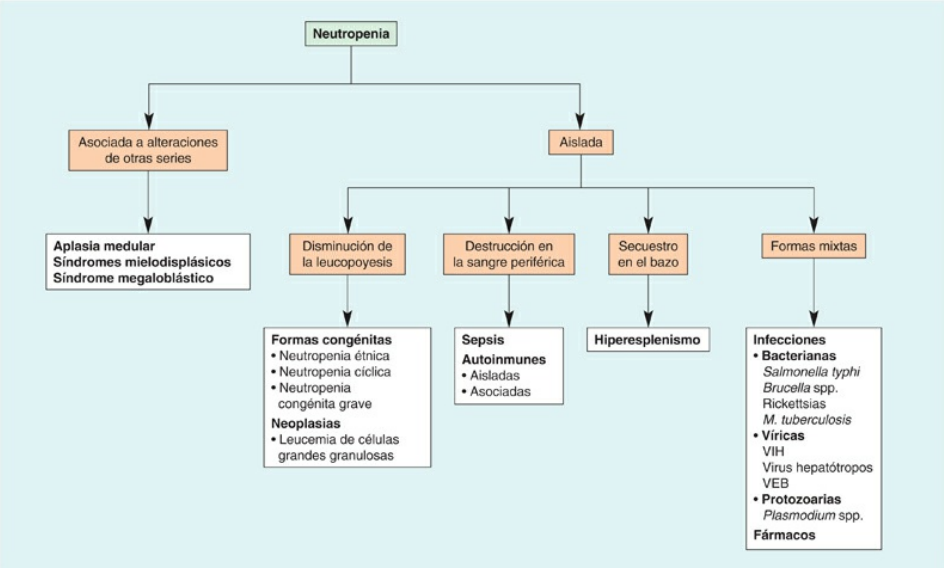


FIGURA 53-5 Mecanismos de neutropenia.

Fracaso de la leucopoyesis

Esta circunstancia puede aparecer en asociación con otros trastornos de las células madre hematopoyéticas (cuantitativos o cualitativos) como la aplasia medular, los síndromes mielodisplásicos o el síndrome megaloblástico (v. cap. 51). En estos casos, la neutropenia coexiste con anemia y trombocitopenia.

En estos casos de agresión aguda medular, las manifestaciones de la afectación de esta serie son las más precoces debido a dos razones: la corta vida de circulación de los neutrófilos en la sangre (6-12 h) y el período más prolongado de su maduración (7 días) frente al de las otras series (4 días en los eritrocitos y 5 días en las plaquetas).

También puede aparecer neutropenia por fracaso aislado de la leucopoyesis en síndromes congénitos (neutropenia étnica, neutropenia cíclica, neutropenia congénita grave) y en algunas neoplasias (principalmente, la leucemia de células grandes granulares).

La neutropenia étnica es frecuente en la raza negra y se asocia a alteraciones del DARC *(Duffy-associated receptor for cytokines).* En la neutropenia cíclica, síndrome caracterizado por «baches» de neutropenia cada 21 días, y en la mayoría de los casos de neutropenia congénita grave, se han observado alteraciones del gen ELANE (elastasa neutrofílica). Otros defectos genéticos también se han relacionado con la neutropenia congénita grave.

Destrucción de leucocitos en la sangre circulante

Las causas más frecuentes son el consumo excesivo, en las infecciones graves, y la agresión inmunológica por autoanticuerpos (por mecanismos similares a los de las anemias hemolíticas) (v. cap. 52).

Secuestro en el bazo

Cuando está agrandado, el bazo secuestra leucocitos que retira de la sangre (v. cap. 54).

Formas mixtas

Algunos tipos de *infección* bacteriana (p. ej., *Salmonella typhi, Brucella* spp., rickettsias o tuberculosis diseminada), vírica (VIH, virus hepatótropos primarios, VEB) o protozoaria (*Plasmodium* spp.) se asocian a neutropenia (habitualmente, transitoria) por varios de los mecanismos mencionados.

De forma similar, múltiples *fármacos* (p. ej., metamizol, cotrimoxazol) pueden ocasionar neutropenia de forma dosis-dependiente o idiosincrática, por varios de los mecanismos mencionados.

A diferencia de la leucocitosis, la neutropenia puede tener consecuencias patológicas. El riesgo de desarrollo de infecciones depende del grado de neutropenia, que es máxima en presencia de *agranulocitosis* (presencia de un número total inferior a 150/μL) (v. fig. e53-4). La consecuencia principal de la neutropenia es la aparición de infecciones graves por microorganismos comensales, con afectación principal de las mucosas (boca, faringe, recto y vagina). Es característico que apenas se forme pus, lo que no es sorprendente, ya que las células que lo originan son, precisamente, los granulocitos neutrófilos.

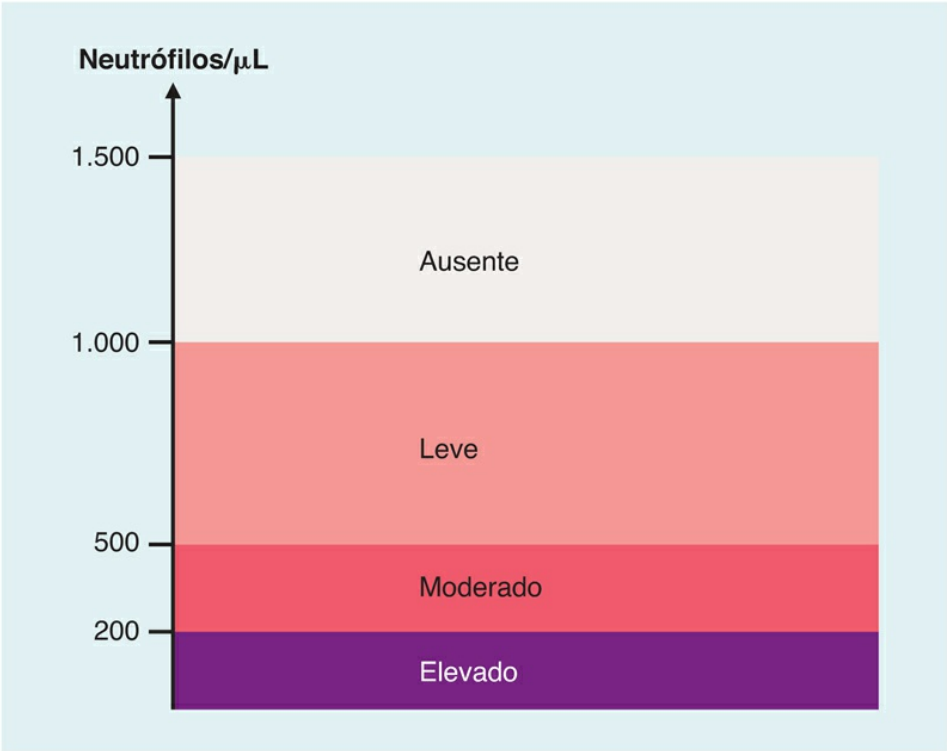


FIGURA E53-4 Riesgo de infección atendiendo al número de neutrófilos.

De hecho, el color verde del pus se debe a la presencia de mieloperoxidasa liberada por los neutrófilos.

Eosinofilia

Se considera que existe eosinofilia cuando el número de eosinófilos circulantes es superior a 450/μL. Los dos grupos de causas que ocasionan eosinofilia con mayor frecuencia son las reacciones de hipersensibilidad de tipo I y las infecciones por helmintos. De forma menos frecuente aparece en algunas neoplasias y enfermedades autoinmunes.

Existe una entidad denominada síndrome hipereosinofílico que se caracteriza por valores muy elevados (> 1.500/μL) durante un período prolongado y con afectación de órganos.

En casos de eosinofilia prolongada, la liberación de los productos de los gránulos puede lesionar varios órganos, específicamente el endomiocardio.

Eosinopenia

Esta situación aparece característicamente durante el estrés y en el tratamiento con glucocorticoides.

Basofilia/basopenia

La basofilia, definida por la presencia de más de 150 basófilos/μL, es poco frecuente; se observa en algunas reacciones de hipersensibilidad y en los síndromes mieloproliferativos. Debido al escaso número de basófilos en condiciones normales, no tiene sentido considerar el significado de un número indetectable de basófilos.

Monocitosis

Se considera que existe monocitosis cuando el número de monocitos es superior a 1.000/μL. Existen múltiples causas de monocitosis, por lo que este hallazgo no tiene valor orientador.

Monocitopenia

Disminuye de forma similar a los eosinófilos, como respuesta al estrés y al uso de glucocorticoides.

Una causa rara, pero peculiar, de monocitopenia intensa es la que tiene lugar en una forma peculiar de leucemia linfoide: la leucemia de «células peludas». Esta forma de leucemia se asocia con mutaciones activadoras del gen BRAF *(B-rapid accelerated fibrosarcoma)* y entre otras manifestaciones incluye una monocitopenia intensa que aumenta la susceptibilidad a micobacterias atípicas.

Alteraciones malignas

Los trastornos proliferativos de los progenitores y los precursores de los leucocitos pueden expresarse de dos formas no excluyentes: la acumulación de células en la sangre (leucemias) o la acumulación de células neoplásicas en los tejidos. Habitualmente, se clasifican atendiendo a varios criterios. El primero de ellos es el tipo de estirpe hematopoyética de la que se originan (serie mieloide o serie linfoide).

El segundo criterio incluye dos aspectos: las características clínicas de la evolución espontánea (agudas o crónicas) y el grado de malignidad. Así, los síndromes agudos derivan de células muy inmaduras y atípicas («blastos»), que desplazan a la serie normal, mientras que las células neoplásicas de los síndromes crónicos presentan una mayor similitud con su contrapartida fisiológica.

Los *síndromes mieloproliferativos crónicos* son trastornos clonales de las células madre que ya han sido descritos en el capítulo 51, y las características particulares de los *síndromes linfoproliferativos crónicos* se indican en el capítulo 54.

Los *síndromes mieloproliferativos* y *linfoproliferativos agudos* se manifiestan con un cuadro común de leucemia aguda, cuyas características se detallan en el apartado siguiente.

Síndrome leucémico

De forma simplificadora, se denomina *leucemia* a la acumulación de precursores hematopoyéticos en diferentes estadios en la sangre periférica y en los órganos hematopoyéticos. Las leucemias agudas se clasifican en mieloblásticas (LMA) y linfoblásticas (LLA), de acuerdo con la célula de la que derivan. Mediante microscopia simple, técnicas citoquímicas, estudios inmunofenotípicos (la combinación de CD13 y CD33 en las leucemias mieloblásticas, CD3 en las linfoblásticas T y CD19 en las linfoblásticas B) y datos genéticos, se establecen subtipos con características epidemiológicas, clínicas y evolutivas diferentes. A modo de ejemplo, las leucemias agudas mieloblásticas se clasifican de acuerdo con el sistema indicado en la tabla e53-1. También se indican en esta tabla las alteraciones cromosómicas más características.

Tabla e53-1

Clasificación FAB de las leucemias mieloblásticas

Tipo	Denominación	Fenotipo	Genética
M0	Leucemia mínimamente diferenciada	**CD33, CD13,** CD34	—
M1	Leucemia mieloblástica sin diferenciación	**CD33, CD13**	—
M2	Leucemia mieloblástica con maduración	**CD33, CD13**	t(8:11)
M3	Leucemia promielocítica	**CD33, CD13**	t(15:17)
M4	Leucemia mielomonocítica	**CD33, CD13,** CD14, CD11b	—
M4Eo	Variante con aumento de eosinófilos en la médula ósea	—	Inv 16
M5	Leucemia monocítica	**CD33, CD13,** CD14, CD11b	—
M6	Eritroleucemia (enfermedad de Di Guglielmo)	**CD33, CD13**	—
M7	Leucemia megacarioblástica	**CD33, CD13,** CD41	—

Los marcadores comunes de las leucemias mieloblásticas se señalan en **negrita.**

FAB, *French American British.*

En el desarrollo de una leucemia aguda, el modelo actual sugiere la necesidad de un doble evento: una mutación que condicione un aumento de la proliferación (clase I) y otra que inhiba la diferenciación (clase II) (fig. 53-6).

La leucemia aguda linfoblástica que aparece en la evolución de una leucemia mieloide crónica ejemplifica este proceso (v. fig. 53-6). Inicialmente tendría lugar un aumento de la proliferación (BCR-ABL) y posteriormente una inhibición de la diferenciación (alteración de IKAROS) (véase el significado de las siglas en el capítulo 51).

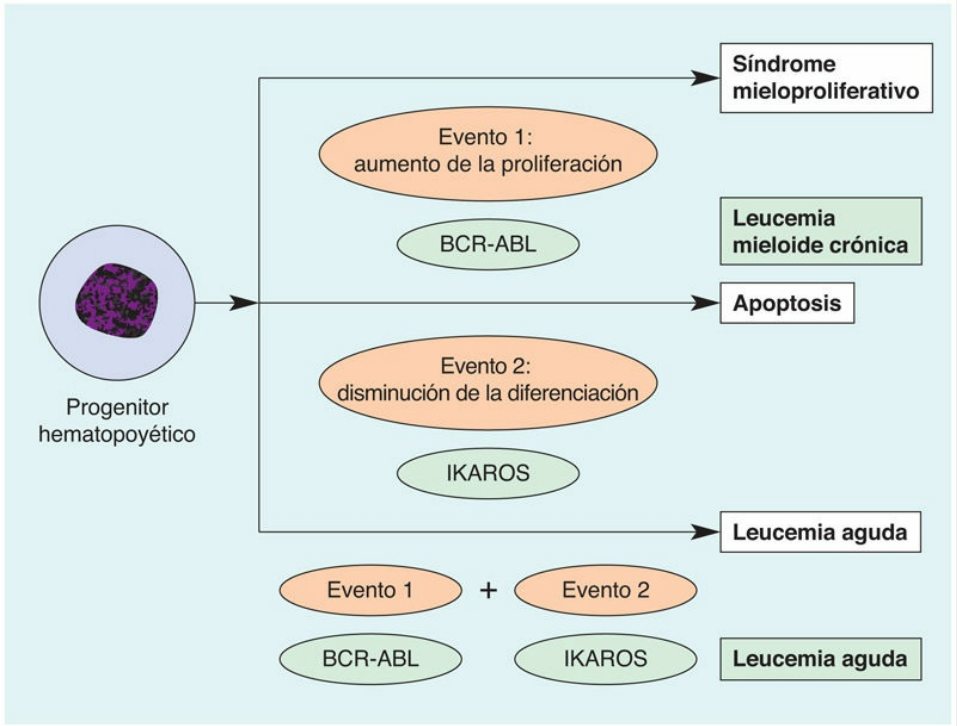


FIGURA 53-6 Patogenia general de las leucemias.

Por otro lado, en las leucemias agudas se han identificado mutaciones de diversos factores de transcripción asociados a fenotipos específicos como MLL (en la LLA-B), NOTCH1 (en la LLA-T), PAX5 (en la LLA-B) o CEBPA (en la LAM) (véase el significado de las siglas en el capítulo 51).

Manifestaciones

Las manifestaciones comunes del síndrome leucémico incluyen las comunes del síndrome neoplásico (v. cap. 15), además de otras propias de su localización y biología.

Manifestaciones generales

Como todas las neoplasias, las leucemias tienen una repercusión general en forma de astenia, anorexia y adelgazamiento.

Alteración de la hematopoyesis normal

La infiltración leucémica de la médula ósea desplaza e inhibe de forma mal conocida (pues no actúa solo por el efecto mecánico, aunque este sea el más evidente) a los tejidos eritropoyético, leucopoyético y trombopoyético normales. Por ello, aparecen un síndrome anémico, un incremento de las infecciones por la reducción del número de neutrófilos aptos para la función defensiva (y eventualmente en las leucemias linfoides, por la inmunodeficiencia) y hemorragias por la trombopenia. Estos trastornos suelen ser más intensos en las formas agudas, ya que estas son más agresivas

que las crónicas.

Presencia de los leucocitos neoplásicos en la sangre

La leucocitosis (a expensas de células blancas normales y anormales) es muy característica, aunque no obligada, ya que existen leucemias «aleucémicas», en las que las células neoplásicas solo se encuentran en la médula ósea. Si el número de leucocitos es muy alto (> 100.000/μL) y los «blastos» son poco deformables, el enlentecimiento de la circulación puede ocasionar diversas manifestaciones neurológicas (p. ej., visión borrosa y delirio), lo que se denomina leucostasis.

Acumulación de células neoplásicas en tejidos extramedulares

En general, los órganos extramedulares que se ven afectados con mayor frecuencia son los relacionados con la hematopoyesis (en concreto, bazo e hígado) y los linfoides secundarios (ganglio linfático y bazo). En algunos casos, las células neoplásicas pueden acumularse en otros tejidos formando «cloromas». Las visceromegalias, por regla general, tienen más relieve en las leucemias crónicas, ya que por ser más lenta su evolución da tiempo a que se constituya el depósito de células patológicas.

Hiperuricemia

Se debe al rápido recambio celular de las células leucémicas (v. cap. 66).

Autoevaluación

Preguntas

1. ¿Cuál de los siguientes compartimentos contiene, en condiciones fisiológicas, la menor parte de los leucocitos polimorfonucleares del organismo?
    a) Medular
    b) Sanguíneo circulante
    c) Sanguíneo marginal
    d) Tisular
    e) Ninguno de los anteriores
2. En los polimorfonucleares neutrófilos, la lactoferrina es el mejor marcador de los gránulos:
    a) Específicos
    b) Gelatinasa
    c) Azurófilos
    d) Lipídicos
    e) Ninguno de los anteriores
3. ¿Cuál de las siguientes selectinas se une a la molécula CD34?
    a) E-selectina

b) P-selectina
c) L-selectina
d) Cualquiera de las anteriores
e) Ninguna de las anteriores

4. Se incluye dentro de los sistemas de destrucción intracelular dependientes de oxígeno:
a) Hidrolasas ácidas
b) Lisozima
c) Defensina
d) Superóxido dismutasa
e) Proteínas catiónicas

5. La polarización de los macrófagos hacia M2 se asocia a un fenotipo:
a) Proinflamatorio
b) Fagocítico
c) Reparador
d) Todos los anteriores
e) Ninguno de los anteriores

6. La prueba de nitroazul de tetrazolio es útil en la evaluación de:
a) Adhesión
b) Quimiotaxis
c) Fagocitosis
d) Destrucción intracelular dependiente de oxígeno
e) Destrucción intracelular independiente de oxígeno

7. El mecanismo de la neutrofilia asociada al estrés es:
a) Aumento de la producción medular
b) Alteración de la marginación
c) Disminución del secuestro visceral
d) Todos los anteriores
e) Ninguno de los anteriores

8. En las infecciones por helmintos, la alteración característica de la serie blanca es:
a) Neutropenia
b) Neutrofilia
c) Eosinopenia
d) Eosinofilia
e) Basofilia

9. La basofilia es característica de:
a) Síndromes mieloproliferativos
b) Enfermedades autoinmunes
c) Infecciones protozoarias
d) Inmunodeficiencias congénitas
e) Neoplasias sólidas

10. No es un dato característico de las leucemias agudas:
a) Hipouricemia
b) Priapismo

c) Cloromas
d) Citopenias
e) Astenia

Respuestas

1. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: los neutrófilos y las células de las que se derivan se organizan en cuatro compartimentos biológicos: medular, en el que tienen lugar la producción y la diferenciación celular de esta estirpe; sanguíneo marginal (*pool* marginal), formado por neutrófilos adheridos al endotelio; sanguíneo circulante (*pool* circulante), constituido por las células móviles en el torrente sanguíneo, y tisular extravascular, de tamaño variable. Aproximadamente el 90% de las células de este sistema se encuentran en el compartimento medular, y el 10%, en la sangre.

2. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: los tres tipos principales de gránulos son los azurófilos, los específicos y los de gelatinasa. El marcador característico de los gránulos azurófilos es la mieloperoxidasa, una enzima importante en la defensa frente a la infección. Además, poseen un gran número de hidrolasas ácidas y otras moléculas con actividad antiinfecciosa (p. ej., defensinas). El marcador característico de los gránulos específicos es la lactoferrina (v. cap. 6), aunque también contienen haptocorrinas, enzimas relacionadas con la generación de radicales libres de oxígeno y otras moléculas. Los gránulos de gelatinasa contienen esta enzima con capacidad colagenolítica.

3. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: la familia de las selectinas está formada por tres moléculas, dos de ellas expresadas en el endotelio (CD62E, o endotelial, y CD62P, o plaquetaria, expresada en el endotelio activado) y una de ellas presente en los leucocitos (CD62L). Las selectinas endoteliales se unen a residuos de ácido siálico del grupo Lewis presentes en los leucocitos y la selectina leucocitaria a glucoproteínas endoteliales (GlyCAM y CD34).

4. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: los agentes extraños son incluidos en la vacuola de fagocitosis, donde se produce su destrucción por dos tipos de mecanismos: dependientes de oxígeno e independientes de oxígeno. Los mecanismos del

primer tipo dependen de la generación de radicales libres en la vacuola de fagocitosis. Inicialmente, se sintetiza radical superóxido por el complejo enzimático de la NADPH oxidasa. En esta reacción es esencial la presencia de NADPH, que en mamíferos solo puede obtenerse a través de la vía de la glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6PD). Este radical libre ejerce sus acciones destructivas y es transformado por la enzima superóxido dismutasa en peróxido de hidrógeno (H_2O_2). Este puede ejercer sus efectos de dos formas: a través del sistema de Klebanoff (que requiere haluros y mieloperoxidasa) o por la generación de radical hidroxilo a través de las reacciones de Haber-Weiss y de Fenton (que emplean hierro como catalizador). Por su parte, los sistemas independientes de oxígeno incluyen las hidrolasas ácidas, la lisozima, proteínas catiónicas y defensinas aportadas por los gránulos.

5. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: desde hace años se ha documentado la «polarización» de los macrófagos a dos fenotipos M1/M2, de los cuales los M1 corresponden a células proinflamatorias y fagocíticas y los M2 a células reparadoras y antihelmínticas.

6. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: la prueba más sencilla para evaluar los sistemas de destrucción dependientes de oxígeno es la que emplea azul de tetrazolio (NBT). Este compuesto, soluble en agua y de color amarillo, es oxidado por efecto del radical superóxido y transformado en una sustancia insoluble, de color azul, que precipita en el citoplasma. Por ello, un test NBT positivo indica que la generación de radicales libres de oxígeno («estallido respiratorio») es normal.

7. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: la alteración de la distribución sanguínea como causa de neutrofilia es muy característica de las situaciones de estrés o tras la administración de agentes β-miméticos o corticoides, debido a la demarginación de los neutrófilos.

8. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: los dos grupos de causas que ocasionan eosinofilia con mayor frecuencia son las reacciones de hipersensibilidad de tipo I y las infecciones por helmintos.

9. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: la basofilia, definida por la presencia de más de 150 basófilos/μL, es poco frecuente y se observa en algunas reacciones de hipersensibilidad y en los síndromes mieloproliferativos.

10. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: en las leucemias, por el alto recambio celular, es característica la presencia de hiperuricemia.

CAPÍTULO 54

Fisiopatología de los linfocitos y de los órganos linfoides

En este capítulo finalizamos el estudio de la fisiopatología de la serie blanca revisando la de los linfocitos y la de los órganos linfoides (con excepción de la médula ósea, ya considerada en el capítulo 51).

La estructura de este capítulo comprende inicialmente un recuerdo de la estructura y la función de los órganos linfoides y de los linfocitos. A continuación, se indicarán los principios de exploración para, finalmente, centrarnos en las alteraciones de los linfocitos circulantes, de los órganos linfoides primarios (timo) y de los órganos linfoides secundarios (adenopatías, esplenomegalia y alteraciones de la función esplénica).

Recuerdo anatómico y fisiológico de los órganos linfoides

En este apartado consideraremos brevemente las características estructurales y funcionales del timo, los ganglios linfáticos y el bazo.

Timo

El timo es un órgano único, bilobulado, localizado en la región mediastínica anterior. Deriva embriológicamente del endodermo de la tercera y la cuarta bolsas faríngeas. Estructuralmente posee una cápsula de tejido fibroso que lo aísla de los tejidos vecinos, de la que derivan unas trabéculas que compartimentan el timo en pequeños fragmentos denominados lobulillos (fig. 54-1). Cada lobulillo constituye una unidad funcional en la que se distinguen tres partes: *a)* una zona próxima a la cápsula, externa, denominada *zona subcapsular; b)* una zona intermedia, denominada *corteza,* muy rica en células linfoides, y *c)* una zona profunda, denominada *médula,* con un menor contenido de células linfoides, en la que existen unas estructuras histológicas especiales (corpúsculos de Hassall) con aspecto de «capas de cebolla», que corresponden a células epiteliales queratinizadas y con escasa actividad metabólica.

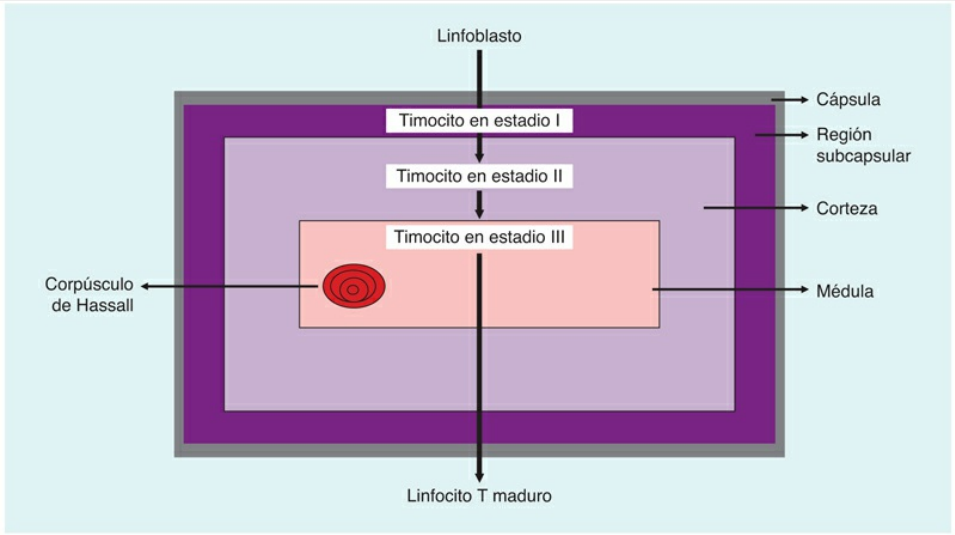


FIGURA 54-1 Estructura general del timo.

El timo está formado por células linfoides y células no linfoides de varios tipos. En lo que respecta a las *células no linfoides,* en el timo existen células epiteliales, macrófagos y células dendríticas interdigitantes. La distribución

de estos tipos celulares es diferente en cada una de las regiones mencionadas. Las *células linfoides* del timo se denominan timocitos y corresponden ontogénicamente a células intermedias entre los linfoblastos, procedentes de médula ósea, y los linfocitos T maduros que abandonan el timo. Los linfoblastos entran en el timo a través de la unión corticomedular; se dirigen inicialmente hacia los senos subcapsulares y sufren diversas modificaciones hasta que se transforman en linfocitos T maduros vírgenes que se dirigen a los órganos linfoides secundarios. Existen diferencias importantes entre las *células epiteliales* corticales, encargadas de la producción de IL-7, y las células epiteliales medulares, que expresan una molécula denominada AIRE (*autoimmune regulator* [regulador autoinmune]) que induce la expresión de genes tisulares específicos; esta molécula está implicada en los procesos de selección positiva (v. más adelante). Además, existen células dendríticas y macrófagos, localizados fundamentalmente en la médula.

Ganglios linfáticos

Estructura

El prototipo de órgano linfoide periférico es el ganglio linfático, cuya estructura general se muestra en la figura 54-2. Existen varios agregados de ganglios en las principales zonas de acceso de antígenos al organismo: región cervical, región axilar, región inguinal, mesenterio y mediastino. Desde un punto de vista estructural, se distinguen los siguientes elementos: *a) hilio,* que es la zona por la que entran y salen los vasos en el ganglio linfático; específicamente de esta zona parten los vasos linfáticos eferentes que se dirigen hacia ganglios linfáticos próximos; *b) cápsula,* formada por tejido conjuntivo que separa el ganglio del tejido adyacente; a través de ella penetran los vasos linfáticos aferentes, procedentes de la mucosa o de ganglios linfáticos adyacentes; *c) seno subcapsular,* que es una vía rápida de difusión de antígenos a través del ganglio linfático; *d) corteza,* formada por linfocitos B que constituyen estructuras esféricas denominadas folículos linfoides; la composición de un folículo linfoide incluye principalmente linfocitos B con un amplio repertorio, células foliculares dendríticas (v. cap. 13) y un tipo especial de linfocitos T *helper* denominados LT foliculares, que expresan altos niveles de CXCR5, por lo que son localizados en esta zona del ganglio, rica en CXCL13 (ligando de este receptor); los folículos linfoides, en ausencia de un contacto antigénico, se denominan folículos primarios y, cuando entran en contacto con el antígeno (transportado por las células dendríticas o en forma de inmunocomplejos), se transforman morfológica e inmunofenotípicamente y pasan a denominarse folículos secundarios; *e) región paracortical,* caracterizada por dos hechos, a saber, el predominio de linfocitos T y la presencia de unas estructuras vasculares especiales denominadas vénulas poscapilares de endotelio alto (HEV), a través de las cuales penetran en el ganglio los linfocitos T procedentes de otros tejidos, y *f)*

médula, formada por senos (vías rápidas de circulación linfocitaria y antigénica) y cordones medulares (áreas ricas en linfocitos B y células plasmáticas).

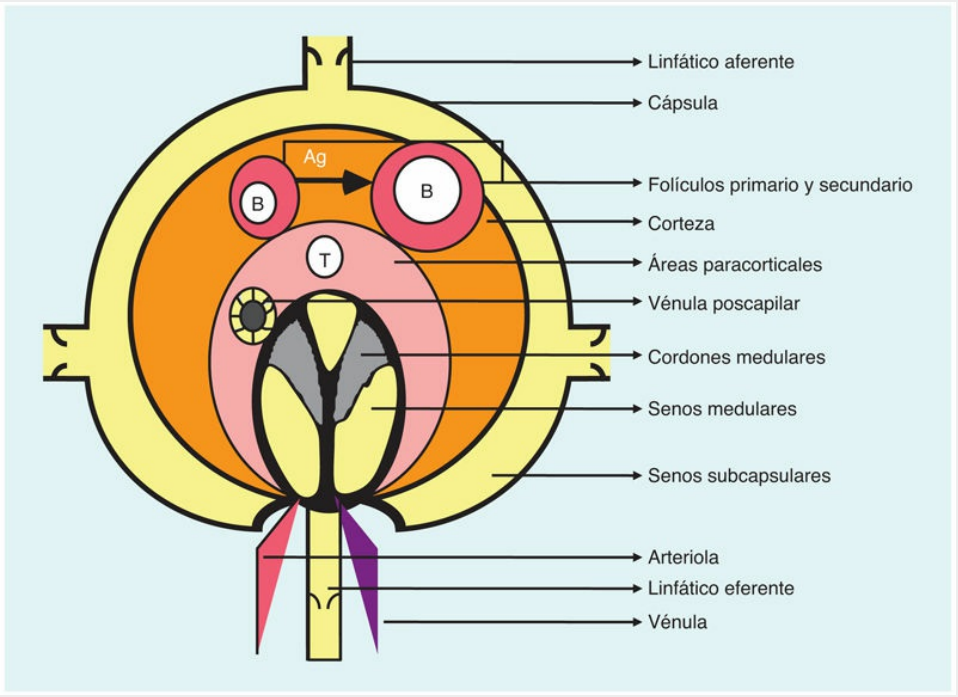


FIGURA 54-2 Estructura de un ganglio linfático.

La formación de un folículo secundario (fig. 54-3) incluye inicialmente varios fenómenos asociados: *a)* la *proliferación de los linfocitos B* maduros que reconocen al antígeno, de tal forma que el resto son desplazados hacia la periferia (formando el *manto*); *b)* el *cambio de isotipo* (sustituyendo la porción constante de la cadena μ por la de cadena γ o α), y *c)* la *hipermutación de los fragmentos que codifican la porción variable,* generando receptores antigénicos de tres tipos (con similar afinidad a los originales, con mayor afinidad y con menor afinidad). Estos fenómenos tienen lugar en la *zona oscura basal* del ganglio. Posteriormente, las células, que sufren modificaciones morfológicas, emigran hacia la *zona clara basal,* en la que se produce el rescate de aquellas que expresan receptores de elevada afinidad, y finalmente a la *zona clara apical,* en la que los inmunoblastos se diferencian hacia células plasmáticas (con una fase previa de células linfoplasmocitoides) o hacia células memoria (v. más adelante).

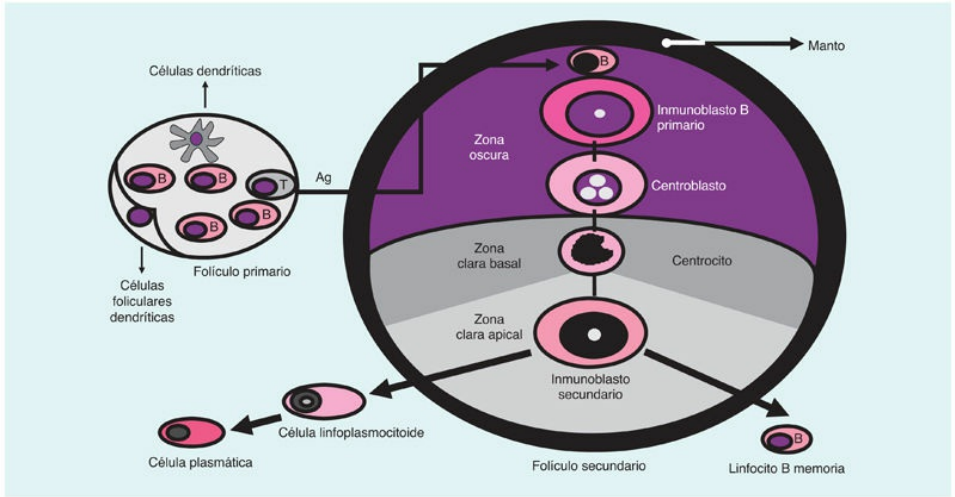


FIGURA 54-3 Estructura del folículo secundario.

Función

La función básica de los ganglios linfáticos es la defensa frente a los antígenos (microorganismos, células tumorales, materiales extraños) que acceden al organismo procedentes de la piel y las mucosas.

Bazo

Estructura

El bazo es un órgano que pesa aproximadamente 150 g y que está localizado en el cuadrante superior izquierdo de la cavidad abdominal, próximo al estómago, el colon, el riñón izquierdo y la cola del páncreas. Algunas personas poseen bazos accesorios de menor tamaño.

Está constituido por una *cápsula* fibrosa que emite trabéculas hacia el interior, el parénquima (denominado pulpa) y un rico sistema vascular que se estructura desde el hilio. La *pulpa* se divide morfológicamente en dos tipos: «pulpa roja» y «pulpa blanca»; la zona de separación entre ambas se denomina zona marginal. La *pulpa roja* está formada por dos elementos: los senos esplénicos (zonas dilatadas recubiertas de células endoteliales especializadas que confluyen en las venas de la pulpa) y los cordones esplénicos, ricos en macrófagos. La *pulpa blanca* es la zona rica en linfocitos y se dispone en forma de manguitos periarteriales (PALS, *periarterial lymphatic sheath*) y nódulos linfoides (nódulos de Malpighi). Los linfocitos T se localizan en las zonas cilíndricas, mientras que los linfocitos B forman los nódulos (similares funcionalmente a los folículos del ganglio linfático).

La circulación esplénica tiene dos componentes: un componente cerrado, que conecta las ramas de la arteria esplénica con los senos venosos, y un componente abierto, en el que las ramas capilares se abren a los cordones

medulares.

Funciones

El bazo desarrolla múltiples funciones, algunas similares a las de los ganglios linfáticos y otras propias de esta estructura. A continuación se exponen sus principales funciones.

Respuesta inmune. El bazo es un órgano importante en el desarrollo de la respuesta T dependiente del timo frente a los antígenos que circulan a través de la sangre. En este sentido, el bazo funciona como «el ganglio linfático de mayor tamaño». Además, este órgano es el lugar principal en el que se producen las respuestas independientes del timo (principalmente frente a antígenos capsulares bacterianos en la zona marginal; v. cap. 13).

Retirada de productos anormales de los eritrocitos. El elevado número de células del sistema mononuclear fagocítico y la peculiar estructura vascular del bazo permiten la retirada (sin destrucción celular) de varios tipos de inclusiones en los eritrocitos (p. ej., cuerpos de Howell-Jolly, cuerpos de Heinz, gránulos de hierro, bacterias, parásitos).

Fagocitosis. Los macrófagos esplénicos son capaces de ingerir bacterias, hemoparásitos (*Plasmodium* spp., *Leishmania* spp.) y células hemáticas anormales, tanto por la senescencia celular como por anomalías congénitas (p. ej., drepanocitosis, esferocitosis) o adquiridas (citopenias inmunológicas).

Depósito de hierro. Como el hígado y la médula ósea, el bazo es un órgano importante de depósito de hierro en forma de ferritina y de hemosiderina.

Hematopoyesis. El bazo es un órgano hematopoyético durante el desarrollo y puede recuperar esta función en condiciones patológicas (p. ej., síndromes mieloproliferativos; v. cap. 51).

Almacenamiento de componentes sanguíneos. Principalmente almacena plaquetas y, en mucha menor medida, eritrocitos jóvenes.

Recuerdo fisiológico de la serie linfoide

En este apartado únicamente se revisarán el origen, la distribución y el destino de los diferentes tipos de linfocitos, ya que otros aspectos esenciales han sido descritos en los capítulos 13 a 15 de este manual.

Los diferentes tipos de linfocitos derivan de una célula madre común, que se origina en la médula ósea: los linfoblastos. Estas células se diferencian posteriormente a linfocitos B y T en los órganos linfoides primarios. Específicamente en el ser humano, la diferenciación de los linfocitos B tiene lugar en la médula ósea, mientras que la de los linfocitos T se efectúa en el timo. En estos órganos linfoides se produce la generación de linfocitos B y T maduros, es decir, capaces de reconocer a los antígenos o, expresado de otra forma, con receptores antigénicos adecuados.

Maduración de los linfocitos B

La maduración en la médula ósea de los linfocitos B (fig. 54-4) incluye varios procesos: *a)* la diferenciación de los linfoblastos hacia esta serie linfoide; *b)* la proliferación celular que genera un gran número de linfocitos derivados; *c)* el reordenamiento de los genes que codifican las cadenas ligeras y pesadas de las inmunoglobulinas (v. cap. 14), y *d)* la selección de los linfocitos B útiles funcionalmente con eliminación de células potencialmente autoagresivas (v. fig. e54-1). La *diferenciación específica (commitment)* de la célula progenitora linfoide hacia linfocitos B depende fundamentalmente de la expresión de varios factores de transcripción (p. ej., PAX5), así como de la producción local de factores de supervivencia (BAFF, *B cell activating factor*). En todos los estadios evolutivos de la serie B (exceptuando las células plasmáticas), se expresan marcadores comunes de esta estirpe como la molécula CD19. Existe una *proliferación* importante de la serie madurativa B entre los estadios CLP *(common lymphoid progenitor)* y las células pro-B y entre las células pre-B y las B inmaduras. El *reordenamiento* y expresión de las inmunoglobulinas de superficie permite caracterizar varios estadios: *a)* linfocitos pro-B, caracterizados por actividad RAG y presencia de la enzima TdT, que traduce la presencia de reordenamiento génico, en ausencia de cadenas de inmunoglobulina; *b)* linfocitos pre-B, en los que aparecen cadenas pesadas de inmunoglobulina M en el citoplasma (cadenas μ) que se expresan en la membrana unidas a una cadena invariable (λ_5), constituyendo el receptor pre-B; si la expresión de este receptor es correcta, se activa una tirosina cinasa *(btk)* que estimula la supervivencia y la proliferación celulares, y *c)* linfocitos B inmaduros en los que aparece inmunoglobulina M en la superficie debido a la síntesis de cadenas ligeras que, en unión a la cadena μ, son expresadas en la superficie celular. En esta última fase se produce la *selección* de los

linfocitos B, de tal forma que se eliminan aquellos que presentan alta afinidad por estructuras propias por dos mecanismos: la «reedición de receptores», que puede generar células menos autorreactivas, o la apoptosis. Estos linfocitos B inmaduros abandonan la médula ósea y se dirigen al bazo entrando en la pulpa roja y progresando hacia la pulpa blanca gracias a la unión del receptor CXCR5 a la quimiocina CXCL13. En esta región se completa la maduración de los linfocitos B, coexpresando IgM e IgD en superficie. Estos linfocitos B maduros se dirigen a los folículos primarios de los ganglios linfáticos (por interacción CXCR5-CXCL13) y a las mucosas (unión CXCR5-MadCAM).

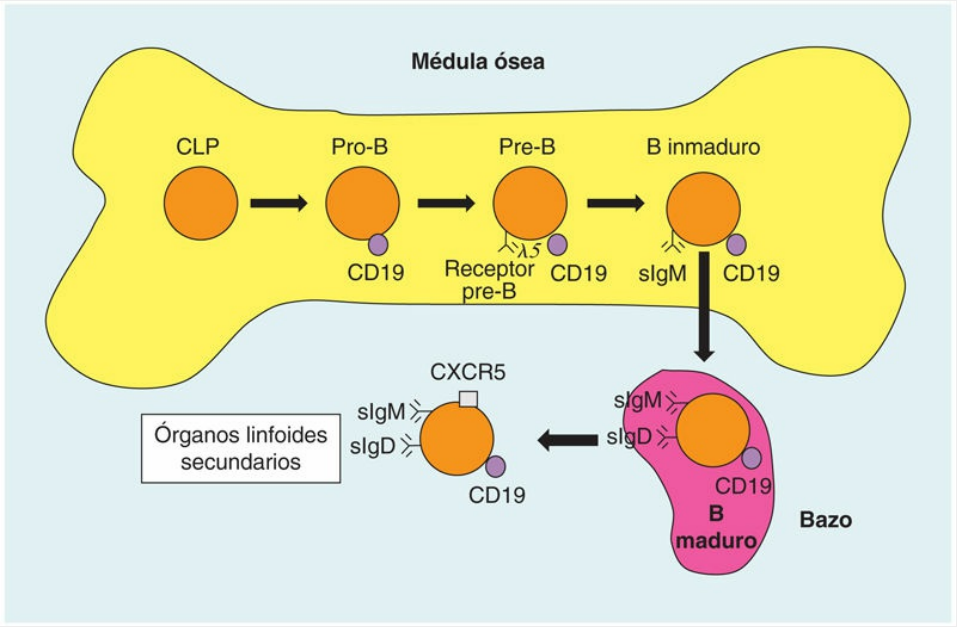


FIGURA 54-4 Maduración de los linfocitos B.

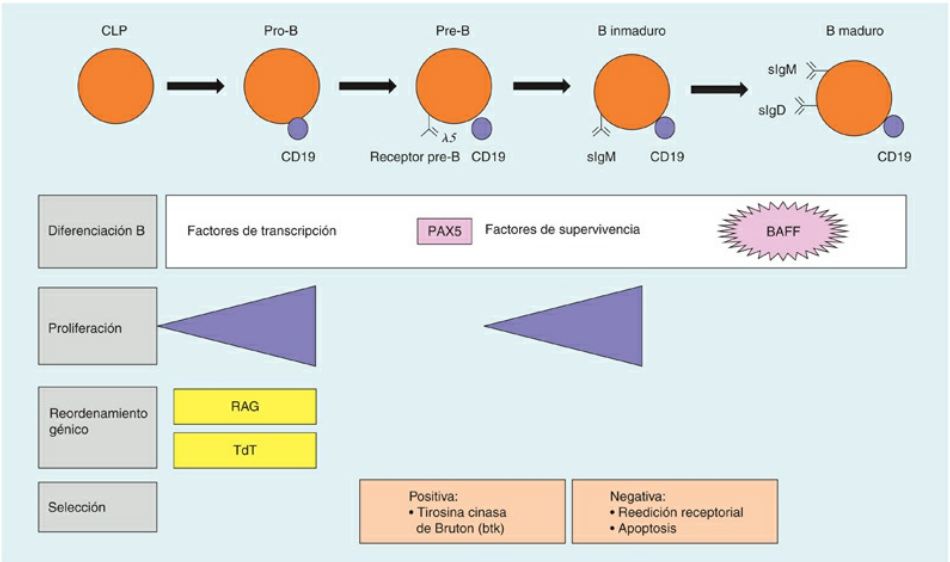


FIGURA E54-1 Procesos de maduración de los linfocitos B.

Destino de los linfocitos B

La interacción de linfocitos B con los antígenos presentados por células dendríticas o foliculares dendríticas y los linfocitos Th foliculares lleva a la activación B con el desarrollo de los folículos secundarios. En ellos tienen lugar los procesos ya descritos de proliferación, cambio de isotipo y maduración de afinidad. Hay que señalar la importancia de la enzima desaminasa inducida por activación (AID, *activation-induced deaminase*) en el proceso de cambio de isotipo y la hipermutación de los genes V en la maduración de la afinidad. La consecuencia final es el desarrollo de células plasmáticas que se dirigen a la médula ósea y sintetizan inmunoglobulinas y linfocitos B memoria que recirculan en la sangre entre los órganos linfoides secundarios (v. fig. e54-2).

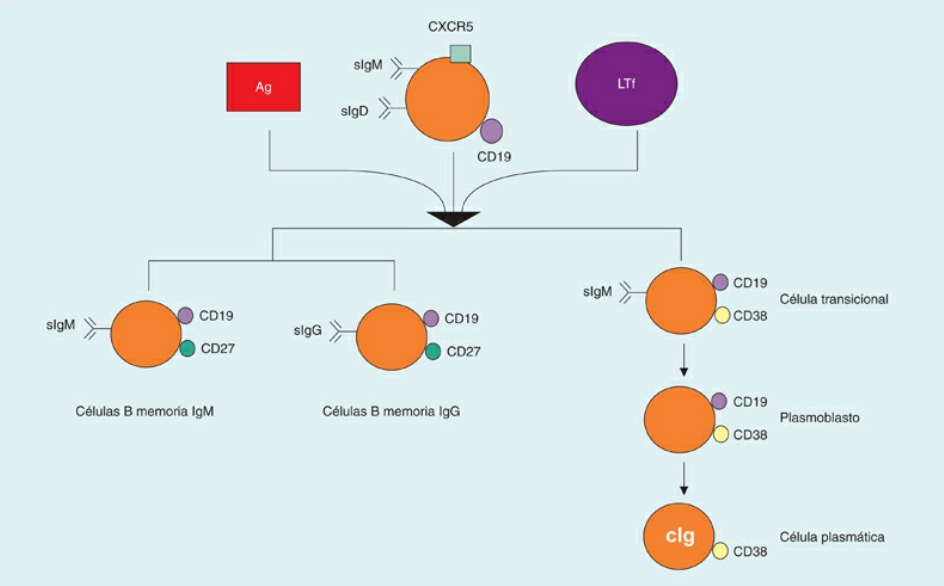


FIGURA E54-2 Destino de los linfocitos B maduros.

Maduración de los linfocitos T

La maduración en el timo de los linfocitos T (fig. 54-5) requiere, en primer lugar, la llegada de linfoblastos desde la médula ósea al timo, que depende de la expresión en los linfoblastos de CCR9 que se unen a la quimiocina CCL25 producida por el epitelio tímico. De forma similar a la serie B, la maduración tímica requiere: *a)* la diferenciación de los linfoblastos hacia la serie T; *b)* la proliferación celular, y *c)* el reordenamiento de los genes que

codifican las cadenas de los receptores de los linfocitos T (v. cap. 14) y la selección de los linfocitos T útiles funcionalmente con eliminación de células potencialmente autoagresivas. La *diferenciación específica* hacia células de la serie T también depende de la presencia de factores de transcripción específicos (en este caso, las proteínas NOTCH1 y GATA1) y factores solubles específicos (IL-7). La *proliferación celular* depende de la expresión de dos moléculas principales: CD71 (receptor para la transferrina) y CD25 (receptor para la IL-2). Acoplados a esta proliferación, tienen lugar el *reordenamiento* de las cadenas de receptores antigénicos (TCR) y la expresión de varias moléculas de membrana, en los que se definen varios estadios de maduración. Inicialmente, aparecen los *timocitos doblemente negativos (pro-T)* en los que se produce el reordenamiento del gen β. Si el reordenamiento es productivo, esta cadena β se asocia a una cadena invariable α (Tα), la molécula CD3 y la proteína de transducción ζ, formando el receptor pre-T. Los *linfocitos pre-T* se caracterizan por la expresión del receptor pre-T funcional que evita la apoptosis de estas células. Posteriormente, se coexpresan los receptores CD4 y CD8 *(dobles positivos),* células sobre las que tiene lugar la selección positiva, mediante la cual son rescatados de la apoptosis aquellos linfocitos T cuyos TCR son capaces de reconocer péptidos unidos a antígenos de histocompatibilidad. Este proceso solo rescata aproximadamente un 1-3% de todos los linfocitos generados, que posteriormente proliferan, expresándose únicamente una de las dos moléculas coestimuladoras (CD4 o CD8) y la molécula CD3. Sobre estos linfocitos se producen la selección negativa, es decir, la anulación estructural o funcional de aquellos autorreactivos, y la generación de linfocitos T maduros vírgenes. La selección negativa tiene lugar mediante dos mecanismos diferentes: deleción clonal y anergia clonal, ya descritos en el capítulo 14.

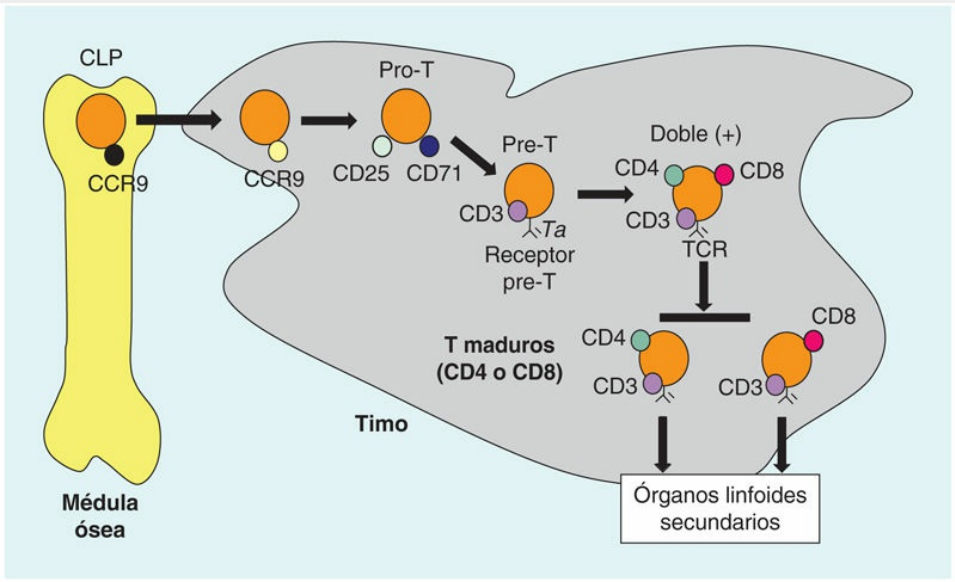


FIGURA 54-5 Maduración de los linfocitos T.

Destino de los linfocitos T

Los *linfocitos T vírgenes* abandonan el timo y acceden a las «zonas T» de los órganos linfoides secundarios. Los dos mecanismos principales por los que acceden a estas zonas son: *a)* la interacción de la molécula L-selectina (CD62L) de los linfocitos con sus receptores, esto es, GlyCAM-1 y CD34 en las HEV en los ganglios linfáticos y MadCAM en el tejido linfoide asociado a mucosas, y *b)* la interacción de CCR7 linfocitario con las quimiocinas CC19 y CC21 producidas en las áreas paracorticales del ganglio y en la pulpa blanca del bazo. Los *linfocitos T efectores* abandonan los órganos linfoides y se dirigen hacia la piel y las mucosas, con una localización final selectiva por la interacción entre quimiocinas y receptores específicos. Finalmente, los *linfocitos T memoria* se distribuyen entre los órganos linfoides secundarios y los tejidos periféricos.

Exploración

La exploración del sistema linfoide incluye el estudio morfológico y funcional de los linfocitos funcionales y la evaluación de los órganos linfoides.

Linfocitos periféricos

El número de linfocitos se obtiene mediante el hemograma; se consideran valores normales los comprendidos entre 1.000 y 5.000/μL. Como en todos los procesos hematológicos, siempre es útil estudiar el frotis sanguíneo, que permitirá distinguir entre los linfocitos maduros «normales», los linfocitos «atípicos» y los linfocitos anormales.

Los *linfocitos «atípicos» o «activados»* presentan una mayor cantidad de citoplasma y gránulos citoplásmicos. Habitualmente, corresponden a linfocitos T citotóxicos y aparecen en infecciones virales (p. ej., virus de Epstein-Barr, citomegalovirus), bacterias no piogénicas (p. ej., micobacterias, rickettsias) o parásitos (p. ej., *Toxoplasma gondii*).

Los *linfocitos neoplásicos* pueden adoptar diferentes formas; por ejemplo, similares a los normales (pero con mayor facilidad para romperse durante la realización del frotis, lo que da lugar a las sombras de Gumprecht), con prolongaciones filiformes («linfocito velloso» o tricoleucocito), con morfología de células foliculares (centrocitos, centroblastos) o en formas evolucionadas (p. ej., células linfoplasmocitoides, células plasmáticas).

La exploración funcional de los linfocitos B y T ya ha sido estudiada en el capítulo 11.

Timo

Debido a su localización en el mediastino, solo puede ser evaluado mediante estudios de imagen. La radiografía simple de tórax, la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) aportan una información muy interesante sobre la morfología de esta víscera y su relación con los órganos vecinos.

Ganglios linfáticos

Pueden estudiarse mediante exploración física (en particular, mediante la palpación), estudios de imagen y pruebas histológicas.

Exploración física

En general, los ganglios linfáticos no son palpables, aunque esta afirmación depende de la edad (los ganglios linfáticos son de mayor tamaño en la adolescencia) y de la localización (los ganglios inguinales y de la región submandibular pueden ser palpables debido a traumatismos leves o infecciones subclínicas en extremidades o en cabeza y cuello, respectivamente). Siempre deben explorarse todas las zonas accesibles (occipitales, pre- y postauriculares, submandibulares, cervicales, supraclaviculares, axilares, inguinales y poplíteas). En cada caso deberán evaluarse el tamaño, la consistencia (fibrosa, gomosa, blanda), la fijación al tejido subcutáneo y la sensibilidad al dolor.

Estudios de imagen

La TC es una técnica muy útil en la evaluación de adenopatías mediastínicas y abdominales; en ocasiones, puede aportar datos sugerentes de causas concretas (p. ej., necrosis central en las lesiones por micobacterias). La ecografía y la RM también aportan datos de interés.

Estudios histológicos

Las pruebas más utilizadas son la biopsia ganglionar y la punción-aspiración con aguja fina (PAAF). La biopsia ganglionar es la prueba diagnóstica más útil, ya que no solo proporciona información sobre la presencia de células u otros elementos anormales, sino que también permite conocer la arquitectura del ganglio. La PAAF permite el estudio citológico del ganglio y es menos invasiva que la biopsia.

Bazo

En la evaluación de los trastornos del bazo se emplean el mismo tipo de pruebas: exploración física, estudios de imagen y, eventualmente, pruebas histológicas.

Exploración física

Los dos métodos principales para la exploración física del bazo son la palpación y la percusión del hipocondrio izquierdo. La palpación debe realizarse con el abdomen relajado y de forma suave, delimitando el tamaño, los bordes y la consistencia del bazo. La percusión del espacio semilunar de Traube (área timpánica localizada por encima de la «burbuja gástrica») desaparece en presencia de esplenomegalia.

Estudios de imagen

Aunque la esplenomegalia puede ser detectada en una radiografía simple de abdomen, las dos pruebas más útiles para su detección son la ecografía abdominal y la TC de abdomen. En ambos tipos de pruebas, si la longitud del bazo supera los 13 cm, se considera que existe esplenomegalia.

Estudios histológicos

En casos muy seleccionados puede realizarse una punción esplénica para el estudio citológico posterior. También en casos en los que no se haya llegado al diagnóstico, el estudio de la pieza de esplenectomía puede ser la prueba esencial.

Síndromes

Se manifiestan por alteraciones del número de linfocitos circulantes (linfopenia o linfocitosis) y/o modificaciones de los órganos linfoides tanto anatómicas (hiperplasia tímica, adenopatías, esplenomegalia) como funcionales (hiperesplenismo o hipoesplenismo).

Linfopenia

Se considera linfopenia la disminución del número de linfocitos en sangre periférica por debajo de 1.000/μL. Como hemos señalado previamente, la linfopenia indica en la mayor parte de los casos una disminución de los linfocitos T.

Las causas corresponden habitualmente a inmunodeficiencias celulares tanto adquiridas (infección por el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], radiaciones, corticoides o citostáticos) como congénitas (v. cap. 13).

Linfocitosis

Se denomina linfocitosis a la elevación del número total de linfocitos por encima de 5.000/μL. A partir del tipo de linfocitos, pueden distinguirse tres situaciones:

1. **Linfocitosis a expensas de linfocitos maduros.** Aparece en múltiples situaciones infecciosas (p. ej., micobacterias, brucelosis, sífilis) e inmunológicas.

Una situación especial es la de los pacientes con tos ferina, en los que, debido a la infección, disminuye la expresión de L-selectina y aumenta el número de linfocitos circulantes.

2. **Linfocitosis a expensas de linfocitos «activados».** Como ya hemos indicado, corresponde a una reacción a agentes infecciosos concretos.

Una denominación habitual de esta situación (linfocitosis con aumento de linfocitos atípicos) es la de síndrome mononucleósico.

3. **Linfocitosis por células neoplásicas.** Aparecen en los síndromes linfoproliferativos.

La clasificación habitual de los linfomas/síndromes linfoproliferativos incluye, por un lado, la enfermedad de Hodgkin y, por otro, los linfomas no hodgkinianos. Esta clasificación, de raíz histórica, se ha mantenido hasta la

actualidad debido a las dificultades para conocer el origen de la enfermedad de Hodgkin. Sin embargo, parece bien establecido que el origen de las células de Reed-Sternberg, características de la enfermedad de Hodgkin, son linfocitos B del folículo secundario. En estas células se han documentado la presencia de reordenamiento de genes de inmunoglobulinas y la expresión de marcadores como CD30. En la patogenia es fundamental el rescate de la apoptosis de células B centrofoliculares por estímulos no fisiológicos (p. ej., la proteína LMP1 *[latent membrane protein-1]* del virus de Epstein-Barr) y la expresión de PDL-1 (que al activar a PD-1 ocasiona anergia) (v. cap. 14) a través de la activación de NF-κB.

El resto de los síndromes linfoproliferativos corresponden a proliferaciones tumorales de los precursores del sistema linfoide (tanto B como T). Estos procesos pueden manifestarse como neoplasias de expresión tisular (linfomas) o de expresión hemática (leucemias). En general, los procesos derivados de células ontogénicamente menos evolucionadas se expresan con más frecuencia como leucemias, mientras que los derivados de células más tardías se manifiestan como linfomas. Por otro lado, la agresividad del proceso guarda relación con la contrapartida fisiológica, por lo que las formas agresivas corresponden a los tumores derivados de células con mayor actividad funcional y las menos agresivas corresponden a los tumores que proceden de células menos activas. En la figura 54-6 se indican, de forma esquemática, los principales síndromes linfoproliferativos y sus «contrapartidas fisiológicas». En la patogenia de los síndromes linfoproliferativos se han documentado factores ambientales, agentes biológicos y modificaciones de oncogenes (v. tabla e54-1).

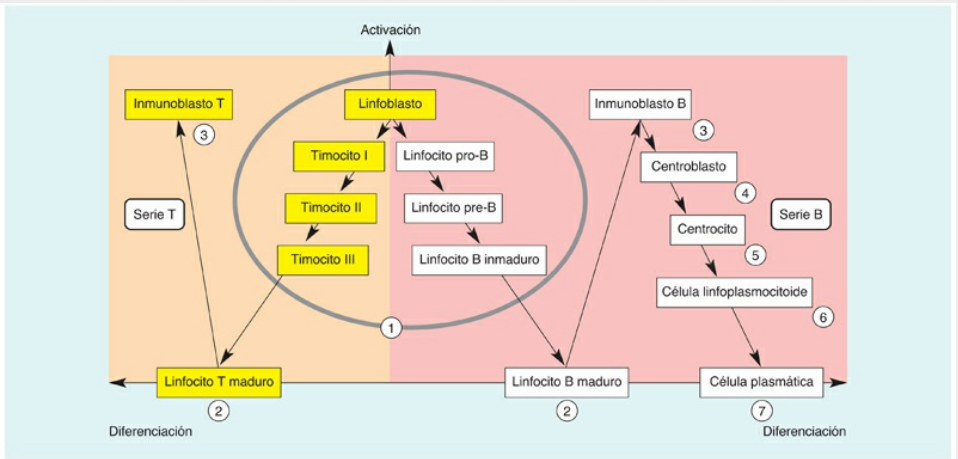


FIGURA 54-6 Origen de los principales síndromes linfoproliferativos. *1,* leucemias agudas linfoblásticas/linfoma linfoblástico; *2,* leucemia linfática crónica/linfoma linfocítico; *3,* linfoma inmunoblástico; *4,* linfoma centroblástico; *5,* linfoma centrocítico; *6,* linfoma linfoplasmocitoide; *7,* mieloma (plasmocitoma).

Tabla e54-1

Estirpe	Tipo	Microorganismo	Alteración de oncogenes
B	Leucemia linfática crónica/linfoma linfocítico bien diferenciado	—	miARN Cromosoma 13q
	Linfoma folicular	—	BCL2
	Linfoma difuso de células grandes	Virus de Epstein-Barr (ancianos/inmunodeprimidos) Virus C de la hepatitis	BCL6
	Linfoma de Burkitt	Virus de Epstein-Barr *Plasmodium* spp.	C-MYC
	Linfoma de cavidades	Herpesvirus de tipo 8	—
	Linfoma de la zona marginal MALT	*Helicobacter pylori* Virus C de la hepatitis	BCL10
	Linfoma del manto	—	Ciclina D1
T	Linfoma/leucemia de células T del adulto	HTLV-1 *(human T-cell lymphotropic virus)*	—

Adenopatías

Se denomina adenopatía (o linfoadenopatía) al aumento del tamaño de un ganglio linfático superior a 1 cm. Las adenopatías pueden estar localizadas en un único territorio ganglionar o afectar a todos los ganglios del organismo (adenopatías generalizadas).

Mecanismos y causas

Teniendo en cuenta las funciones de los ganglios linfáticos, es fácil comprender que un aumento de su volumen puede corresponder a un proceso reactivo o a la proliferación neoplásica de las células que los componen. De este modo, se distinguen los mecanismos que se indican a continuación.

Proliferación reactiva de linfocitos y macrófagos

Aparece en la respuesta a antígenos microbianos y en las enfermedades inmunológicas (hipersensibilidad y autoinmunidad). En las enfermedades bacterianas suele acompañarse de la infiltración por polimorfonucleares (y formación de pus), lo que constituye las adenopatías «inflamatorias». En infecciones subagudas (p. ej., tuberculosis), se produce fibrosis del ganglio.

Depósito excesivo de sustancias

Pueden ser de origen exógeno (p. ej., polvos inorgánicos) o endógeno. Esta última circunstancia aparece en las anomalías del metabolismo, en las que

por defectos enzimáticos no se degradan determinados lípidos (p. ej., enfermedad de Gaucher o enfermedad de Niemann-Pick) (v. cap. 64).

Infiltración por células neoplásicas

Los ganglios linfáticos pueden ser invadidos por células tumorales procedentes de la piel o las mucosas, que incrementan su volumen. Estas adenopatías se localizan con frecuencia en los ganglios regionales.

Proliferación neoplásica de las células ganglionares

Tiene lugar en los síndromes linfoproliferativos. Las adenopatías en estos casos pueden ser localizadas (p. ej., enfermedad de Hodgkin) o generalizadas (leucemia linfática crónica).

Consecuencias y manifestaciones

Además del valor orientador del proceso causal —o, al menos, de su localización (fig. 54-7)—, las adenopatías pueden ocasionar problemas mecánicos por compresión de las estructuras próximas. Así, las adenopatías intratorácicas pueden dar lugar a un síndrome mediastínico (v. cap. 24) y las adenopatías abdominales pueden ocasionar colestasis (v. cap. 41). En el caso de las adenopatías periféricas, puede aparecer dolor por varios mecanismos: distensión rápida de la cápsula, infarto ganglionar o compresión nerviosa. Finalmente, puede aparecer edema de la zona afectada por compromiso del retorno linfático o venoso.

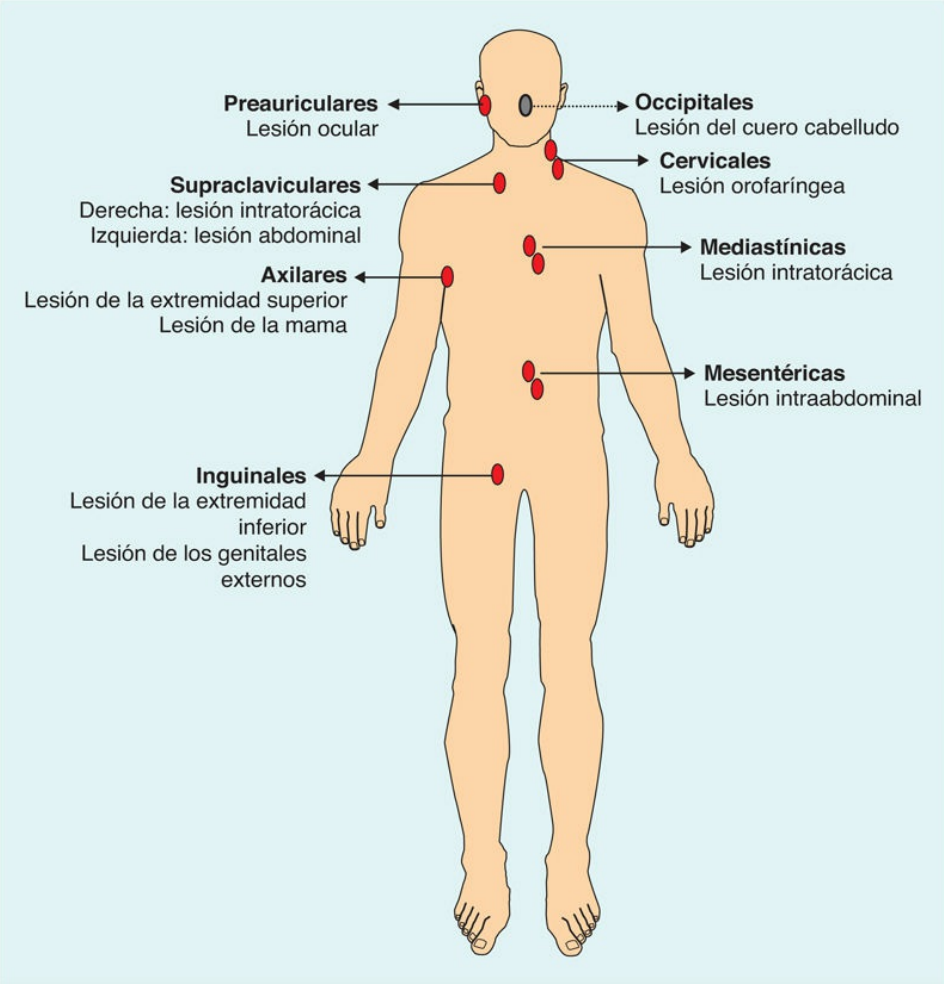


FIGURA 54-7 Valor localizador de las adenopatías.

Esplenomegalia

Es el aumento del tamaño del bazo. Teniendo en cuenta su magnitud, puede ser discreta, moderada o masiva. Se considera que existe una relación inversa entre el tamaño del bazo y el número de causas.

Mecanismos y causas

Según la estructura del bazo aumentado de tamaño, se distinguen las esplenomegalias focales y las difusas (fig. 54-8).

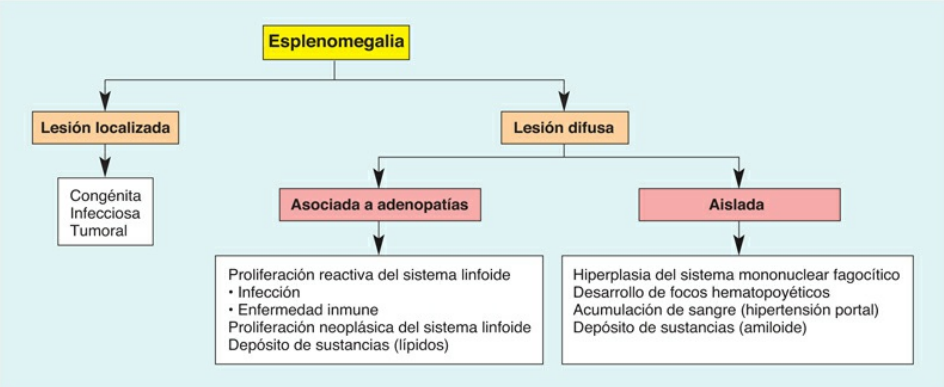


FIGURA 54-8 Mecanismos patogénicos de la esplenomegalia.

Las *lesiones localizadas* pueden ser de origen congénito (quiste simple), infeccioso (p. ej., hidatidosis) o tumoral (hemangioma).

Las *lesiones difusas* pueden clasificarse en dos grupos: aquellas que derivan de los mismos mecanismos que las adenopatías y las derivadas de funciones propias del bazo. En el primer caso es habitual que aparezcan de forma simultánea esplenomegalia y adenopatías, mientras que en el segundo caso la esplenomegalia es aislada.

Mecanismos de esplenomegalia y adenopatías

Son la proliferación reactiva del tejido linfoide en respuesta a la infección (p. ej., brucelosis, fiebre tifoidea) o a alteraciones inmunitarias (p. ej., artritis reumatoide), a la acumulación de lípidos (p. ej., enfermedad de Gaucher) y a la proliferación neoplásica de las células inmunes (síndromes linfoproliferativos).

Mecanismos de esplenomegalia aislada

Son los que se exponen a continuación.

Hiperplasia del sistema monocito-macrófago esplénico

Aparece como respuesta funcional en alteraciones de los eritrocitos (anemias hemolíticas) y las plaquetas (trombopenias), en las que la anormalidad de estas condiciona su reconocimiento y destrucción.

Desarrollo de focos hematopoyéticos heterotópicos

El término heterotópico hace mención a que en la vida extrauterina la hematopoyesis solo tiene lugar en la médula ósea. Los focos hematopoyéticos pueden ser compensadores (p. ej., en algunas anemias hemolíticas, como las talasemias, en las que la demanda eritropoyética supera las posibilidades del espacio ocupado por la médula ósea) o neoplásicos (como sucede en los síndromes mieloproliferativos).

Acumulación de sangre

Tiene lugar en el síndrome de hipertensión portal (v. cap. 43), en el que está

dificultado el retorno venoso, por lo que la sangre se acumula en esta víscera.

Depósitos específicos

El ejemplo más característico es la amiloidosis (v. cap. 65), en la que la sustancia amiloide se deposita en el espacio extracelular.

Consecuencias y manifestaciones

La esplenomegalia también tiene el significado de un signo, muchas veces destacado y clave, para el diagnóstico. Además, la distensión de la cápsula y la tracción de los ligamentos que unen al bazo con vísceras próximas ocasionan sensación de tensión local. En ocasiones se produce la obstrucción de alguna rama arterial, lo que condiciona un infarto esplénico, que se manifiesta por un dolor agudo derivado de la irritación intensa de las terminaciones nerviosas de la cápsula. Por otro lado, la ocupación de espacio en el hipocondrio izquierdo desplaza al estómago, lo que lleva a una sensación de saciedad precoz. Finalmente, en algunos casos de esplenomegalia aparece una alteración funcional, que estudiaremos a continuación, denominada hiperesplenismo.

Hiperesplenismo

El hiperesplenismo es un síndrome caracterizado de forma simultánea por los siguientes datos: *a)* citopenia periférica (pueden estar afectadas una o varias series hematológicas); *b)* esplenomegalia; *c)* celularidad de la médula ósea normal o incrementada; *d)* normalización de las alteraciones tras la esplenectomía, y *e)* normalidad de las células circulantes (lo que excluye las situaciones en las que el secuestro esplénico de las células hemáticas se debe a su anormalidad).

No todos los tipos de esplenomegalia cursan con hiperesplenismo; este es especialmente característico en los síndromes de hipertensión portal.

El mecanismo tradicional para explicar la producción de este síndrome es el atrapamiento y la destrucción de los elementos formes de la sangre, con la consiguiente respuesta medular al consumo periférico. De manera específica, el enlentecimiento del flujo en la pulpa roja y las condiciones adversas del medio esplénico alteran funcionalmente a los eritrocitos, promoviendo su reconocimiento y destrucción por los macrófagos. En el caso de las plaquetas y, probablemente, de los leucocitos, el incremento del bazo ocasiona su secuestro.

En los últimos años, se ha cuestionado el papel único del secuestro vascular en la patogenia del hiperesplenismo y se ha implicado la alteración de varios factores hematopoyéticos por el hígado lesionado.

Hipoesplenismo

Se denomina hipoesplenismo a la disminución o la anulación de las funciones

del bazo. La causa fundamental es la esplenectomía (extirpación quirúrgica del bazo), siendo menos frecuentes otros procesos (p. ej., infartos esplénicos repetidos en la drepanocitosis) o desconocidos (p. ej., en la enfermedad celíaca).

Las consecuencias del hipoesplenismo son de dos tipos: modificaciones de la cantidad y la calidad de las células sanguíneas y aumento del riesgo de sufrir infecciones graves:

1. **Cambios hematológicos.** En la *serie roja* aparecen dianocitos e inclusiones extrañas en los eritrocitos (partículas de hierro y cuerpos de Howell-Jolly), debido al fallo en el aclaramiento de células e inclusiones. En lo que respecta a las *otras series*, se comprueban leucocitosis y trombocitosis debido a que el bazo deja de secuestrar estas células.
2. **Riesgo de infecciones.** El hipoesplenismo incrementa la frecuencia y la gravedad de algunas infecciones por dos razones complementarias: *a)* queda limitada la capacidad para la síntesis de anticuerpos timoindependientes, por lo que se limita la respuesta a microorganismos con cápsula (p. ej., *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis*), y *b)* se altera el secuestro de muchos microorganismos, por lo que infecciones moderadas en pacientes con función esplénica normal revisten mucha gravedad (p. ej., *Plasmodium* spp., *Babesia* spp. o *Capnocytophaga canimorsus*).

El hipoesplenismo, si no hay evidencia por el antecedente de esplenectomía, se puede demostrar comprobando que el bazo, ausente o funcionalmente anulado, no «aclara» eritrocitos marcados y dañados por el calor que han sido introducidos en la circulación.

Autoevaluación

Preguntas

1. La molécula AIRE *(autoimmune regulator)* se expresa en:
    a) Folículos linfoides del ganglio linfático
    b) Áreas parafoliculares del ganglio linfático
    c) Corteza tímica
    d) Médula tímica
    e) Ninguna de las anteriores
2. Las vénulas poscapilares de endotelio alto (HEV) del ganglio linfático se localizan en:
    a) Cápsula
    b) Senos subcapsulares
    c) Corteza

d) Áreas paracorticales
e) Médula

3. ¿La diferenciación de inmunoblastos B a células plasmáticas o memoria tiene lugar en cuál de las siguientes zonas del ganglio linfático?
a) Manto
b) Zona oscura basal
c) Zona clara basal
d) Zona clara apical
e) Áreas paracorticales

4. Es característica de los linfocitos pro-B:
a) La expresión de TdT
b) La presencia de cadena invariable λ_5
c) La presencia de IgM en la superficie
d) La presencia de IgD en la superficie
e) Ninguna de las anteriores

5. La proteína NOTCH1 es muy importante en uno de los siguientes procesos:
a) Maduración de linfocitos B
b) Diferenciación de linfocitos B a células plasmáticas
c) Maduración de linfocitos T
d) Diferenciación de linfocitos T a células memoria
e) Diferenciación de linfocitos T a células efectoras

6. En el síndrome mononucleósico el dato característico es la linfocitosis a expensas de:
a) Linfocitos maduros
b) Linfocitos «activados»
c) Linfocitos neoplásicos
d) Células peludas
e) Ninguna de las anteriores

7. Se considera que el origen de las células de Reed-Sternberg, células diagnósticas en la enfermedad de Hodgkin, es:
a) Linfocito B
b) Linfocito T
c) Macrófago
d) Célula dendrítica
e) Célula folicular dendrítica

8. ¿En qué tipo de linfoma no hodgkiniano es característica la alteración del oncogén BCL6?
a) Leucemia linfoblástica
b) Leucemia linfática crónica
c) Linfoma folicular
d) Linfoma difuso de células grandes
e) Linfoma de la zona marginal

9. No esperaría encontrar adenopatías asociadas a esplenomegalia en:
a) Hipertensión portal

b) Síndromes linfoproliferativos
c) Enfermedades inflamatorias
d) Infecciones sistémicas
e) Ninguno de los anteriores

10. ¿Cuál de las siguientes es la causa más frecuente de hiperesplenismo?
a) Amiloidosis
b) Hipertensión portal
c) Talasemia
d) Enfermedad celíaca
e) Leucemia linfoblástica aguda

Respuestas

1. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: el timo está formado por células linfoides y células no linfoides de varios tipos. En lo que respecta a las células no linfoides, en el timo existen células epiteliales, macrófagos y células dendríticas interdigitantes. Existen diferencias importantes entre las células epiteliales corticales, encargadas de la producción de IL-7, y las células epiteliales medulares, que expresan una molécula denominada AIRE (*autoimmune regulator* [regulador autoinmune]).

2. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: la región paracortical de los ganglios linfáticos se caracteriza por dos datos: el predominio de linfocitos T y la presencia de unas estructuras vasculares especiales denominadas vénulas poscapilares de endotelio alto (HEV), a través de las cuales penetran en el ganglio los linfocitos T procedentes de otros tejidos.

3. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: en la zona clara apical, en la que los inmunoblastos se diferencian hacia células plasmáticas (con una fase previa de células linfoplasmocitoides) o hacia células memoria.

4. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: en los linfocitos pro-B tienen lugar el reordenamiento inicial y los fenómenos de la unión que llevan a la posterior síntesis de inmunoglobulinas. Por ello, de las respuestas la única correcta es la a: presencia de TdT implicada en los fenómenos de la unión.

5. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: la diferenciación específica hacia células de la serie T depende de la presencia de factores de transcripción específicos (en este caso, las proteínas NOTCH1 y GATA1) y factores solubles específicos (IL-7).

6. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: una denominación habitual de esta situación (linfocitosis con aumento de linfocitos atípicos) es la de síndrome mononucleósico. Corresponde habitualmente a una respuesta inflamatoria a infecciones (p. ej., virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, *Toxoplasma gondii* o VIH).

7. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: el origen de las células de Reed-Sternberg, características de la enfermedad de Hodgkin, son linfocitos B del folículo secundario. En estas células se han documentado la presencia de reordenamiento de genes de inmunoglobulinas o la expresión de marcadores como CD30 y CD15, propias de linfocitos B.

8. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: en algunos tipos de síndromes linfoproliferativos, existe una asociación con alteración de oncogenes específicos. Así, se observan alteraciones de BCL2 en los linfomas foliculares, MYC en el linfoma de Burkitt o BCL6 en los linfomas difusos de células grandes.

9. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: la asociación de adenopatías y esplenomegalia tiene lugar como consecuencia de la proliferación reactiva del tejido linfoide en respuesta a la infección (p. ej., brucelosis, fiebre tifoidea) o a alteraciones inmunitarias (p. ej., artritis reumatoide), la acumulación de lípidos (p. ej., enfermedad de Gaucher) o la proliferación neoplásica de las células inmunes (síndromes linfoproliferativos). En la hipertensión portal es característica la esplenomegalia aislada.

10. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: no todos los tipos de esplenomegalia cursan con hiperesplenismo; este es especialmente característico en los síndromes de

hipertensión portal.

CAPÍTULO 55

Fisiopatología general de la hemostasia (I)

Principios generales y exploración

La hemostasia es el conjunto de mecanismos encargados de que la sangre no se extravase y de que, en caso de que exista una lesión vascular, se forme un coágulo que evite la hemorragia. En la hemostasia intervienen tres elementos: los vasos, las plaquetas y el sistema plasmático de la coagulación (así como sus inhibidores). Un sistema complementario al de la coagulación es el de la fibrinólisis, también formado por activadores e inhibidores, cuya función es la disolución del coágulo una vez que se ha controlado el proceso.

En este capítulo se revisarán, inicialmente, los aspectos fisiológicos básicos de este sistema, incluyendo tanto la hemostasia primaria (vasos y plaquetas) como la secundaria (sistema plasmático de la coagulación y la anticoagulación). Además, se describirán brevemente los sistemas de fibrinólisis/antifibrinólisis, que se encuentran en equilibrio con los anteriores, y consideraremos brevemente los mecanismos de protección frente a la trombogénesis. En la segunda parte, indicaremos las pruebas clínicas y de laboratorio utilizadas para estudiar los trastornos de este sistema, tanto por defecto *(diátesis hemorrágica)* como por exceso (*hipercoagulabilidad* o trombofilia).

Recuerdo fisiológico de la hemostasia

Los tres componentes fundamentales de la hemostasia son los vasos, las plaquetas y las proteínas plasmáticas.

Papel de los vasos sanguíneos en la hemostasia

Todos los elementos de los vasos participan en el proceso hemostático. La lesión vascular da lugar inicialmente a una constricción que disminuye el flujo y, por lo tanto, la pérdida de sangre durante un breve período de tiempo. Esta vasoconstricción depende de factores neurógenos reflejos y de sustancias liberadas tanto por las plaquetas (serotonina y tromboxano A_2) como por las células endoteliales (endotelina).

Además, el endotelio y el subendotelio intervienen en la agregación plaquetaria, la coagulación y la fibrinólisis, como indicaremos más adelante.

Plaquetas

Origen y regulación

Las plaquetas son fragmentos celulares sin núcleo que proceden, en último término, del progenitor hematopoyético CFU-Mk. Los precursores inmediatos de esta línea son los megacariocitos, células gigantes caracterizadas por la duplicación nuclear sin división celular. En los megacariocitos, los orgánulos se organizan en zonas de citoplasma delimitadas por una red de invaginaciones de la membrana plasmática. Los megacariocitos se localizan en zonas próximas a los sinusoides de la médula ósea, lo que facilita el vertido a la circulación de los fragmentos citoplásmicos que constituyen las plaquetas.

En el control de la formación y la liberación de plaquetas intervienen varias citocinas ya estudiadas (GM-CSF, IL-3, IL-6 e IL-11). Sin embargo, el factor esencial en el desarrollo de esta serie es una glucoproteína denominada trombopoyetina. Esta molécula es sintetizada de forma constitutiva por los hepatocitos (y en menor medida por el riñón). Fisiológicamente se une a las plaquetas, por lo que disminuye su concentración libre. Sin embargo, en situaciones de trombopenia, aumenta su concentración plasmática promoviendo la maduración de megacariocitos y la liberación de plaquetas por unión al receptor específico *(c-mpl).* Lógicamente, en situaciones de trombocitosis tiene lugar el fenómeno contrario. Es importante señalar que la regulación por trombopoyetina depende de la masa plaquetaria, no del número de plaquetas circulantes. Así, en el hiperesplenismo (v. cap. 54), aunque el número de plaquetas circulantes es bajo, la masa plaquetaria es

normal, por lo que no aumenta la concentración plasmática de trombopoyetina.

Morfología y estructura

Las plaquetas normales son discos biconvexos de 2-4 μm de diámetro con una estructura simple formada por una membrana fosfolipídica (en la que se encuentran varios tipos de glucoproteínas y receptores), un citoesqueleto (formado por microtúbulos y microfilamentos) y varios tipos de gránulos (fig. 55-1).

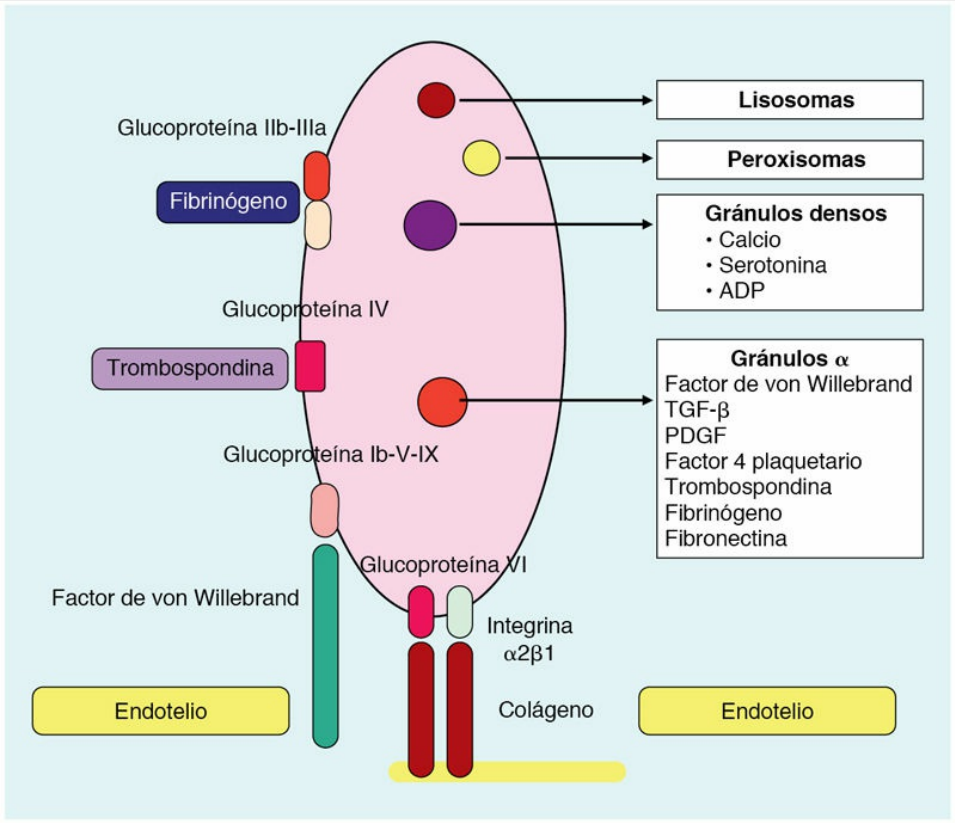


FIGURA 55-1 Estructura de la plaqueta.

Las glucoproteínas se numeran desde la I hasta la IX según sea el tamaño (de mayor a menor) y, en algunos casos, se utilizan letras (p. ej., «a» y «b») si están compuestas por subunidades. Los complejos más importantes son la *glucoproteína Ib-V-IX* (capaz de unirse a través del factor de von Willebrand al endotelio), la *glucoproteína VI y la integrina α2β1* (receptores para el colágeno), la *glucoproteína IIb-IIIa* (receptor para el fibrinógeno) y la *glucoproteína IV (CD36),* receptor para la trombospondina.

Dentro de los receptores tienen especial importancia los de ADP ($P2Y_{12}$), tromboxano A_2 (TPα-R *[thromboxane-prostanoid receptor]*) y trombina (PAR-4 *[protease-activated receptor 4]*).

Los fosfolípidos de membrana desempeñan un papel importante en la hemostasia secundaria (v. más adelante).

Los cuatro tipos principales de gránulos son los gránulos densos, los gránulos α, los lisosomas y los peroxisomas. Los *gránulos densos* contienen calcio, serotonina y difosfato de adenosina (ADP), sustancias que promueven la agregación plaquetaria y la coagulación. Los *gránulos α* son los más abundantes y contienen productos tanto sintetizados por los megacariocitos (factor de von Willebrand, factor 4 plaquetario, trombospondina, factor de crecimiento derivado de las plaquetas [PDGF], factor de crecimiento transformante β [TGF-β]) como adquiridos por endocitosis (p. ej., fibrinógeno, factor V de la coagulación) o absorbidos del plasma (albúmina, inmunoglobulinas).

Función

La vida media de las plaquetas en la circulación es de 10 días y, posteriormente, son aclaradas por el sistema mononuclear fagocítico. Cerca de un tercio de las plaquetas sanguíneas es secuestrado en el bazo. A continuación se indican las principales funciones de estos componentes sanguíneos.

Formación del trombo plaquetario. Tras la lesión del vaso, se inicia la formación del trombo plaquetario en tres fases secuenciales:

1. **Adhesión.** Se debe a la interacción entre varias glucoproteínas de la membrana plaquetaria con elementos del subendotelio. Así, el complejo Ib-V-IX se une con el subendotelio a través del factor de von Willebrand, mientras que dos tipos de proteínas (glucoproteína VI e integrina α2β1) se unen directamente al colágeno. El factor de von Willebrand es un complejo multimérico producido tanto por las plaquetas como por las células endoteliales, que desempeña dos funciones diferentes en la hemostasia: *a)* permite la adhesión de la plaqueta al subendotelio, y *b)* transporta en el plasma al factor VIII de la coagulación (v. fig. e55-1). Para su adecuada función, es preciso que exista una cantidad y función normal de una proteína denominada ADAMTS 13 *(A disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif no. 13)*, que evita la formación de multímeros «ultralargos» que promueven la agregación plaquetaria.
2. **Activación.** Los principales factores que activan a las plaquetas son de dos tipos: débiles (adrenalina y ADP) y potentes (colágeno y trombina). Las consecuencias de esta activación son de dos tipos: secreción de los gránulos (densos y α) y activación de glucoproteínas mediadoras de la agregación plaquetaria (v. fig. e55-2).
3. **Agregación.** Da lugar a la formación del trombo plaquetario por la unión de varias plaquetas. Este proceso tiene lugar por la formación

de puentes de fibrinógeno, que se fijan a las plaquetas a través de la unión a glucoproteína IIb-IIIa, y de trombospondina, que se fija a las plaquetas a través de la glucoproteína IV.

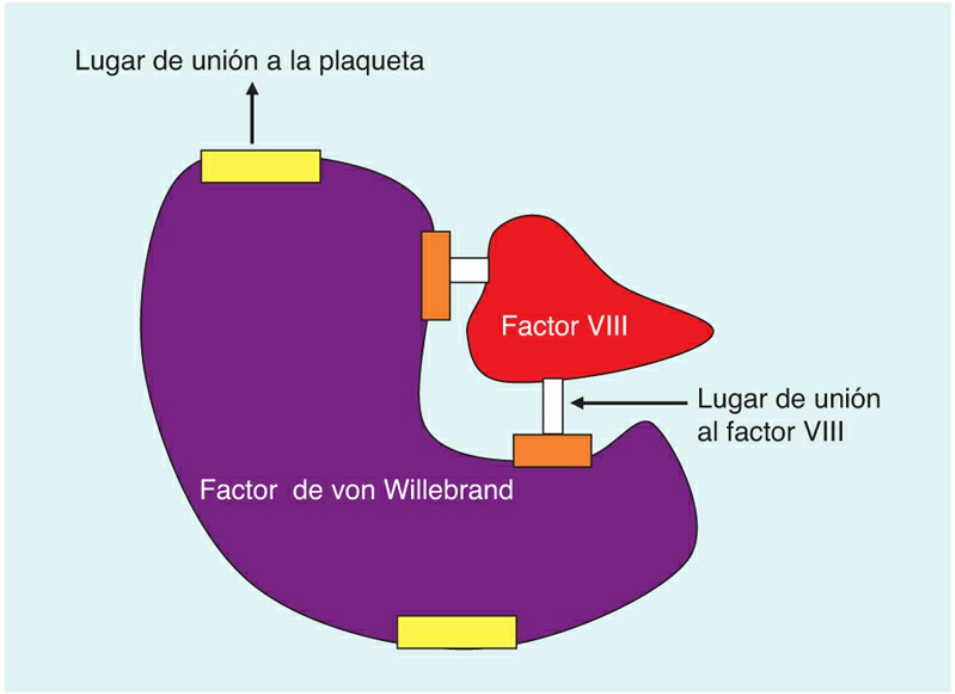


FIGURA E55-1 Factor de von Willebrand.

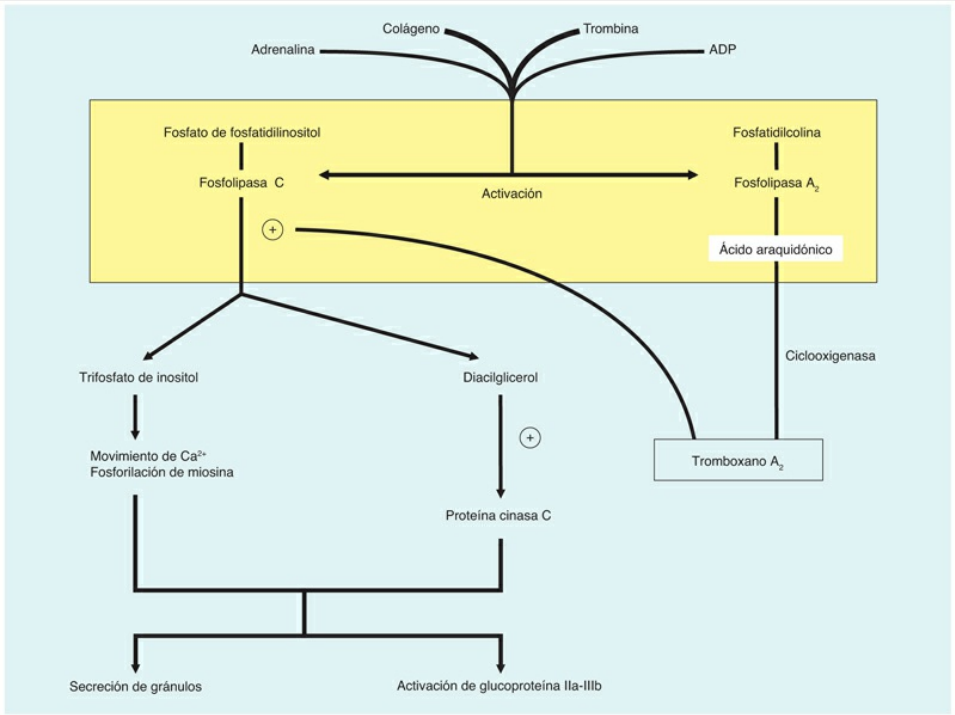


FIGURA E55-2 Activación de las plaquetas.

Participación en la hemostasia secundaria. Las plaquetas contribuyen a la formación del trombo definitivo proporcionando varios factores (p. ej., factor 3 plaquetario, factor V, fibrinógeno). Además, una vez formado el coágulo, la contracción del citoesqueleto produce la retracción del coágulo de fibrina.

Protección del endotelio capilar. Durante la vasodilatación, las plaquetas rellenan los espacios entre las células endoteliales, evitando la extravasación de sangre. Además de este papel mecánico, las plaquetas producen una gran cantidad de factores trofógenos para el endotelio (p. ej., factor de crecimiento del endotelio vascular A [VEGF-A, *vascular endothelial growth factor A*]) que fosforilan las cateninas y las cadherinas manteniendo la unión estable entre células endoteliales. Este hecho explica la aparición de petequias en alteraciones cuantitativas o cualitativas de la serie plaquetaria.

Papel en la respuesta inflamatoria. La liberación de PDGF, TGF-β y serotonina es responsable de varios fenómenos de la respuesta inflamatoria (v. cap. 10).

Proteínas plasmáticas de la hemostasia

Se incluyen en cuatro sistemas: coagulación, anticoagulación, fibrinólisis y antifibrinólisis.

Sistema plasmático de la coagulación (fig. 55-2)

El sistema plasmático de la coagulación está formado por varios «factores», la mayor parte de naturaleza proteica, con excepción del factor III (lípidos) y del factor IV (calcio) (tabla 55-1). La mayor parte de los factores proteicos son sintetizados por los hepatocitos (con excepción del factor VIII), y su vida media plasmática es muy variable (oscila entre 4 y 7 h para el factor VII y 8 días para el factor XIII). Cuatro factores de la coagulación (II, VII, IX y X) requieren para su activación funcional la carboxilación de los residuos terminales de ácido glutámico (que precisa de vitamina K), necesaria para la unión al calcio. Los factores proteicos pueden subdividirse en dos grupos: enzimas (la mayoría con un núcleo activo de serina) y cofactores.

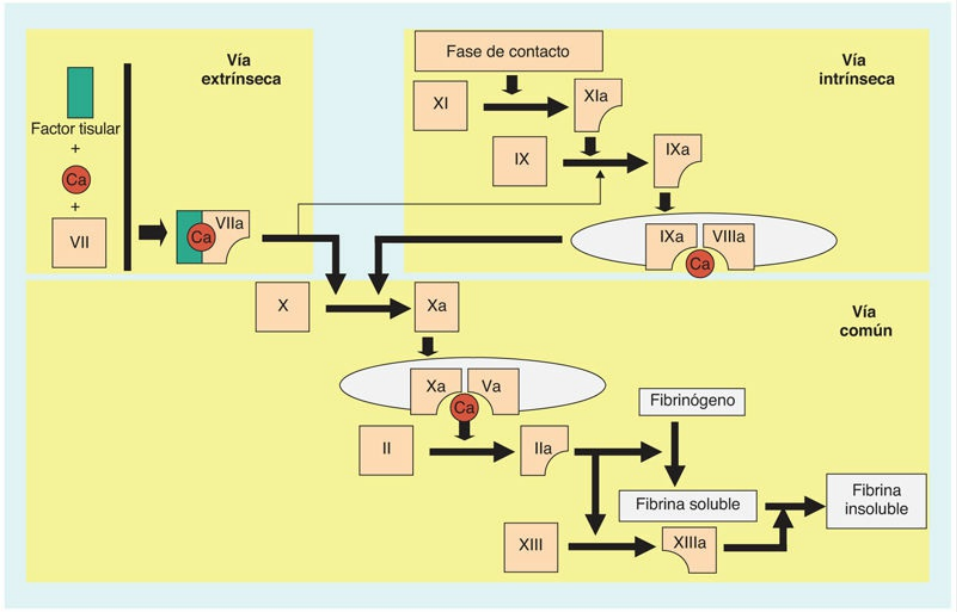


FIGURA 55-2 Esquema de la coagulación.

Tabla 55-1

Factores plasmáticos de la coagulación

Factor	Nombre	Síntesis	Dependencia de vitamina K	Función
I	Fibrinógeno	Hepatocito	No	Sustrato
II	Protrombina	Hepatocito	Sí	Enzima
III	Fosfolípidos de membrana	—	No	Cofactor
IV	Calcio iónico	—	No	Cofactor
V	Proacelerina	Hepatocito	No	Cofactor
VI	No existe	—	—	—
VII	Proconvertina	Hepatocito	Sí	Enzima
VIII	Factor antihemofílico	Sinusoides hepáticos	No	Cofactor
IX	Factor de Christmas	Hepatocito	Sí	Enzima
X	Factor de Stuart-Prower	Hepatocito	Sí	Enzima
XI	Factor de Rosenthal	Hepatocito	No	Enzima
XII	Factor de Hageman	Hepatocito	No	Enzima
—	Precalicreína o factor de Fletcher	—	No	Enzima
—	Cininógeno de alto peso molecular o factor de Fitzgerald	—	No	Cofactor

La activación normal del sistema plasmático de la coagulación conduce a la formación de un coágulo de fibrina estable. Aunque este proceso puede iniciarse *in vitro* de dos formas (vía extrínseca y vía intrínseca), ambas confluyen en una vía común. El inicio de la *vía común* depende de la acción conjunta de varios elementos: el factor X activado (Xa) por efecto de la vía

intrínseca o la extrínseca, un cofactor (factor Va), calcio y una superficie fosfolipídica (habitualmente la de las plaquetas). Este complejo se denomina protrombinasa y es capaz de convertir protrombina (factor II) en trombina (IIa). La trombina es una enzima clave de la hemostasia que desempeña varias funciones (v. más adelante). Señalaremos en este momento su papel en la hidrólisis parcial del fibrinógeno (I) para formar fibrina soluble (Ia) que, en presencia de factor XIIIa, se convierte en fibrina insoluble. La trombina también es responsable de la activación del factor XIII.

La *vía extrínseca* de la coagulación es la principal forma de activación fisiológica. Esta se produce por la liberación de factor tisular (una glucoproteína intrínseca de la membrana) al lesionarse el tejido. La unión de factor tisular a calcio y al factor VII activa este último (que también puede ser activado por la vía extrínseca, en concreto por el factor XIIa). El complejo factor tisular/calcio/VIIa activa el factor X, generando Xa, y de esta forma se inicia la vía común. Un aspecto muy importante es que este complejo también activa el factor IX.

La *vía intrínseca* incluye dos fases diferentes: la fase de contacto y la formación del activador de la vía intrínseca. Los componentes de la *fase de contacto* son la precalicreína, el cininógeno de alto peso molecular y el factor XII. Estos factores se activan al entrar en contacto con superficies cargadas negativamente (p. ej., colágeno) y de forma recíproca, es decir, el factor XIIa activa la precalicreína para formar calicreína y esta activa el factor XII. El cininógeno de alto peso molecular es esencial para la unión del resto de los componentes a las superficies de activación. El final de la fase de contacto es la activación del factor XI. Los factores de la fase de contacto no son muy importantes en la coagulación *in vivo,* lo que se demuestra porque su deficiencia no da lugar a diátesis hemorrágica. Sin embargo, el resto de los factores de esta vía también pueden ser activados directa o indirectamente una vez iniciada la vía extrínseca, actuando como aceleradores del proceso *in vivo.* Así, el factor XI puede activarse a través de la trombina. El principal efecto del factor XI es la activación del factor IX, que, en unión con calcio, un cofactor (factor VIIIa) y una superficie fosfolipídica, es capaz de activar el factor X. Por otro lado, el complejo tisular/calcio/VIIa de la vía extrínseca también es capaz de activar directamente el factor IX.

Como hemos señalado, existen múltiples interrelaciones entre los tres elementos del sistema. Así, el complejo de la vía extrínseca (factor tisular/factor VIIa/calcio) es capaz de activar directamente el factor IX. Por otro lado, el factor XIIa de la vía intrínseca es capaz de activar el factor VII. Por último, la trombina desempeña un papel esencial en múltiples aspectos de la hemostasia, ya que: *a)* induce activación plaquetaria; *b)* forma fibrina insoluble por la actuación coordinada sobre fibrinógeno y factor XIII; *c)* es la responsable de la activación de los cofactores V y VIII; *d)* activa el factor XI (evitando la dependencia de la fase de contacto); *e)* activa el sistema de proteína C/proteína S, y *f)* estimula la fibrinólisis.

Sistemas plasmáticos anticoagulantes

La amplificación «en cascada» de los sistemas mencionados en el apartado anterior daría lugar, en ausencia de otros mecanismos, a una coagulación incontrolada. No obstante, existen varios sistemas que limitan la formación de coágulos a la zona lesionada. Además de varias acciones inespecíficas (p. ej., dispersión de los factores activados por el flujo sanguíneo o aclaramiento por el hígado), existen tres sistemas anticoagulantes: sistema de las antitrombinas, sistema de proteína C/proteína S y el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI, *tissue-factor pathway inhibitor*) (fig. 55-3).

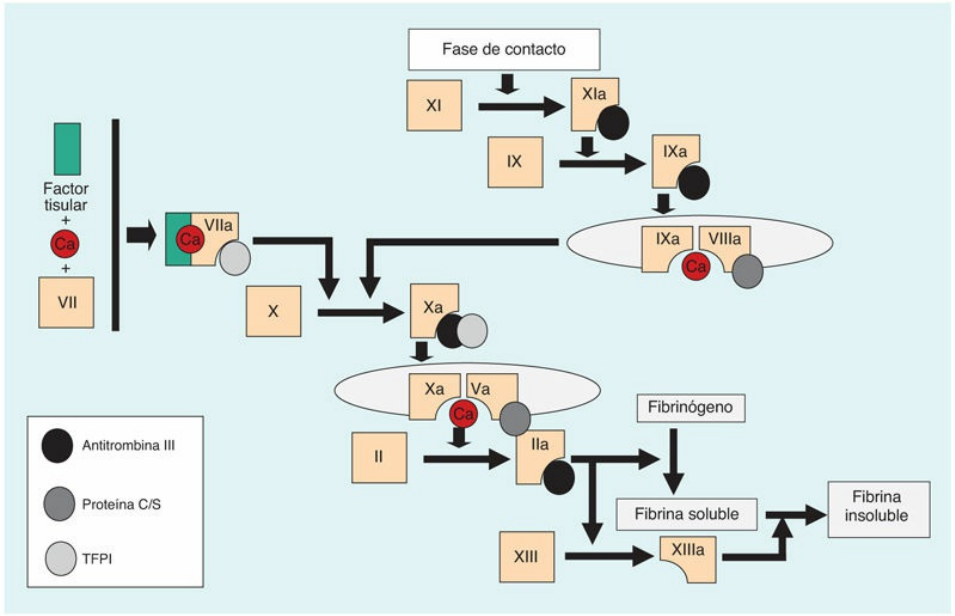


FIGURA 55-3 Sistemas plasmáticos de anticoagulación.

Sistema de las antitrombinas. Inicialmente se describieron seis tipos de «antitrombinas», aunque en la práctica solo existe una proteína específica que recibe esta denominación, la antitrombina III. La «antitrombina I» es la fibrina que al englobar a la trombina inhibe su acción, y la «antitrombina VI» son los productos de degradación del fibrinógeno (v. más adelante) que inhiben la acción de la trombina sobre el fibrinógeno. La antitrombina III es una α_2-glucoproteína, producida por el hígado, capaz de desactivar las enzimas con núcleo serina (v. fig. 55-3), es decir, factores IIa, Xa, IXa y XIa. Su actividad se incrementa de forma muy notable si se une a heparina.

Sistema de proteína C/proteína S. La proteína C de la coagulación (no debe confundirse con la proteína C reactiva) y la proteína S constituyen un segundo sistema de anticoagulación complementario. Ambas proteínas son dependientes de la vitamina K y su síntesis tiene lugar por los hepatocitos. La proteína C circula de forma inactiva y para su activación requiere una proteína endotelial (trombomodulina), un cofactor (vitronectina) y pequeñas cantidades de trombina (fig. 55-4). La proteína C activada se une a la proteína

S e inhibe los factores Va y VIIIa.

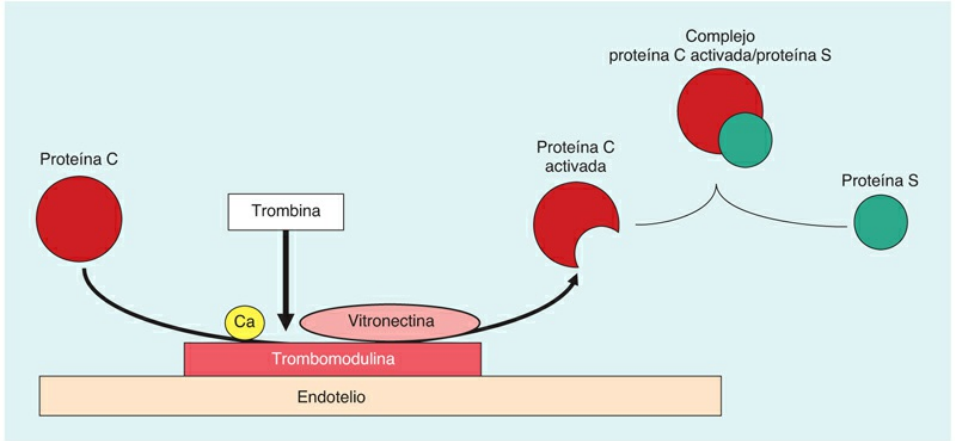


FIGURA 55-4 Complejo proteína C/proteína S.

Inhibidor de la vía del factor tisular. Es una proteína que tiene tres dominios especiales (tipo Kunitz), cada uno de los cuales se une a un elemento diferente. Esta proteína es sintetizada por las células endoteliales, se libera por acción de la heparina y circula en el plasma unida a lipoproteínas —principalmente de baja densidad (LDL)—. En la zona lesionada, esta proteína se libera de las lipoproteínas y se une desactivando inicialmente el factor Xa. Posteriormente, se fija y desactiva el complejo factor tisular/calcio/factor VIIa (fig. 55-5).

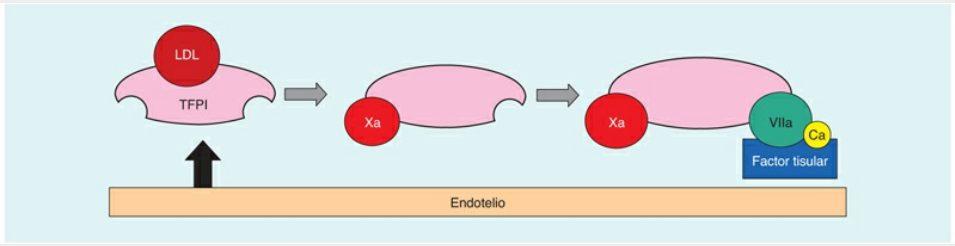


FIGURA 55-5 Inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI).

Sistemas de fibrinólisis/antifibrinólisis

El sistema de fibrinólisis/antifibrinólisis tiene como función esencial promover la destrucción del coágulo de fibrina, pero limitando su acción a esa región y evitando, por lo tanto, la destrucción del fibrinógeno.

La reacción básica del sistema es la activación de plasminógeno a plasmina, potente enzima capaz de destruir la fibrina (y el fibrinógeno) generando diversos fragmentos (productos derivados del fibrinógeno [PDF]) (fig. 55-6). Dentro de estos productos de degradación tienen especial importancia los

dímeros D, que solo traducen la acción de la plasmina sobre la fibrina *insoluble* y no sobre el fibrinógeno ni la fibrina inestable. Los elementos reguladores de este sistema son de dos tipos: los activadores del plasminógeno y los inhibidores.

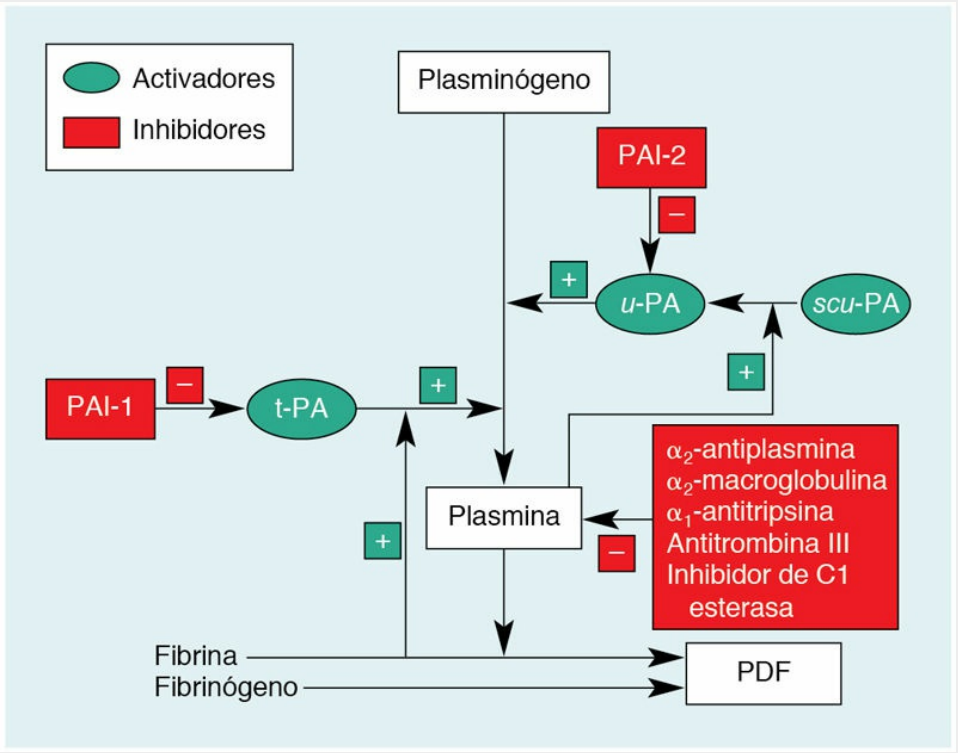


FIGURA 55-6 Sistema de fibrinólisis/antifibrinólisis.

Los activadores fisiológicos del plasminógeno son dos: el activador tisular del plasminógeno (t-PA, *tissue plasminogen activator*) y la urocinasa (u-PA). El t-PA es una proteasa, liberada por las células endoteliales y el sistema mononuclear fagocítico, que circula unido al inhibidor plasmático del plasminógeno 1 (PAI-1). En presencia de fibrina se produce la activación del plasminógeno y la transformación en plasmina. Por ello, la fibrinólisis se limita a la zona del coágulo, evitando la destrucción de fibrinógeno en otras zonas. La *urocinasa* es sintetizada como una cadena única por los fibroblastos y las células del sistema mononuclear fagocítico. Esta proteína inactiva (*scu*-PA) se dimeriza a la forma activa (*u*-PA) por acción de la plasmina.

Los inhibidores del sistema actúan tanto sobre la enzima activa (plasmina) como sobre los activadores del plasminógeno. En concreto, los *inhibidores de la plasmina* son varios tipos de moléculas cuya eficacia en orden decreciente es: α_2-antiplasmina, α_2-macroglobulina, α_1-antitripsina, antitrombina III e inhibidor de C1 esterasa. Los *inhibidores de los activadores del plasminógeno* principales son el PAI-1 (que actúa sobre el t-PA) y el PAI-2 (que actúa sobre el u-PA).

Protección frente a la trombogénesis

Una vez revisados los mecanismos generales de la hemostasia, estamos en condiciones para considerar brevemente los sistemas que evitan el desarrollo de trombosis en los vasos. Estos sistemas diferentes son el endotelio vascular, la circulación de la sangre y el equilibrio entre el sistema coagulante y el sistema fibrinolítico (tríada de Virchow).

Endotelio vascular

Los factores que se oponen a la formación de trombos son de dos tipos: mecánicos (la integridad del endotelio) y químicos. Entre los factores químicos se encuentran los siguientes: prostaciclina (PGI_2) y óxido nítrico (que inhiben la agregación plaquetaria), y diversos factores del sistema de la anticoagulación (proteína C/proteína S) y la fibrinólisis (t-PA y PAI-1).

Flujo sanguíneo

El flujo sanguíneo fragmenta y arrastra las pequeñas masas de fibrina. Por otro lado, diluye los factores procoagulantes que surgen dentro de los vasos y los transportan hasta las células del sistema monocito-macrófago, encargados de su desactivación.

Equilibrio entre el potencial coagulante y el fibrinolítico

Este equilibrio depende de los factores que facilitan la formación del coágulo y los sistemas que lo evitan o lo destruyen. El papel concreto de cada sistema varía dependiendo de los diferentes lechos vasculares. Así, por ejemplo, el sistema de proteína C/proteína S predomina en los vasos pulmonares, el sistema de proteína C/proteína S y el t-PA son los principales factores antitrombóticos en el miocardio y el t-PA predomina en los vasos hepáticos.

Exploración

La evaluación de la hemostasia incluye la exploración física y varios tipos de pruebas de laboratorio.

Exploración física

Los trastornos de la hemostasia se expresan por el aumento de hemorragias o por un incremento de trombosis (venosa y/o arterial). Las características de las trombosis se expresan en los capítulos dedicados a los diferentes órganos o sistemas, por lo que únicamente indicaremos las principales formas de hemorragia:

- **Petequias.** Son lesiones rojizas, puntiformes, presentes en la piel o las mucosas, debidas a la extravasación de eritrocitos por alteraciones en el número y/o la función de las plaquetas o lesión de los vasos. Lógicamente no desaparecen con la vitropresión, ya que los eritrocitos no vuelven a entrar en los vasos.
- **Púrpura.** Se debe a la confluencia de petequias y tiene el mismo significado.
- **Equimosis.** Son áreas extensas de sangre extravasada que proceden de una lesión de un vaso. El color rojo de las petequias y de las equimosis no se modifica con la presión, en tanto que sí que se «blanquea» el del eritema y el de las telangiectasias, porque en ambos los vasos están dilatados, pero los eritrocitos no han atravesado su pared.
- **Hematoma.** Es una acumulación de sangre en una región anatómica, que queda deformada como consecuencia.
- **Hemorragias mucosas.** Reciben diferentes denominaciones dependiendo de la zona anatómica: *epistaxis* (fosas nasales), *gingivorragia* (encías), *hemoptisis* (aparato respiratorio), *hematemesis* o *melenas* (tubo digestivo superior), *rectorragias* (tubo digestivo inferior), *hematuria* (aparato urinario), *menorragia* (endometrio). En estos casos, la causa de la hemorragia más habitual es un problema local, incluso en presencia de alteraciones de la hemostasia.
- **Hemorragias viscerales y de cavidades.** En general, aparecen en alteraciones del sistema de la coagulación, con excepción de las hemorragias cerebrales, que pueden aparecer en alteraciones de la hemostasia primaria. El *hemartros* (hemorragia intraarticular), si aparece de forma espontánea, indica una alteración del sistema plasmático de la coagulación.

En general, en las alteraciones de la hemostasia primaria las hemorragias

aparecen de forma inmediata tras la agresión y se localizan en regiones superficiales (petequias, equimosis), mientras que en las alteraciones de la hemostasia secundaria el inicio del sangrado es retardado y se localiza en zonas profundas (vísceras o cavidades).

Pruebas de laboratorio

Se clasifican habitualmente en tres grupos: aquellas que evalúan la hemostasia primaria, las que evalúan la existencia de defectos del sistema plasmático de coagulación y las empleadas en estudios de hipercoagulabilidad.

Pruebas que evalúan la hemostasia primaria

En este grupo se incluyen pruebas globales (tiempo de hemorragia) y estudios específicos, tanto del componente plaquetario (estudios cuantitativos y cualitativos) como del factor de von Willebrand.

No existen pruebas específicas para evaluar el componente vascular, ya que el test de Rumpel-Leede (o del lazo), que consiste en ocasionar una hiperpresión en el territorio venoso mediante un torniquete y evaluar la aparición de petequias, ni es sensible ni es específico, por lo que no aporta información útil.

Tiempo de hemorragia. Es una prueba que consiste en realizar una incisión en la piel del antebrazo en unas condiciones concretas (1 cm de longitud, 1 mm de profundidad, 40 mmHg de presión venosa) y medir el tiempo que tarda en cohibirse la hemorragia. En condiciones normales, el tiempo de hemorragia es de 3 a 8 min. Esta prueba depende de tres factores: número de plaquetas, función plaquetaria y normalidad del factor de von Willebrand. Por ello, se ve alterada en trombopenias, en trombopatías y en las diferentes formas de la enfermedad de von Willebrand. Esta prueba se utiliza raramente en la actualidad.

Recuento plaquetario. Se obtiene de forma simple mediante analizadores automáticos, y su valor normal está entre 150.000 y 400.000/μL. Cualquier alteración de estas cifras obliga a una visualización del frotis, ya que es relativamente frecuente la seudotrombopenia debida a la agregación de plaquetas inducida por EDTA (el anticoagulante habitual empleado en el hemograma). En este caso, aparecerán agregados plaquetarios en el frotis.

En el recuento automatizado también puede medirse el volumen plaquetario medio (VPM). Las modificaciones de esta magnitud tienen cierta utilidad en presencia de alteraciones numéricas (v. fig. e55-3). En los últimos años se ha evaluado la utilidad de las plaquetas «reticuladas» por citometría de flujo o la fracción de plaquetas inmaduras, en la diferenciación entre las trombocitopenias centrales (en las que estarían disminuidas) y las periféricas (en las que estarían aumentadas).

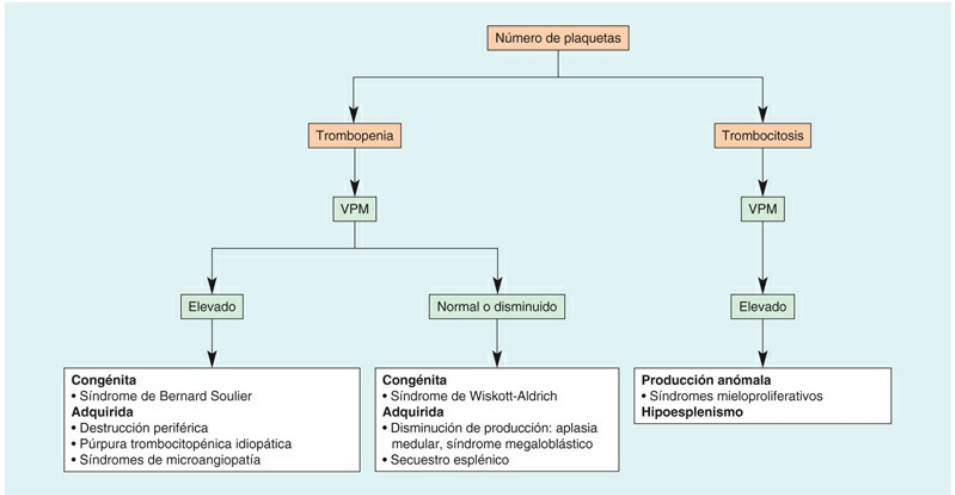


FIGURA E55-3 Utilidad del volumen plaquetario medio (VPM).

Estudios funcionales de las plaquetas. Son pruebas más complejas que únicamente deben ser empleadas en el estudio de las trombopatías. Existen múltiples pruebas que evalúan la expresión de moléculas de membrana (citometría de flujo), la secreción de los diferentes tipos de gránulos o la agregación en respuesta a diferentes estímulos. A su vez, la agregación puede evaluarse mediante técnicas de turbidimetría (estudios clásicos) o métodos automatizados.

Las pruebas turbidimétricas clásicas emplean diferentes sustancias fisiológicas (ADP, colágeno, trombina o ácido araquidónico) o exógenas (p. ej., la ristocetina, un antibiótico que ocasiona agregación mediada por el factor de von Willebrand).

Estudio del factor de von Willebrand. Es preciso evaluar su cantidad antigénica (mediante ELISA o RIA), su doble actividad funcional —adhesión plaquetaria (mediante pruebas que emplean ristocetina o glucoproteína Ib) y transporte del factor VIII (tiempo de tromboplastina parcial activado; v. más adelante)— y su estructura (mediante electroforesis).

Pruebas que evalúan las alteraciones del sistema plasmático de la coagulación

En la práctica se utilizan dos pruebas iniciales (tiempo de protrombina [TP] y tiempo de tromboplastina parcial activado [TTPA]) y varias pruebas complementarias, que solo deben realizarse atendiendo a los datos clínicos y a los resultados de las pruebas iniciales.

En la mayor parte de las pruebas de coagulación se sigue un método similar. Inicialmente, se extrae la sangre con un anticoagulante (citrato) que ocasiona un secuestro del calcio. A continuación, se centrifuga la muestra para obtener plasma, que se separa del componente celular. Sobre esta muestra de plasma se añaden calcio y un determinado estimulante (que varía en cada prueba) y se mide el tiempo que transcurre hasta la aparición de hilos de fibrina. Siempre se comparan los datos obtenidos con un plasma estándar.

Tiempo de protrombina (tiempo de Quick). Consiste en añadir al plasma un «factor tisular» (además de calcio) y medir el tiempo que transcurre hasta que aparece fibrina. Lógicamente, evalúa la normalidad de la vía extrínseca y la vía común. Por ello, un tiempo de protrombina normal indica que los factores VII, X, V, II y I son normales en cantidad y calidad, y que no existen inhibidores de los mismos. Por el contrario, una alteración indica un defecto en la cantidad, una función alterada o la presencia de inhibidores. Es necesario indicar que, para que la coagulación tenga lugar, la cantidad de cada uno de los factores debe ser al menos un 30-40% de la normal.

El tiempo de protrombina se mide en segundos y su comparación con el de un plasma control se realiza de dos formas, como cociente (ratio) entre el valor del paciente y el control, o como INR *(international normalized ratio),* que se calcula por la siguiente expresión:

$$(\text{TP paciente} / \text{TP control})^{\text{ISI}}$$

donde ISI es el índice de sensibilidad internacional.

Tiempo de tromboplastina parcial activado. Consiste en añadir al plasma un activador de la fase de contacto (caolín o sílice) y fosfolípidos (cefalina) y medir el tiempo que transcurre hasta que aparece fibrina. Lógicamente, evalúa la normalidad de la vía intrínseca y la vía común. Por ello, un tiempo de tromboplastina parcial activado normal indica que los factores de contacto (precalicreína, cininógeno de alto peso molecular y XII), XI, IX, VIII, X, V, II y I son normales en cantidad y calidad, y que no existen inhibidores de los mismos. Por el contrario, una alteración indica un defecto en la cantidad, una función alterada o la presencia de inhibidores. También en este caso es necesario indicar que, para que la coagulación tenga lugar, la cantidad de cada uno de los factores debe ser al menos un 30-40% de la normal.

El TTPA se mide en segundos y se expresa en forma de cociente (ratio) entre el obtenido en el paciente y el control.

Otras pruebas. La normalidad de las pruebas previas en un paciente con diátesis hemorrágica por alteración de la hemostasia secundaria hace poco probable la existencia de una alteración del sistema de coagulación, aunque existen dos excepciones: la deficiencia del factor XIII (en el que se forma fibrina, pero no insoluble) y el defecto en la actividad procoagulante de las plaquetas (factor III). Estos defectos pueden ser detectados mediante la medida de *estabilidad del coágulo en urea* (en la deficiencia del factor XIII el coágulo se deshace rápidamente) y mediante *la prueba del veneno de la víbora Russell* (que activa directamente el factor X, por lo que, comprobada la normalidad de los factores V, II y I, un alargamiento de esta prueba indica un fallo del factor III).

Si las pruebas sistemáticas son anormales, existen otras complementarias que ayudan en la localización del defecto. Así, el *tiempo de trombina* consiste en añadir calcio y trombina, midiendo el tiempo de formación del coágulo. Un tiempo de trombina anormal indica un defecto en cantidad o calidad del fibrinógeno, un exceso de actividad de antitrombina III (debido al uso de heparina) o un aumento de PDF (actividad de antitrombina VI). En esta situación, la *medida directa de fibrinógeno (Clauss),* la *medida de PDF* y el *tiempo de reptilasa* (que no se altera en presencia de heparina) ayudarán a localizar el defecto. Las *pruebas de mezclas* son muy útiles para distinguir si una alteración del TP o del TTPA se debe a una deficiencia cuantitativa o cualitativa de factores o si, por el contrario, se debe a la existencia de inhibidores. Estas pruebas consisten en mezclar, en relación 1:1, plasma del paciente y plasma control y repetir la prueba alterada (TP o TTPA). En situaciones en las que existe una deficiencia cuantitativa o cualitativa de los factores, al aportar un 50% con el plasma control, se normalizará la prueba (recuérdese que es suficiente un 30-40% de cada factor). No obstante, en presencia de un inhibidor, este ejercerá su efecto sobre los nuevos factores añadidos, por lo que persistirá la anormalidad. Empleando una metodología similar a la del test de mezclas, puede estudiarse la normalidad o la anormalidad de cada uno de los factores aislados.

Las *pruebas de fibrinólisis* más utilizadas son la medida de los PDF y la medida del dímero D, que evalúan la actuación de la plasmina sobre fibrinógeno y fibrina (en el caso de los PDF) y sobre fibrina insoluble (dímero D). Existe también una prueba global que evalúa la capacidad fibrinolítica del plasma, añadiendo este sobre un coágulo de euglobulinas (test de von Kaulla).

Pruebas empleadas en los pacientes con hipercoagulabilidad

En las personas con tendencia a desarrollar frecuentes episodios de trombosis venosa o arterial, es útil estudiar la actividad funcional y, en ocasiones, estructural de diversos factores responsables de la anticoagulación. Las pruebas más útiles son las siguientes.

Medida de la actividad del sistema de proteína C/proteína S. Los defectos de este sistema anticoagulante son la causa más habitual de hipercoagulabilidad hereditaria.

La prueba inicial consiste en añadir al plasma problema proteína C activada. En condiciones normales, la proteína C activada, al inhibir el factor V, prolonga el TTPA. Sin embargo, las personas con un factor V anormal (factor V Leiden, en el que existe una mutación en la posición 506 de esta proteína) presentan un alargamiento del TTPA menor, situación denominada resistencia a la proteína C activada.

Además, puede estudiarse directamente la actividad funcional y antigénica de la proteína C y de la proteína S.

Detección de mutaciones por técnicas de biología molecular. Tanto la

mutación del factor V Leiden como la 20210A de la protrombina (asociada a hipercoagulabilidad) pueden ser estudiadas directamente por técnicas de biología molecular.

Medida de la actividad de antitrombina III. Habitualmente se realiza mediante técnicas funcionales, en las que se evalúa el papel cofactor de la heparina.

Detección de anticuerpos antifosfolípidos. Estos autoanticuerpos son una causa habitual de trombosis. Los tres tipos principales son los anticuerpos anticardiolipina (p. ej., VDRL), los anticoagulantes lúpicos (p. ej., tiempo del veneno de la víbora de Russell o anticuerpos frente a fosfolípidos hexagonales) y los anticuerpos frente a la β_2-glucoproteína I (cofactor que permite la unión de anticuerpos a la cardiolipina).

Medida de homocisteína. Mediante diferentes mecanismos (v. cap. 56), el aumento de homocisteína en plasma da lugar a hipercoagulabilidad.

Autoevaluación

Preguntas

1. ¿Cuál es el lugar en el que se sintetiza la mayor parte de la trombopoyetina?
    a) Médula ósea
    b) Bazo
    c) Hígado
    d) Riñón
    e) Pulmón
2. ¿Cuál de las siguientes moléculas de la superficie plaquetaria es la responsable de la unión al fibrinógeno?
    a) Ib
    b) IIb-IIIa
    c) IV
    d) VI
    e) Ninguna de las anteriores
3. ¿Cuál de los siguientes factores de la coagulación no está producido por los hepatocitos?
    a) I
    b) II
    c) V
    d) VII
    e) VIII
4. ¿Cuál es el factor de la coagulación encargado de la estabilización de la fibrina?
    a) IX
    b) X
    c) XI

d) XII
e) XIII

5. ¿Cuál de las siguientes moléculas activas es inhibida por el complejo proteína C/proteína S?
   a) IIa
   b) Va
   c) IXa
   d) Xa
   e) XIa
6. En una alteración exclusiva de la hemostasia primaria, no esperaría encontrar:
   a) Gingivorragias
   b) Epistaxis
   c) Hemorragias cerebrales
   d) Hemartros
   e) Petequias
7. En una trombopenia de origen central (por hipoproducción), esperaría encontrar:
   a) Aumento del volumen plaquetario medio
   b) Aumento de plaquetas reticuladas
   c) Aumento de la fracción de plaquetas inmaduras
   d) Todos los anteriores
   e) Ninguno de los anteriores
8. El empleo del antibiótico ristocetina promueve la agregación plaquetaria mediada por:
   a) Ib
   b) IIb-IIIa
   c) IV
   d) VI
   e) Ninguna de las anteriores
9. Las pruebas de «mezclas» del plasma problema con el plasma control son útiles en la detección de:
   a) Defectos cuantitativos de factores
   b) Defectos cualitativos de factores
   c) Presencia de inhibidores
   d) Todos los anteriores
   e) Ninguno de los anteriores
10. En el plasma de un paciente se añade proteína C activada y se observa que no se prolonga el tiempo de tromboplastina parcial activado. Sospechará:
    a) Deficiencia de proteína C
    b) Deficiencia de proteína S
    c) Hiperhomocisteinemia
    d) Factor V Leiden
    e) Mutación 20210A de la protrombina

Respuestas

1. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: el factor esencial en el desarrollo de la serie megacariocítica es una glucoproteína denominada trombopoyetina. Esta molécula es sintetizada de forma constitutiva por los hepatocitos (y, en menor medida, por el riñón).

2. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: las glucoproteínas se numeran desde la I hasta la IX según sea el tamaño (de mayor a menor) y, en algunos casos, se utilizan letras (p. ej., «a» y «b») si están compuestas por subunidades. Los complejos más importantes son la glucoproteína Ib-V-IX (capaz de unirse a través del factor de von Willebrand al endotelio), la glucoproteína VI y la integrina $\alpha 2\beta 1$ (receptores para el colágeno), la glucoproteína IIb-IIIa (receptor para el fibrinógeno) y la glucoproteína IV (CD36), receptor para la trombospondina.

3. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: la mayor parte de los factores proteicos son sintetizados por los hepatocitos (con excepción del factor VIII), y su vida media plasmática es muy variable (oscila entre 4 y 7 h para el factor VII y 8 días para el factor XIII).

4. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: por acción de la trombina, el fibrinógeno se convierte en fibrina soluble, que es estabilizada por la acción del factor XIII.

5. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: los cofactores V y VIII son inhibidos por el sistema de proteína C/proteína S.

6. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: en general, en las alteraciones de la hemostasia primaria las hemorragias aparecen de forma inmediata tras la agresión y se localizan en regiones superficiales (petequias, equimosis y, eventualmente, en el sistema nervioso central), mientras que en las alteraciones de la hemostasia secundaria el inicio del sangrado es retardado y se localiza en

zonas profundas (vísceras o cavidades).

7. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: en el recuento automatizado es frecuente disponer del volumen plaquetario medio (VPM). Una elevación de esta magnitud aparece en algunas trombopatías congénitas (p. ej., enfermedad de Bernard-Soulier) y en las trombopenias periféricas (ya que aumenta la cantidad de plaquetas «jóvenes», que son de mayor tamaño). En los últimos años se ha evaluado la utilidad de las plaquetas «reticuladas» por citometría de flujo o la fracción de plaquetas inmaduras en la diferenciación entre las trombocitopenias centrales (en las que estarían disminuidas) y las periféricas (en las que estarían aumentadas).

8. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: las pruebas turbidimétricas clásicas emplean diferentes sustancias fisiológicas (ADP, colágeno, trombina) o exógenas (p. ej., la ristocetina, un antibiótico que ocasiona agregación mediada por el factor de von Willebrand).

9. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: las pruebas de mezclas son muy útiles para distinguir si una alteración del TP o del TTPA se debe a una deficiencia cuantitativa o cualitativa de factores o si, por el contrario, se debe a la existencia de inhibidores. Estas pruebas consisten en mezclar, en relación 1:1, plasma del paciente y plasma control y repetir la prueba alterada (TP o TTPA). En situaciones en las que existe una deficiencia cuantitativa o cualitativa de los factores, al aportar un 50% con el plasma control, se normalizará la prueba (recuérdese que es suficiente un 30-40% de cada factor). No obstante, en presencia de un inhibidor, este ejercerá su efecto sobre los nuevos factores añadidos, por lo que persistirá la anormalidad.

10. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: en condiciones normales, la proteína C activada, al inhibir el factor V, prolonga el TTPA. Sin embargo, las personas con un factor V anormal (factor V Leiden, en el que existe una mutación en la posición 506 de esta proteína) presentan un alargamiento del TTPA menor, situación denominada resistencia a la proteína C activada.

CAPÍTULO 56

Fisiopatología general de la hemostasia (II)

Diátesis hemorrágica. Hipercoagulabilidad

Con la información aportada en el capítulo 55, estamos en disposición para el estudio de los dos síndromes principales de alteración de la hemostasia: las diátesis hemorrágicas y los estados de hipercoagulabilidad o trombofilia. Además, existe una situación compleja en la que coexisten ambos fenómenos, denominada síndrome de coagulación intravascular diseminada.

Síndrome de diátesis hemorrágica

Se incluyen en este apartado las alteraciones del sistema de la hemostasia que conducen al sangrado excesivo de los vasos de forma espontánea o por traumatismos mínimos. No debe confundirse esta situación con la hemorragia secundaria a lesión primaria vascular (por traumatismo, inflamación o invasión tumoral), en la que la hemostasia general no está alterada.

De cualquier forma, la coexistencia de ambas situaciones (lesión vascular local y alteración general de la hemostasia) conduce a alteraciones más graves que cualquiera de ambos procesos por separado.

Las consecuencias, locales y generales, de las diátesis hemorrágicas son idénticas a las de las hemorragias justificadas por lesiones vasculares (v. cap. 32).

Las diátesis hemorrágicas se clasifican en cuatro tipos principales, atendiendo al principal factor alterado. Así, se distinguen las *diátesis angiopáticas* (en las que se altera el factor vascular), *trombocitopáticas* (si se alteran el número o la función de las plaquetas), *plasmopáticas* (si se alteran los factores plasmáticos de la coagulación) e *hiperfibrinolíticas* (si existe una exaltación de la fibrinólisis).

En la coagulación intravascular diseminada coexisten varios de estos trastornos, así como un aumento en la formación de trombos (v. apartado «Síndrome de coagulación intravascular diseminada»).

Diátesis hemorrágicas angiopáticas

Corresponden a alteraciones de la pared de los pequeños vasos o del tejido conjuntivo que los rodea, de tal forma que la presión hidrostática normal es capaz de romper los vasos y ocasionar hemorragias.

También pueden aparecer petequias en circunstancias de aumento de presión en una zona determinada por elevación de la presión hidrostática, siendo los vasos normales.

Mecanismos y causas

Los dos mecanismos principales son la síntesis anormal o la destrucción acelerada de la pared de los vasos.

Síntesis anormal de la pared vascular

Aparece en enfermedades hereditarias en las que se altera la estructura vascular (p. ej., en la enfermedad de Ehlers-Danlos o en la enfermedad de Rendu-Osler-Weber) o en enfermedades adquiridas (p. ej., avitaminosis C o exceso de glucocorticoides, exógeno o endógeno). En la mayoría de estos procesos existe una deficiencia en la síntesis de colágeno.

En la enfermedad de Rendu-Osler-Weber se ha demostrado que el gen de la endoglina, una molécula que mantiene unida la membrana celular al factor de crecimiento transformante β (TGF-β), es anormal. Una deficiencia de esta proteína condiciona un aumento de TGF-β libre, que facilita la angiogénesis y conduce al desarrollo de púrpura, telangiectasias y malformaciones arteriovenosas.

Destrucción acelerada de la pared vascular

Puede tener lugar por la atrofia del tejido conjuntivo perivascular (púrpura senil) o por depósito de inmunocomplejos y reacción inmunológica (principalmente en la enfermedad de Schönlein-Henoch).

Consecuencias y manifestaciones

Estas entidades poseen varios datos en común: *a)* el carácter espontáneo de las hemorragias, y *b)* la localización predominante en piel y mucosas (como corresponde a las alteraciones de la hemostasia primaria).

Algunos de los procesos mencionados presentan características peculiares que ayudan al diagnóstico. Así, en la *enfermedad de Rendu-Osler-Weber* aparecen telangiectasias en mucosas (nasal, paladar, conjuntivas) y piel (labios, pulpejos de los dedos), y malformaciones arteriovenosas en pulmón y sistema nervioso central. En la *enfermedad de Ehlers-Danlos*, además de la púrpura, aparecen hiperlaxitud articular y subluxación del cristalino. La púrpura del *escorbuto* tiene dos localizaciones específicas: perifolicular (en torno a los folículos pilosos) y en encías (gingivorragia). En la *púrpura senil*, la localización característica de las petequias es el dorso de las manos y los antebrazos. Finalmente, en las *vasculitis por hipersensibilidad* existen dos datos característicos: el carácter «palpable» de la púrpura debido a la infiltración perivascular por células inflamatorias y el predominio de las lesiones en la mitad inferior del cuerpo en algunos casos (p. ej., púrpura de Schönlein-Henoch), ya que la presión hidrostática es más elevada debido a la acción de la gravedad.

Exámenes complementarios

El tiempo de hemorragia, el número de plaquetas y las pruebas de hemostasia secundaria son normales en estos procesos.

Diátesis hemorrágicas trombocitopáticas

Son alteraciones de la hemostasia primaria que dependen de una alteración de las plaquetas. Los dos tipos principales de alteraciones plaquetarias son las *trombopenias*, en las que existe una disminución de su número, y las *trombopatías*, en las que la función se encuentra alterada.

La *trombocitosis*, definida por el aumento en el número de plaquetas, habitualmente es una alteración reactiva que aparece en varias situaciones (inflamación, neoplasias, ferropenia). En general, las trombocitosis reactivas no cursan con alteraciones de la hemostasia. En la trombocitemia esencial y otros síndromes mieloproliferativos, existen alteraciones funcionales de las plaquetas que facilitan el desarrollo de hemorragias.

Mecanismos y causas

En general, son más frecuentes las trombopenias sin alteración de la función que las trombopatías, aunque también existen alteraciones mixtas.

Trombopenias

Los mecanismos responsables de la disminución del número de plaquetas, como en otras series sanguíneas, son de cuatro tipos (fig. 56-1):

1. **Dilucional.** Es característico de las hemorragias masivas, en las que se reponen el componente plasmático y los eritrocitos, pero no las plaquetas.
2. **Distributivo.** Es propio del hiperesplenismo (v. cap. 54) y habitualmente cursa con esplenomegalia.
3. **Hipoproductivo.** Puede aparecer de forma combinada en el contexto de las alteraciones de los progenitores y los precursores hematopoyéticos (v. cap. 51) o, más raramente, de forma aislada (p. ej., en infecciones virales o por efecto de tóxicos directos como el alcohol).
4. **Destructivo.** Los mecanismos de destrucción plaquetaria pueden ser de varios tipos: *inmunes* (púrpura trombocitopénica idiopática), *infecciosos* (sepsis aislada) o *microangiopáticos* (coagulación intravascular diseminada, púrpura trombótica trombocitopénica y síndrome hemolítico urémico).

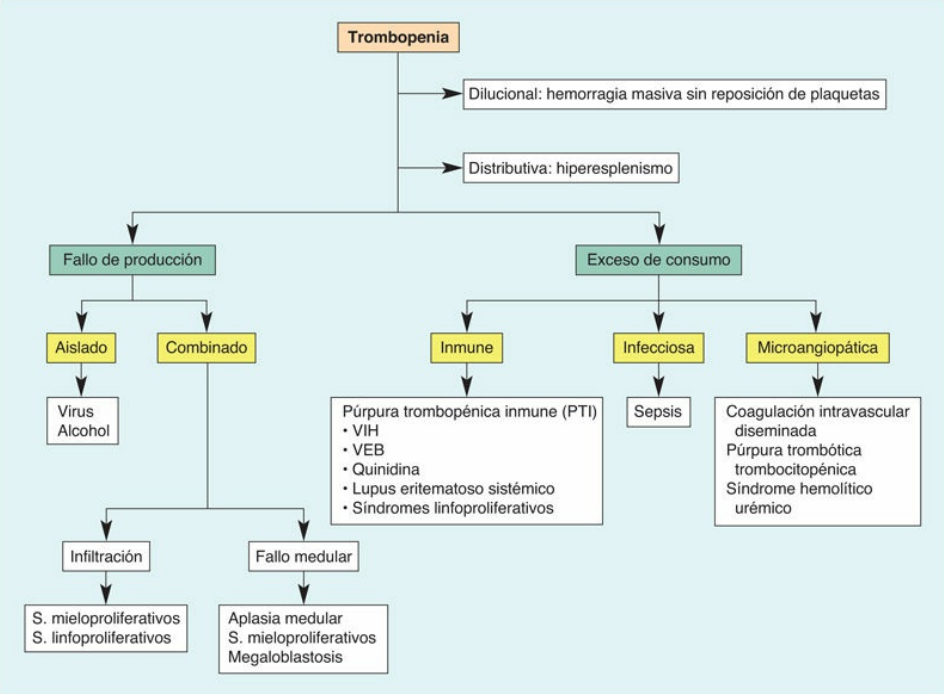


FIGURA 56-1 Mecanismos y causas de trombopenia.

La *púrpura trombocitopénica inmune* (PTI) es un síndrome caracterizado por autoanticuerpos frente a proteínas de la superficie plaquetaria (principalmente, IIb-IIIa). Los factores desencadenantes pueden ser conocidos (VIH, virus de Epstein-Barr, quinidina), relacionados con otras alteraciones inmunológicas (lupus eritematoso sistémico, síndromes linfoproliferativos) o desconocidos. Las plaquetas recubiertas por anticuerpos son fagocitadas por las células del sistema mononuclear fagocítico y presentadas al sistema inmune, lo que lleva a un aumento en la producción de autoanticuerpos. La disminución de plaquetas lleva a una hiperplasia de megacariocitos. En esta situación, los niveles de trombopoyetina suelen ser normales o poco elevados, ya que es «secuestrada» en los megacariocitos.

La *púrpura trombótica trombocitopénica* (PTT) y el *síndrome hemolítico urémico* (SHU) son procesos que se caracterizan por los siguientes datos: trombopenia, aumento de megacariocitos en la médula ósea, fragmentación de los eritrocitos y niveles muy elevados de lactato deshidrogenasa (LDH) en suero. Ambos procesos se diferencian por la afectación de otros órganos: sistema nervioso en la PTT y riñón en el SHU. En la PTT, el defecto básico es la deficiencia congénita (síndrome de Upshaw-Schulman) o adquirida (síndrome de Moschcowitz) de ADAMTS 13 (v. cap. 55). En el SHU clásico, habitualmente desencadenado por cepas específicas de *Escherichia coli*, las toxinas liberadas acceden a la circulación general y, en los glomérulos, estimulan la liberación de factor de von Willebrand multimérico por el endotelio y activan las plaquetas. También existe una forma «atípica» del síndrome hemolítico urémico relacionada con alteraciones congénitas de la

vía alterna del complemento (factor H, factor I, CD46, factor B) que llevan a una activación del complemento con lesión endotelial.

Trombopatías

Son alteraciones de la función plaquetaria que aparecen de forma hereditaria o adquirida.

Los trastornos hereditarios pueden afectar a diferentes elementos de la plaqueta (principalmente moléculas de membrana y gránulos), como queda expresado en la figura 56-2.

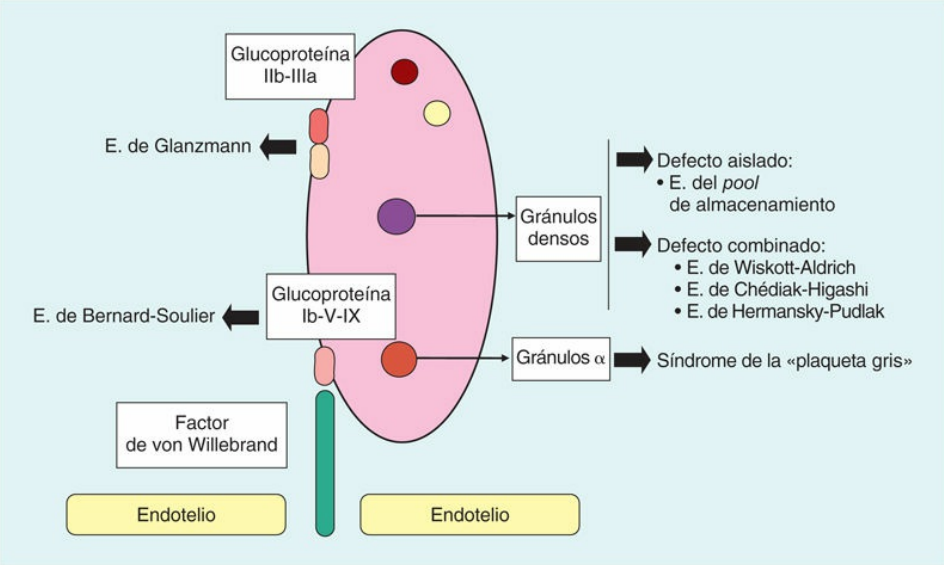


FIGURA 56-2 Principales trombopatías hereditarias.

El defecto puede afectar a la *adhesión* (por defecto del receptor Ib en la enfermedad de Bernard-Soulier), a la *activación* (alteraciones de la síntesis de prostaglandinas, no expresadas en la figura), a la agregación plaquetaria (trombastenia de Glanzmann) o a la *composición de los gránulos α* (síndrome de la «plaqueta gris») o de los gránulos densos. En esta última situación, el defecto puede estar limitado a las plaquetas (enfermedad del *pool* de almacenamiento) o presentar alteraciones en otras células con orgánulos (p. ej., enfermedades de Wiskott-Aldrich, de Chédiak-Higashi y de Hermansky-Pudlak).

Las principales alteraciones funcionales de las plaquetas aparecen por el uso de fármacos (p. ej., antiinflamatorios no esteroideos), insuficiencia renal y alteraciones de la médula ósea (síndromes mieloproliferativos y mielodisplásicos).

Consecuencias y manifestaciones

En las alteraciones plaquetarias aparecen hemorragias espontáneas en la piel y en mucosas. Las lesiones cutáneas características son las petequias, la púrpura y las equimosis (v. cap. 55), y las hemorragias en las mucosas (p. ej., epistaxis, hematemesis, melena). En estos procesos son raras las hemorragias profundas, con la excepción de las hemorragias cerebrales.

En las trombopenias, el riesgo de sangrado depende del número de plaquetas, como se expresa en la tabla 56-1.

Tabla 56-1

Grados de trombopenia y consecuencias

N.° de plaquetas	Riesgo de sangrado	Tiempo de hemorragia
100.000-150.000/μL	Nulo	Normal
50.000-99.000/μL	Nulo	Anormal
20.000-49.000/μL	Tras lesión mínima	Anormal
< 20.000/μL	Espontáneo	Anormal

Exámenes complementarios

Las dos pruebas esenciales en la evaluación inicial de las alteraciones de la hemostasia primaria son el tiempo de hemorragia y la evaluación del número de plaquetas (fig. 56-3). Por la facilidad práctica, suele anteponerse el estudio del número de plaquetas al tiempo de hemorragia.

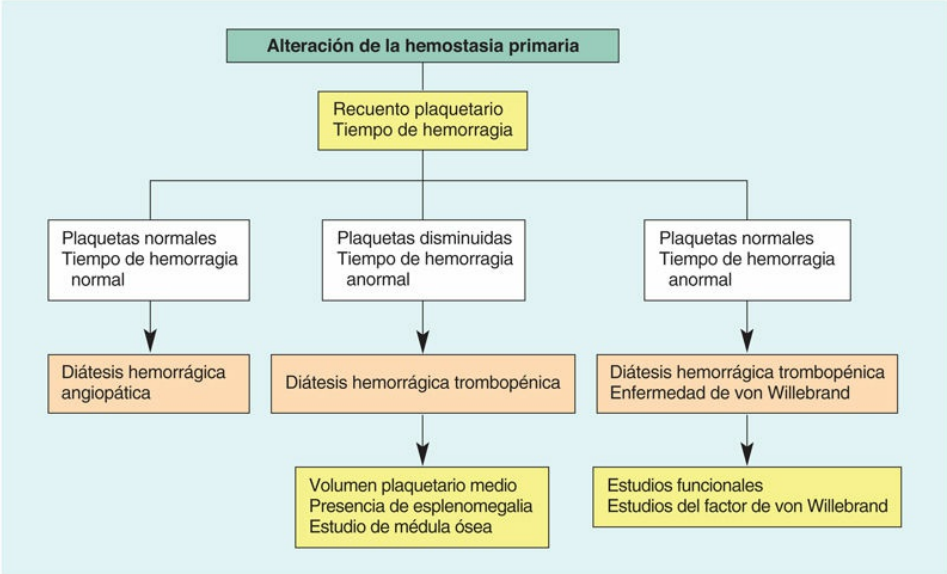


FIGURA 56-3 Pruebas complementarias útiles en las alteraciones de la hemostasia primaria.

Una alteración del recuento de plaquetas y un alargamiento del tiempo de hemorragia son datos característicos de las *diátesis hemorrágicas trombocitopénicas*. En este contexto es útil evaluar el volumen plaquetario medio y el de las plaquetas «reticuladas» (elevado en las formas destructivas,

normal en las formas hipoproductivas), la presencia de esplenomegalia y la existencia de megacariocitos en la médula ósea (aumentados en las formas destructivas y disminuidos en las formas hipoproductivas). Finalmente, la medida de algunas sustancias plasmáticas como la trombopoyetina (v. cap. 55) o la glucocalicina (forma soluble de la glucoproteína Ib) puede ayudar en la diferenciación del mecanismo patogénico, aumentando la trombopoyetina en las formas hipoproductivas y la glucocalicina en las destructivas.

El aumento de formas jóvenes también explica la menor repercusión clínica de las formas periféricas, ya que estas son más eficaces en el control de la hemostasia.

El patrón característico de las *diátesis hemorrágicas trombocitopáticas* (y de la enfermedad de von Willebrand) es la normalidad del recuento plaquetario y la anormalidad del tiempo de hemorragia. En este contexto están indicados las pruebas de función plaquetaria y el estudio del factor de von Willebrand.

Diátesis hemorrágicas plasmopáticas

Son alteraciones del sistema plasmático de la coagulación, que se manifiestan por un incremento en el sangrado.

Mecanismos y causas

Los mecanismos responsables son de tres tipos: una deficiencia de factores de la coagulación eficaces, un consumo excesivo de factores o la presencia de inhibidores del sistema.

Deficiencia de factores de la coagulación

Puede ser de origen hereditario o adquirido, y pueden verse afectadas la cantidad (defecto cuantitativo) o la calidad del factor (cualitativo).

Trastornos hereditarios

Aunque se han descrito deficiencias de prácticamente todos los factores de la coagulación, los tres procesos más frecuentes son las hemofilias A y B y la enfermedad de von Willebrand. Los factores de la coagulación deficitarios son el VIII (en la hemofilia A y en la enfermedad de von Willebrand) y el IX (en la hemofilia B).

La deficiencia de factor XI (frecuente en judíos askenazíes) raramente se asocia a sangrado, excepto en circunstancias de trauma o cirugía mayor.

Las hemofilias presentan un patrón de herencia ligado al cromosoma X, mientras que la enfermedad de von Willebrand se hereda de forma autosómica.

En la enfermedad de von Willebrand, el estudio de la cantidad, la actividad funcional y la estructura de este factor plasmático permite la clasificación en tres tipos: *tipo I* (defecto cuantitativo parcial), *tipo II* (defectos cualitativos, de los que existen muchas variedades) y *tipo III* (defecto cuantitativo total).

Trastornos adquiridos

En general, los defectos adquiridos afectan simultáneamente a varios factores de la coagulación, con la excepción del defecto aislado del factor X, que aparece de forma característica en la amiloidosis, ya que la sustancia amiloide secuestra dicho factor.

Las formas adquiridas más habituales son la insuficiencia hepatocelular y la deficiencia de vitamina K.

En la *insuficiencia hepatocelular* de cualquier origen, disminuye la síntesis de la práctica totalidad de los factores proteicos de la coagulación, con excepción del factor VIII.

La *avitaminosis K* aparece en cuatro situaciones principales: el empleo de antimicrobianos por vía oral (que alteran la síntesis bacteriana de este compuesto), los síndromes de malabsorción (que disminuyen su incorporación al plasma), los síndromes de colestasis (que disminuyen la absorción de vitaminas liposolubles) y el empleo de anticoagulantes orales (que evitan el reciclaje de la vitamina K). La disminución de la vitamina K ocasiona una deficiente carboxilación de los residuos de ácido glutámico de los factores II, VII, IX y X (así como de las proteínas C y S).

Consumo excesivo de factores

La situación característica es la coagulación intravascular diseminada.

Anticoagulantes circulantes

Suelen ser anticuerpos que aparecen en respuesta a la administración de factores exógenos (p. ej., en pacientes con hemofilia) o espontáneamente. Los autoanticuerpos espontáneos pueden aparecer en personas sin otros problemas patológicos o asociados a otras enfermedades (p. ej., lupus eritematoso sistémico, neoplasias o uso de fármacos). En general, la presencia de estos antagonistas tiene las mismas consecuencias que la carencia de los factores frente a los que van dirigidos. Sin embargo, en otras ocasiones (p. ej., anticuerpos antifosfolípidos) su consecuencia es el desarrollo de trombosis (v. más adelante).

También se han descrito inhibidores adquiridos del factor de von Willebrand en tumores o enfermedades autoinmunes, cuyas consecuencias son similares a las de la enfermedad de von Willebrand hereditaria.

Consecuencias y manifestaciones

Las hemorragias de las diátesis plasmopáticas tienen tres características comunes. En primer lugar, requieren un traumatismo, aunque sea mínimo,

para que se pongan en marcha, ya que la hemostasia primaria es capaz de controlar el sangrado espontáneo. En segundo lugar, se localizan en regiones profundas (cavidades, órganos internos). Finalmente, son tardías y alcanzan su máximo desarrollo en horas o días, ya que al ser normales las plaquetas se forma un coágulo provisional (hemostasia primaria) que detiene la extravasación sanguínea, aunque de manera insuficiente; por lo tanto, lo único que consigue es enlentecerla.

Las manifestaciones clínicas de las hemofilias dependen de los niveles plasmáticos de los factores VIII o IX (tabla 56-2).

Tabla 56-2

Relación entre la cantidad de factor en las hemofilias y las consecuencias

Niveles de factor	Diátesis hemorrágica
< 1%	Grave
1-5%	Moderada
5-20%	Leve

Los *hemartros,* o hemorragias articulares, prácticamente son patognomónicos de la hemofilia. Esta peculiar localización se debe a la escasa cantidad de factor tisular en las estructuras articulares, por lo que las dos vías de activación de la coagulación (extrínseca e intrínseca) son deficitarias en la cavidad articular.

En la enfermedad de von Willebrand coexisten manifestaciones de alteración de la hemostasia primaria (debido al papel del factor de von Willebrand en la adhesión plaquetaria) y la secundaria (debido a su papel en el transporte del factor VIII).

Exámenes complementarios

Dependiendo del mecanismo patogénico y de los factores deficitarios, se alteran el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) y/o el tiempo de protrombina (TP). Si el problema causal es una deficiencia de factores (hereditaria o adquirida, cuantitativa o cualitativa), los test de mezclas corrigen el defecto. Por el contrario, en presencia de inhibidores, la adición de plasma normal no corrige la prueba de hemostasia alterada.

En la enfermedad de von Willebrand, lógicamente, además de una alteración del TTPA, existe un alargamiento del tiempo de hemorragia.

En la tabla 56-3 se indican los resultados de las principales pruebas de hemostasia en las principales diátesis hemorrágicas plasmopáticas.

Tabla 56-3

Pruebas de hemostasia en las diátesis hemorrágicas plasmopáticas

Trastorno	Tiempo de protrombina	Tiempo de tromboplastina parcial activado	Tiempo de trombina	Prueba de mezclas	Tiempo de hemorragia
Hemofilia A	Normal	Anormal	Normal	Corrige el TTPA	Normal
Hemofilia B	Normal	Anormal	Normal	Corrige el TTPA	Normal
Enfermedad de von Willebrand	Normal	Anormal	Normal	Corrige el TTPA	Anormal
Deficiencia de vitamina K	Anormal	Anormal	Anormal	Corrige el TTPA	Normal
Insuficiencia hepatocelular	Anormal	Anormal	Anormal	Corrige el TTPA	Normal
Inhibidores	Variable dependiendo del tipo de inhibidor	Variable dependiendo del tipo de inhibidor	Variable dependiendo del tipo de inhibidor	No corrige la prueba alterada	Variable dependiendo del tipo de inhibidor

Diátesis hemorrágicas hiperfibrinolíticas

El último mecanismo que lleva a la diátesis hemorrágica es el aumento de la fibrinólisis. La hiperfibrinólisis puede ser secundaria (p. ej., en la coagulación intravascular diseminada) o primaria (sin incremento previo de la coagulación). En este apartado solo nos referiremos a la forma primaria.

Mecanismos y causas

El aumento primario de la fibrinólisis puede deberse a un incremento de los activadores del plasminógeno o a una deficiencia de los inhibidores de la plasmina. El aumento del activador del plasminógeno aparece en trastornos hereditarios y en varias situaciones adquiridas, como el carcinoma de próstata, los traumatismos o el golpe de calor. La deficiencia de α_2-antiplasmina aparece de forma hereditaria.

Consecuencias y manifestaciones

Las hemorragias son la consecuencia de la disolución rápida del coágulo y de la depleción de factores de la coagulación, que son degradados por la plasmina.

Exámenes complementarios

Los datos característicos de la fibrinólisis primaria indican la actuación de la plasmina sobre el fibrinógeno. Por ello, se encontrarán una elevación de los productos derivados del fibrinógeno (PDF) y una alteración del test de von Kaulla, pero la medida de los niveles de dímero D será normal (ya que no se ha formado previamente).

Síndrome de hipercoagulabilidad o trombofilia

Se denomina *trombofilia* o *hipercoagulabilidad* al aumento en la tendencia a la formación de trombos. En otras palabras, basadas en la expresión de McFarlane, sería la activación de la hemostasia en un lugar inadecuado y en un momento inoportuno. Así pues, un trombo es un coágulo constituido dentro del sistema circulatorio (vasos o corazón) que puede interrumpir la circulación de la sangre.

Los trombos están constituidos por una masa de fibrina que engloba a las células de la sangre. Atendiendo a las características hemodinámicas del lugar de formación, su composición es diferente. Así, los *trombos arteriales,* formados en condiciones de alto flujo sanguíneo, contienen escasos eritrocitos y una mayor proporción de plaquetas (trombos «blancos»). Por el contrario, los *trombos venosos,* formados en circunstancias de estasis sanguínea, son más ricos en eritrocitos y pobres en plaquetas (trombos «rojos»).

Mecanismos y causas

A continuación, se indican los tres mecanismos que promueven la trombogénesis, teniendo en cuenta los factores de Virchow que llevan a la formación de un trombo (fig. 56-4).

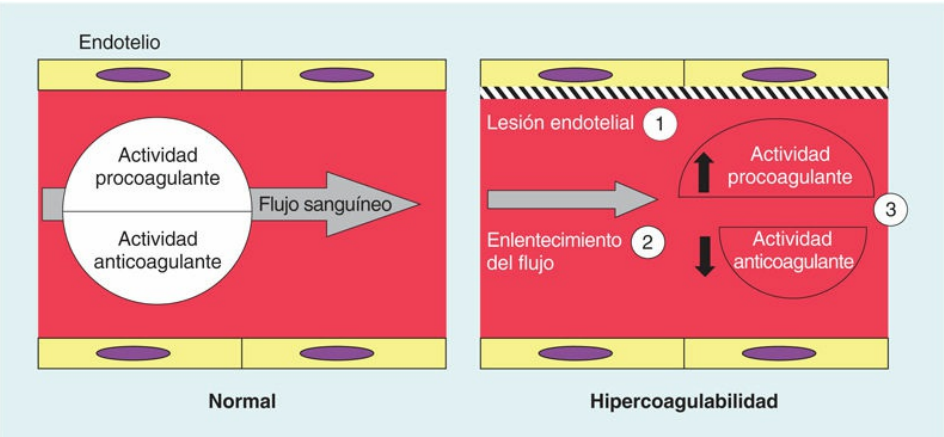


FIGURA 56-4 Mecanismos de hipercoagulabilidad.

Alteración del endotelio

El mecanismo general que promueve la trombogénesis consiste en la disminución de sustancias anticoagulantes liberadas por el endotelio y la puesta en marcha de todos los mecanismos procoagulantes: *a)* adhesión de las plaquetas, con posterior activación y agregación; *b)* activación de la fase de

contacto y, por lo tanto, de la vía intrínseca, y *c)* liberación de factor tisular, que activa la vía extrínseca.

Este mecanismo es el responsable de la trombosis en muchas situaciones frecuentes: *a)* trombosis arteriales sobre placas de ateroma ulceradas (desprovistas de endotelio); *b)* trombosis venosas sobre lesiones endoteliales inducidas por dispositivos intravasculares (p. ej., catéteres), y *c)* trombosis intracardíacas en lesiones parietales del miocardio (p. ej., en los infartos agudos de miocardio).

Existen dos situaciones menos frecuentes que también se asocian a hipercoagulabilidad: el *síndrome antifosfolípido* y la *hiperhomocisteinemia.* El síndrome antifosfolípido puede aparecer de forma secundaria (p. ej., en el lupus eritematoso sistémico) o de forma primaria. La hiperhomocisteinemia puede aparecer de forma hereditaria (v. cap. 65) o adquirida (deficiencia de vitamina B_{12} o ácido fólico). En ambas situaciones, la agresión inmunológica (anticuerpos frente a fosfolípidos o frente a β_2-glucoproteína I) o el exceso de homocisteína dan lugar a varias consecuencias que llevan a la hipercoagulabilidad: *a)* disminución de factores anticoagulantes (principalmente la trombomodulina); *b)* aumento de factores procoagulantes (factor tisular), y *c)* disminución de la fibrinólisis (disminución del activador tisular del plasminógeno [t-PA] con aumento del inhibidor plasmático del plasminógeno 1 [PAI-1]).

Enlentecimiento de la circulación

Este factor desempeña un papel importante en las trombosis relacionadas con una disminución de la circulación venosa (p. ej., inmovilización, obesidad, insuficiencia cardíaca, deshidratación, hiperviscosidad) o arterial (p. ej., estenosis mitral).

Desequilibrio entre el potencial coagulante y el fibrinolítico

Teóricamente, podrían ocasionar hipercoagulabilidad cuatro situaciones: un aumento de los factores procoagulantes, un descenso de los sistemas anticoagulantes, un descenso de los factores fibrinolíticos y un aumento de los sistemas antifibrinolíticos.

- **Aumento de los factores de coagulación.** En los últimos años se ha comprobado que un aumento de la actividad de los factores I, VIII y XI se asocia con un aumento de la tendencia a la trombosis.
- **Descenso de los sistemas anticoagulantes.** Los más frecuentes son las deficiencias del sistema de proteína C/proteína S y la deficiencia de antitrombina III. Las alteraciones de este sistema pueden afectar a la estructura o la función de la proteína C o S o, lo que es más frecuente, condicionar una resistencia al complejo proteína C/proteína S (factor V Leiden). La deficiencia de antitrombina III

puede ser hereditaria o adquirida (p. ej., en el síndrome nefrótico).
- **Alteraciones del sistema fibrinolítico/antifibrinolítico.** Aunque se han detectado alteraciones hereditarias en ambos sistemas, cuya consecuencia es la tendencia a la trombofilia, estas son excepcionales.

La importancia relativa de estos factores es diferente en los trombos arteriales y los venosos. Así, en los trombos arteriales los factores principales son la lesión endotelial y la activación plaquetaria secundaria, mientras que en los trombos venosos los factores más importantes son la estasis sanguínea y el desequilibrio entre el potencial procoagulante y el fibrinolítico. Los trombos venosos son más frecuentes en las extremidades inferiores. Su presencia en otras localizaciones suele asociarse a factores específicos (v. tabla e56-1).

Tabla e56-1

Trombosis venosas en localizaciones «atípicas»

Localización	Factores asociados
Sistema nervioso central	Estrógenos
Retina	Hipertensión arterial Diabetes mellitus Tabaco Obesidad
Extremidades superiores	Catéteres
Venas suprahepáticas (Budd-Chiari)	Síndromes mieloproliferativos Síndromes antifosfolípido Hemoglobinuria paroxística nocturna
Vena porta	Cirrosis
Vena esplénica	Pancreatitis
Venas mesentéricas	Enfermedad inflamatoria pélvica Pancreatitis Neoplasias
Venas renales	Neoplasias Síndrome nefrótico

Consecuencias y manifestaciones

Las consecuencias de la formación de trombos dependen de la localización en el sistema circulatorio, del grado de oclusión que ocasionen y de su evolución.

Así, los *trombos arteriales* e *intracardíacos* suelen ser murales y no ocluyen inicialmente la luz del vaso, ya que se forman en áreas de elevado flujo. Las consecuencias de estos trombos pueden ser de dos tipos: *a)* rotura y embolización en ramas más pequeñas del árbol vascular, ocasionando isquemia en el tejido, y *b)* organización, con proliferación de fibroblastos formando una placa de ateroma (v. cap. 29).

Los *trombos venosos* tienden a ser oclusivos desde el inicio, ocasionando un aumento de la presión hidrostática del sistema venoso. Las consecuencias

locales posteriores dependerán del desarrollo de sistemas colaterales. Los trombos venosos también pueden desprenderse y acceder a la circulación ocasionando émbolos. En esta situación, debido a razones anatómicas, el lugar habitual de embolización son las arterias pulmonares.

Exámenes complementarios

En personas con factores de riesgo para el desarrollo de trombosis, no es preciso realizar de forma sistemática estudios especiales de hemostasia. Sin embargo, en presencia de trombosis de repetición, o si la localización no es la habitual, es conveniente realizar un cribado de causas hereditarias responsables de hipercoagulabilidad (v. cap. 55).

Síndrome de coagulación intravascular diseminada

La coagulación intravascular diseminada (CID) es un síndrome que incluye en su patogenia todas las alteraciones de la hemostasia. Así, inicialmente se produce una formación acelerada de trombos en múltiples vasos. Este hecho da lugar a un consumo de plaquetas y factores de la coagulación (coagulopatía por consumo) que altera tanto la hemostasia primaria como la secundaria, y, por otro lado, se activa la fibrinólisis de forma secundaria.

Mecanismos y causas

La fase inicial de la CID es la activación de la coagulación en el interior de los pequeños vasos (fig. 56-5). Los mecanismos que ponen en marcha la coagulación son de varios tipos.

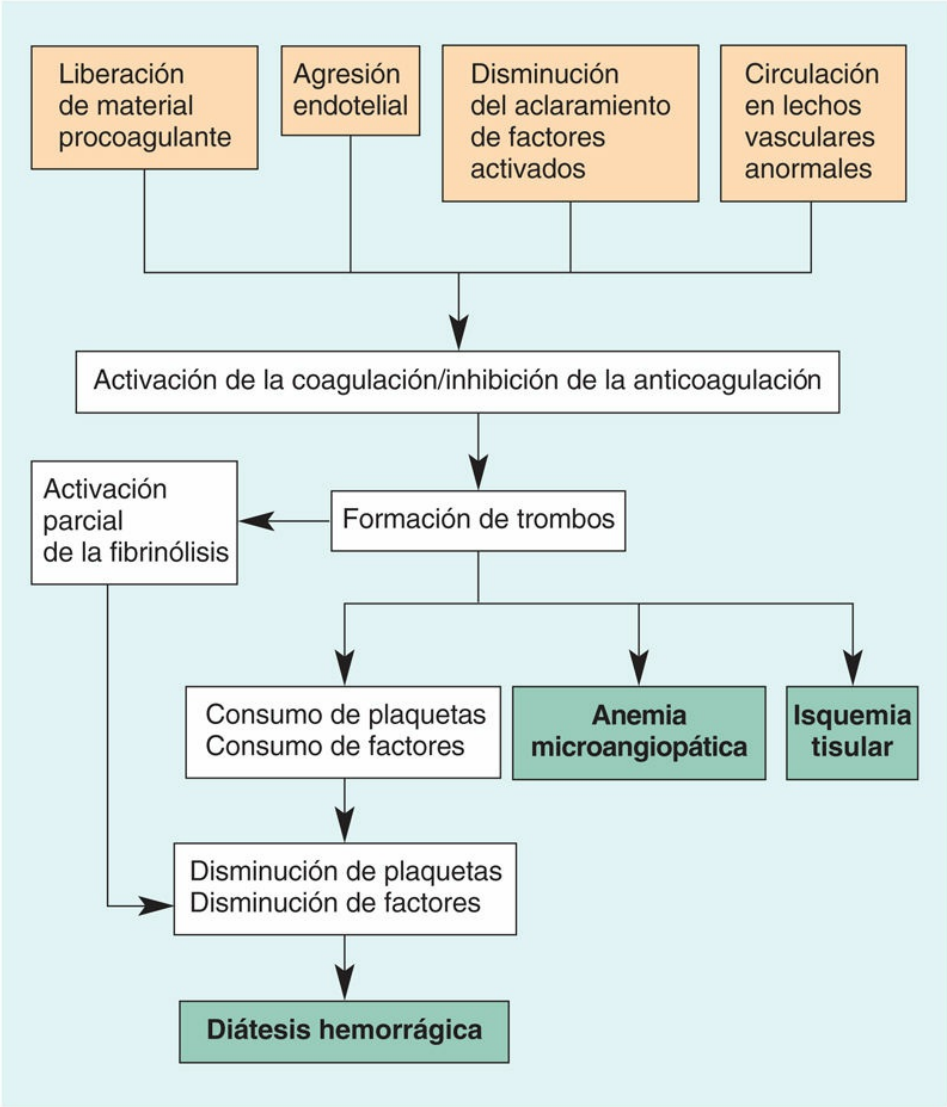


FIGURA 56-5 Patogenia y fisiopatología de la coagulación intravascular diseminada.

Ingreso de material procoagulante en la circulación

Este material actúa como el factor tisular iniciando la formación de tromboplastina por la vía extrínseca o de otras formas (p. ej., la mucina de los tumores mucosecretores activa directamente el factor X). Las fuentes de material promotor de la coagulación son diversas (p. ej., fetos muertos retenidos, tumores, macrófagos activados por endotoxina, etc.).

Agresión al endotelio vascular

Esto supone tanto la adhesión de las plaquetas como la activación del factor XII y, por lo tanto, la activación de la vía intrínseca. Este es el mecanismo que actúa en la sepsis por gramnegativos, en la que la endotoxina lesiona el endotelio de dos formas: directamente y estimulando a los macrófagos para la secreción de factor de necrosis tumoral α (TNF-α) y otras citocinas. Además, el TNF-α promueve la coagulación porque desactiva el sistema de la proteína

C. Otros ejemplos de este mecanismo son las reacciones a tóxicos (p. ej., venenos de serpientes o drogas como las anfetaminas).

Persistencia anormal de productos activadores de la coagulación en la circulación

Esto es lo que ocurre en la insuficiencia hepatocelular, ya que el hígado desempeña un papel importante en el «aclaramiento» de productos procoagulantes.

Circulación a través de lechos vasculares anormales

Esta situación tiene lugar en los hemangiomas gigantes (síndrome de Kasabach-Merritt), en los que se produce una activación de factores de la coagulación cuando la sangre atraviesa el lecho vascular anormal.

Consecuencias y manifestaciones

La activación de la cascada de la coagulación (y la inhibición de todos los sistemas anticoagulantes) lleva a la formación de trombos en los pequeños vasos. Este hecho tiene varias consecuencias nocivas: *a)* se consumen plaquetas y factores de la coagulación, de tal forma que el plasma circulante se «convierte» en suero; *b)* los eritrocitos son fragmentados al atravesar los lechos vasculares obstruidos, y *c)* aparece isquemia de los tejidos.

En lo que respecta a la coagulación, el consumo de plaquetas y factores condiciona un sangrado generalizado. La fibrinólisis de los pacientes con CID se encuentra parcialmente estimulada como consecuencia de los depósitos de fibrina, lo que agrava aún más la deficiencia de fibrinógeno, y los PDF inhiben la acción de la trombina. Sin embargo, la estimulación de la fibrinólisis es insuficiente para destruir todos los trombos formados (debido a un exceso de PAI-1).

La manifestación habitual de la CID es un cuadro agudo y grave, con sangrado en múltiples localizaciones y datos de shock por la isquemia de los tejidos.

Exámenes complementarios

Los datos complementarios derivan del consumo de factores (trombopenia, alargamiento del TP, el TTPA y el tiempo de trombina [TT] con descenso del fibrinógeno) y de la fibrinólisis secundaria (aumento de PDF y de dímero D). Como puede comprenderse fácilmente, ninguno de estos datos «aislados» permite el diagnóstico sindrómico de CID, aunque sí la combinación de estos (como el sistema de puntuación de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia [v. tabla e56-2]).

Bibliografía de la parte 7

Andersen CL, Tesfa D, Siersma VD, Sandholdt H, Hasselbalch H, Bjerrum OW, et al. Prevalence and clinical significance of neutropenia discovered in routine complete blood cell counts: a longitudinal study. *J Intern Med*. 2016;279:566–575.

Andrès E, Serraj K, Zhu J, Vermorken AJ. The pathophysiology of elevated vitamin B12 in clinical practice. *QJM*. 2013;106:505–515.

Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2018;93:704–715.

Apperley JF. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet*. 2015;385:1447–1459.

Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet*. 2017;390:298–310.

Blasco Pelicano M, Rodríguez de Córdoba S, Campistol Plana JM. Síndrome hemolítico urémico atípico. *Med Clin (Barc)*. 2015;145:438–445.

Boender J, Kruip MJ, Leebeek FW. A diagnostic approach to mild bleeding disorders. *J Thromb Haemost*. 2016;14:1507–1516.

Boztug K, Klein C. Genetics and pathophysiology of severe congenital neutropenia syndromes unrelated to neutrophil elastase. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2013;27:43–60.

Crawley JT, Scully MA. Thrombotic thrombocytopenic purpura: basic pathophysiology and therapeutic strategies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:292–299.

DeLoughery TG. Microcytic anemia. *N Engl J Med*. 2014;371:1324–1331.

Devalet B, Mullier F, Chatelain B, Dogné JM, Chatelain C. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a review. *Eur J Haematol*. 2015;95:190–198.

Djulbegovic M, Dugdale LS, Lee AI. Evaluation of Polycythemia: A teachable moment. *JAMA Intern Med*. 2018;178:128–130.

Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2015;373:1136–1152.

Flaumenhaft R. Making (anti)sense of factor XI in thrombosis. *N Engl J Med*. 2015;372:277–278.

Gando S, Levi M, Toh CH. Disseminated intravascular coagulation. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16037.

George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med*. 2014;371:654–666.

Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368:1033–1044.

Godeau B. Immune thrombocytopenic purpura: major progress in knowledge

of the pathophysiology and the therapeutic strategy, but still a lot of issues. *Presse Med*. 2014;43(4 Pt 2):e47–e48.

Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2017 update on diagnosis, risk stratification and management. *Am J Hematol*. 2017;92:1243–1259.

Green R, Allen LH, Bjørke-Monsen AL, Brito A, Guéant JL, Miller JW, et al. Vitamin B_{12} deficiency. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17040.

Hayward CPM. How I investigate for bleeding disorders. *Int J Lab Hematol*. 2018;40(Suppl 1):6–14.

Hernandez Boluda JC, Gómez M, Pérez A. Inhibidores de JAK2. *Med Clin (Barc)*. 2016;147:70–75.

Hill A, DeZern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17028.

Huck V, Schneider MF, Gorzelanny C, Schneider SW. The various states of von Willebrand factor and their function in physiology and pathophysiology. *Thromb Haemost*. 2014;111:598–609.

Jain A, Naniwadekar M. An etiological reappraisal of pancytopenia-largest series reported to date from a single tertiary care teaching hospital. *BMC Hematol*. 2013;13:10.

Kashiwagi H, Tomiyama Y. Pathophysiology and management of primary immune thrombocytopenia. *Int J Hematol*. 2013;98:24–33.

Kenne E, Nickel KF, Long AT, Fuchs TA, Stavrou EX, Stahl FR, et al. Factor XII: a novel target for safe prevention of thrombosis and inflammation. *J Intern Med*. 2015;278:571–585.

Koralkova P, van Solinge WW, van Wijk R. Rare hereditary red blood cell enzymopathies associated with hemolytic anemia - pathophysiology, clinical aspects, and laboratory diagnosis. *Int J Lab Hematol*. 2014;36:388–397.

Koury MJ. Abnormal erythropoiesis and the pathophysiology of chronic anemia. *Blood Rev*. 2014;28:49–66.

Kremer Hovinga JA, Coppo P, Lämmle B, Moake JL, Miyata T, Vanhoorelbeke K. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17020.

Levine RL. Another piece of the myeloproliferative neoplasms puzzle. *N Engl J Med*. 2013;369:2451–2452.

Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet*. 2016;387:907–916.

Masias C, Cataland SR. The role of ADAMTS13 testing in the diagnosis and management of thrombotic microangiopathies and thrombosis. *Blood*. 2018;132:903–910.

Mega JL, Simon T. Pharmacology of antithrombotic drugs: an assessment of oral antiplatelet and anticoagulant treatments. *Lancet*. 2015;386:281–291.

Murray PJ. Macrophage Polarization. *Annu Rev Physiol*. 2017;79:541–566.

Nangalia J, Grinfeld J, Green AR. Pathogenesis of Myeloproliferative Disorders. *Annu Rev Pathol*. 2016;11:101–126.

Negrini S, Pappalardo F, Murdaca G, Indiveri F, Puppo F. The antiphospholipid syndrome: from pathophysiology to treatment. *Clin Exp Med*. 2017;17:257–267.

Newburger PE, Dale DC. Evaluation and management of patients with isolated neutropenia. *Semin Hematol*. 2013;50:198–206.

Pascual-Figal DA. Amplitud de distribución eritrocitaria, mucha más información con solo mirar el hemograma. *Med Clin (Barc)*. 2013;140:449–450.

Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *Lancet*. 2016;388:187–197.

Picard C, Burtey S, Bornet C, Curti C, Montana M, Vanelle P. Pathophysiology and treatment of typical and atypical hemolytic uremic syndrome. *Pathol Biol (Paris)*. 2015;63:136–143.

Piel FB, Steinberg MH, Rees DC. Sickle Cell Disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1561–1573.

Piel FB, Weatherall DJ. The α-thalassemias. *N Engl J Med*. 2014;371:1908–1916.

Rodríguez de Santiago E, Ferre Aracil C, García García de Paredes A, Moreira Vicente VF. Anemia perniciosa. Del pasado al presente. *Rev Clin Esp*. 2015;215:276–284.

Röllig C, Knop S, Bornhäuser M. Multiple myeloma. *Lancet*. 2015;385:2197–2208.

Rozin A, Hoffman R, Hayek T, Balbir-Gurman A. Felty's syndrome without rheumatoid arthritis? *Clin Rheumatol*. 2013;32:701–704.

Schreiber K, Sciascia S, de Groot PG, Devreese K, Jacobsen S, Ruiz-Irastorza G, et al. Antiphospholipid syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18005.

Shallis RM, Ahmad R, Zeidan AM. Aplastic anemia: Etiology, molecular pathogenesis, and emerging concepts. *Eur J Haematol*. 2018;101:711–720.

Shatzel JJ, O'Donnell M, Olson SR, Kearney MR, Daughety MM, Hum J, et al. Venous Thrombosis in Unusual Sites: A practical review for the Hematologist. *Eur J Haematol*. 2019;102:53–62.

Skokowa J, Dale DC, Touw IP, Zeidler C, Welte K. Severe congenital neutropenias. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17032.

Spivak JL. Polycythemia vera, the hematocrit, and blood-volume physiology. *N Engl J Med*. 2013;368:76–78.

Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med*. 2013;368:149–160.

Theoharides TC, Valent P, Akin C. Mast Cells, Mastocytosis, and related disorders. *N Engl J Med*. 2015;373:163–172.

Veyradier A. Von Willebrand Factor-A New Target for TTP Treatment? *N Engl J Med*. 2016;374:583–585.

Vreede AP, Bockenstedt PL, Knight JS. Antiphospholipid syndrome: an update for for clinicians and scientists. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29:458–466.

Ware RE, de Montalembert M, Tshilolo L, Abboud MR. Sickle cell disease. *Lancet*. 2017;390:311–323.

Young NS. Aplastic Anemia. *N Engl J Med*. 2018;379:1643–1656.

Zahid MF, Patnaik MM, Gangat N, Hashmi SK, Rizzieri DA. Insight into the molecular pathophysiology of myelodysplstic syndromes: targets for novel therapy. *Eur J Haematol*. 2016;97:313–320.

Zeng Y, Katsanis E. The complex pathophysiology of acquired aplastic anaemia. *Clin Exp Immunol*. 2015;180:361–370.

Zheng XL. ADAMTS13 and von Willebrand factor in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Annu Rev Med*. 2015;66:211–225.

Tabla e56-2

Puntuación para la sospecha de coagulación intravascular diseminada

Magnitud	Valor	Puntuación
N.° de plaquetas	> 100.000/μL	0
	50.000-99.000/μL	+1
	< 50.000/μL	+2
Tiempo de protrombina	< 3 s sobre el valor de referencia	0
	4-5 s sobre el valor de referencia	+1
	> 6 s sobre el valor de referencia	+2
Fibrinógeno	> 1 g/L	0
	< 1 g/L	+1
Aumento de los PDF y/o el dímero D	Sin aumento	0
	Aumento moderado	+1
	Aumento importante	+2

Una puntuación > 5 sugiere coagulación intravascular diseminada manifiesta.

Una puntuación < 5 no sugiere coagulación intravascular diseminada manifiesta.

Autoevaluación

Preguntas

1. ¿En cuál de las siguientes situaciones no existe una alteración de la pared vascular?
    a) Enfermedad de Rendu-Osler-Weber
    b) Enfermedad de Bernard-Soulier
    c) Enfermedad de Ehlers-Danlos
    d) Escorbuto
    e) Enfermedad de Cushing

2. La presencia de telangiectasias en piel y mucosas, así como de malformaciones arteriovenosas, es característica de:
    a) Enfermedad de Rendu-Osler-Weber
    b) Enfermedad de Schönlein-Henoch
    c) Enfermedad de Ehlers-Danlos
    d) Escorbuto
    e) Enfermedad de Cushing
3. ¿Cuál es el mecanismo principal de la trombopenia que aparece en la púrpura trombocitopénica autoinmune?
    a) Dilucional
    b) Distributivo
    c) Hipoproductivo
    d) Destructivo
    e) Ninguno de los anteriores
4. La alteración de los gránulos α es el mecanismo patogénico de:
    a) Enfermedad de Bernard-Soulier
    b) Trombastenia de Glanzmann
    c) Síndrome de la «plaqueta gris»
    d) Enfermedad del *pool* de almacenamiento
    e) Enfermedad de Hermansky-Pudlak
5. La deficiencia de vitamina K, además de alterar la síntesis de algunos factores de la coagulación, altera la síntesis de:
    a) Antitrombina III
    b) Proteína C/proteína S
    c) Inhibidor del factor tisular
    d) Todos los anteriores
    e) Ninguno de los anteriores
6. En un paciente se encuentra una historia familiar de sangrado. El TTPA está alargado, y el TP y el TT son normales. El tiempo de hemorragia está alargado. Sospechará:
    a) Hemofilia A
    b) Hemofilia B
    c) Factor V Leiden
    d) Enfermedad de von Willebrand
    e) Ninguno de los anteriores
7. En una hiperfibrinólisis primaria, no esperaría encontrar:
    a) Disminución del fibrinógeno
    b) PDF normales
    c) Dímero D normal
    d) Test de von Kaulla anormal
    e) Todos los anteriores
8. Con respecto a los trombos arteriales:
    a) Contienen más glóbulos rojos y menos plaquetas que los venosos
    b) Se deben principalmente a alteraciones en el potencial

procoagulante/fibrinolítico
c) Suelen ser murales inicialmente
d) Todas las anteriores son correctas
e) Ninguna de las anteriores es correcta

9. El principal mecanismo de producción de coagulación intravascular diseminada en las neoplasias es:
a) Ingreso en la circulación de material procoagulante
b) Agresión al endotelio vascular
c) Presencia anormal en sangre de activadores de la coagulación
d) Circulación a través de lechos anormales
e) Ninguno de los anteriores

10. En un paciente con coagulación intravascular diseminada, esperaría encontrar:
a) Trombopenia
b) Disminución del tiempo de protrombina
c) Disminución del tiempo de tromboplastina parcial activado
d) Aumento de los PDF
e) Todos los anteriores

Respuestas

1. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: la síntesis anormal de la pared vascular aparece en enfermedades hereditarias en las que se altera la estructura vascular (p. ej., en la enfermedad de Ehlers-Danlos o en la enfermedad de Rendu-Osler-Weber) o en enfermedades adquiridas (p. ej., avitaminosis C o exceso de glucocorticoides, exógeno o endógeno).

2. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: en la enfermedad de Rendu- Osler-Weber aparecen telangiectasias en mucosas (nasal, paladar, conjuntivas) y piel (labios, pulpejos de los dedos), y malformaciones arteriovenosas en pulmón y sistema nervioso central. En la enfermedad de Ehlers-Danlos, además de la púrpura, aparecen hiperlaxitud articular y subluxación del cristalino. La púrpura del escorbuto tiene dos localizaciones específicas: perifolicular (en torno a los folículos pilosos) y en encías (gingivorragia). En la púrpura senil, la localización característica de las petequias es el dorso de las manos y los antebrazos.

3. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: los mecanismos de destrucción plaquetaria pueden ser de varios tipos: inmunes (púrpura trombocitopénica idiopática), infecciosos (sepsis aislada) o microangiopáticos (coagulación intravascular diseminada, púrpura trombótica trombocitopénica y síndrome hemolítico urémico).

4. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: en las trombopatías hereditarias, el defecto puede afectar a la adhesión (por defecto del receptor Ib en la enfermedad de Bernard-Soulier), a la activación (alteraciones de la síntesis de prostaglandinas), a la agregación plaquetaria (trombastenia de Glanzmann) o a la composición de los gránulos α (síndrome de la «plaqueta gris») o de los gránulos densos. En esta última situación, el defecto puede estar limitado a las plaquetas (enfermedad del *pool* de almacenamiento) o presentar alteraciones en otras células con orgánulos (p. ej., enfermedades de Wiskott-Aldrich, de Chédiak-Higashi y de Hermansky-Pudlak).

5. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: la disminución de la vitamina K ocasiona una deficiente carboxilación de los residuos de ácido glutámico de los factores II, VII, IX y X (así como de las proteínas C y S).

6. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: en la enfermedad de von Willebrand, además de una alteración del TTPA, existe un alargamiento del tiempo de hemorragia.

7. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: los datos característicos de la fibrinólisis primaria indican la actuación de la plasmina sobre el fibrinógeno. Por ello, se encontrarán una elevación de los productos derivados del fibrinógeno (PDF) y una alteración del test de von Kaulla, pero la medida de los niveles de dímero D será normal (ya que no se ha formado previamente).

8. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: los trombos arteriales, formados en condiciones de alto flujo sanguíneo, contienen escasos eritrocitos y una mayor proporción de plaquetas (trombos «blancos»). Además, los factores principales son la lesión endotelial y la activación plaquetaria secundaria, mientras que en los

trombos venosos los factores más importantes son la estasis sanguínea y el desequilibrio entre el potencial procoagulante y el fibrinolítico. Finalmente, los trombos arteriales e intracardíacos suelen ser murales y no ocluyen inicialmente la luz del vaso, ya que se forman en áreas de elevado flujo.

9. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: el material procoagulante actúa como el factor tisular iniciando la formación de tromboplastina por la vía extrínseca o de otras formas (p. ej., la mucina de los tumores mucosecretores activa directamente el factor X). Las fuentes de material promotor de la coagulación son diversas (p. ej., fetos muertos retenidos, tumores, macrófagos activados por endotoxina, etc.).

10. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: los datos complementarios de la CID derivan del consumo de factores (trombopenia, y alargamiento del TP, el TTPA y el TT, con descenso del fibrinógeno) y de la fibrinólisis secundaria (aumento de los PDF y del dímero D).

PARTE 8

Fisiopatología y Patogenia General del Sistema Endocrino, del Crecimiento y de la Diferenciación del Sexo

Capítulo 57: Fisiopatología general del sistema endocrino. Fisiopatología del bloque hipotálamo-hipófisis

Capítulo 58: Fisiopatología del tiroides

Capítulo 59: Fisiopatología de las glándulas suprarrenales

Capítulo 60: Fisiopatología de las gónadas

Capítulo 61: Fisiopatología de la diferenciación del sexo y del crecimiento

Capítulo 62: Fisiopatología de la glándula paratiroides y del metabolismo del calcio, el fósforo y el magnesio

CAPÍTULO 57

Fisiopatología general del sistema endocrino. Fisiopatología del bloque hipotálamo-hipófisis

En este capítulo señalaremos inicialmente algunos aspectos generales del sistema endocrino. Para ello, se revisarán las características fisiológicas comunes de las principales hormonas, incluida su forma de regulación. A continuación, indicaremos los mecanismos y las causas generales de los síndromes endocrinos, así como las consecuencias generales y las manifestaciones.

En la segunda parte del capítulo, nos centraremos en el estudio específico de la fisiopatología del bloque hipotálamo-hipófisis.

Aspectos generales del sistema endocrino

Recuerdo fisiológico

Las principales hormonas se clasifican en tres tipos principales (cuadro 57-1): peptídicas, esteroideas y con núcleo de tirosina (hormonas tiroideas). Las hormonas tiroideas, aunque estructuralmente corresponden al primer grupo (aminoácidos), poseen propiedades biológicas más similares a las de las hormonas esteroideas. Las diferencias entre los tres tipos se indican en la tabla 57-1.

Cuadro 57-1 Tipos de hormonas

Proteicas

Hipotalámicas

- CRH: *corticotropic releasing hormone*
- GHRH: *growth hormone releasing hormone*
- GnRH: *gonadotropin releasing hormone*
- TRH: *thyrotropin releasing hormone*

Hipofisarias

- GH: hormona del crecimiento
- Prolactina
- ACTH: *adrenocorticotropic hormone*
- TSH: *thyroid stimulating hormone*
- FSH: *follicle stimulating hormone*
- LH: *luteinizing hormone*
- ADH: vasopresina/hormona antidiurética
- Oxitocina

Reguladoras del metabolismo P/Ca

- PTH: parathormona
- Calcitonina

Reguladoras del metabolismo intermediario

- Insulina
- Glucagón
- Somatostatina

Otras

- Inhibina
- IGF: *insulin-like growth factor*

Esteroideas

- Aldosterona
- Cortisol
- Deshidroepiandrosterona
- Progesterona
- Testosterona
- Dihidrotestosterona
- Estradiol

Tiroideas

- T_3: triyodotironina
- T_4: tiroxina

Tabla 57-1

Diferencias entre los tipos de hormonas

Características	Hormonas proteicas	Hormonas esteroideas
Síntesis	Como precursores	Como molécula activa
Solubilidad:	Hidrosolubles	Liposolubles
• Moléculas transportadoras	No	Sí
• Vida media	Corta	Larga
• Administración oral	No	Sí
Receptores	Membrana plasmática	Citoplasma
Catabolismo	Peptidasas	Citocromo P450

Hormonas peptídicas

La mayoría de las hormonas se incluyen en este tipo y poseen varias propiedades comunes:

- Su síntesis se realiza en forma de *precursores.* Habitualmente, en el retículo endoplásmico rugoso se sintetiza una preprohormona, que posee una secuencia que «dirige» la molécula hacia el aparato de Golgi. En este orgánulo se modifica la estructura hormonal, se añaden residuos glucídicos y se «empaquetan» las moléculas en forma de gránulos que serán liberados en respuesta a estímulos específicos. Dependiendo del tipo de glándula, las hormonas se liberan en forma activa (p. ej., hormonas hipofisarias) o como precursores que son activados en el momento de la liberación (p. ej., insulina).
- Son *hidrosolubles,* por lo que no requieren de moléculas transportadoras en el plasma. Esta propiedad también condiciona otros hechos: *a)* una reducida vida media en el plasma (mayor en las glucoproteínas); *b)* la incapacidad para atravesar membranas biológicas (lipídicas), y *c)* su imposibilidad para ser administradas por vía oral.
- Sus efectos se ejercen sobre *receptores localizados en la membrana plasmática,* que son muy abundantes en condiciones basales en las células diana. La interacción entre las hormonas peptídicas y sus receptores lleva a múltiples efectos por actuación de segundos «mensajeros» (el primer mensajero sería la propia hormona). Los dos principales sistemas de transducción de las señales son la fosforilación de determinadas proteínas y la liberación de calcio desde sus depósitos. A su vez, la fosforilación de los mensajeros puede ser el resultado de la interacción directa entre la hormona y el receptor (p. ej., insulina) o estar mediada por sistemas que incluyen proteínas G (fijadoras de GTP), enzimas sin actividad cinasa (p. ej., adenilato ciclasa o fosfolipasas) y proteína cinasas (fig. 57-1).
- Su *metabolismo* es *muy rápido* y está *mediado por diferentes peptidasas.*

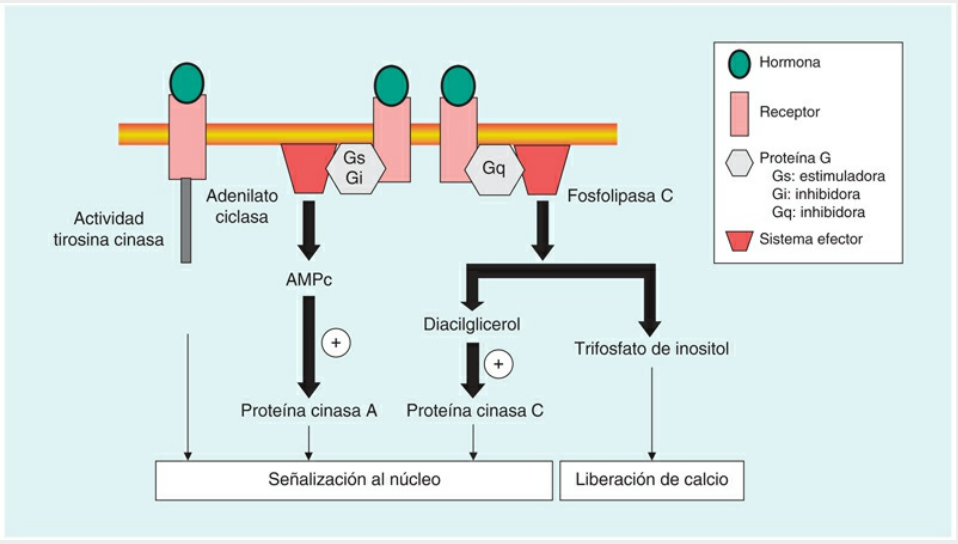


FIGURA 57-1 Mecanismo general de acción de las hormonas peptídicas.

Hormonas esteroideas y tiroideas

Las hormonas esteroideas están producidas por las glándulas suprarrenales y las gónadas a partir de la molécula de colesterol. Las hormonas tiroideas y la vitamina D activa (1,25-dihidroxicolecalciferol [1,25$(OH)_2$CC]) poseen una estructura diferente, pero comparten con las anteriores varias características esenciales:

- Son sintetizadas en el retículo endoplásmico liso (esteroides) y en la luz de los folículos tiroideos (hormonas tiroideas) como *hormonas activas.*
- Son de *naturaleza lipídica,* lo que condiciona la necesidad de ser vehiculadas en el plasma por moléculas transportadoras. Estas sustancias transportadoras pueden ser inespecíficas (p. ej., la albúmina o la transtiretina, denominada previamente prealbúmina) o específicas para cada tipo de hormona (p. ej., *corticosteroid binding globulin* [CBG]). La liposolubilidad condiciona otras características: una vida media prolongada, la facilidad para atravesar la membrana plasmática y la posibilidad de ser administradas por vía oral.
- Sus efectos dependen de *receptores intracelulares* (citoplásmicos o nucleares), como se indica en la figura 57-2. Estos receptores poseen dos tipos de estructuras: las destinadas a la unión con la hormona y las encargadas de la unión con secuencias de ácido desoxirribonucleico (ADN) concretas (denominadas *hormone receptor element* [HRE]). Una misma hormona puede desencadenar diferentes efectos en las células dependiendo de la presencia de otros factores de transcripción (TF). La unión del complejo hormona-receptor al ADN puede desencadenar efectos inmediatos, aunque lo más habitual es que sean tardíos, debido a la transcripción de genes y síntesis de proteínas.
- El metabolismo de las hormonas esteroideas lo desempeña el sistema P450 hepático, mientras que el de las hormonas tiroideas se debe a las desyodinasas presentes en diversos tejidos (v. cap. 58).

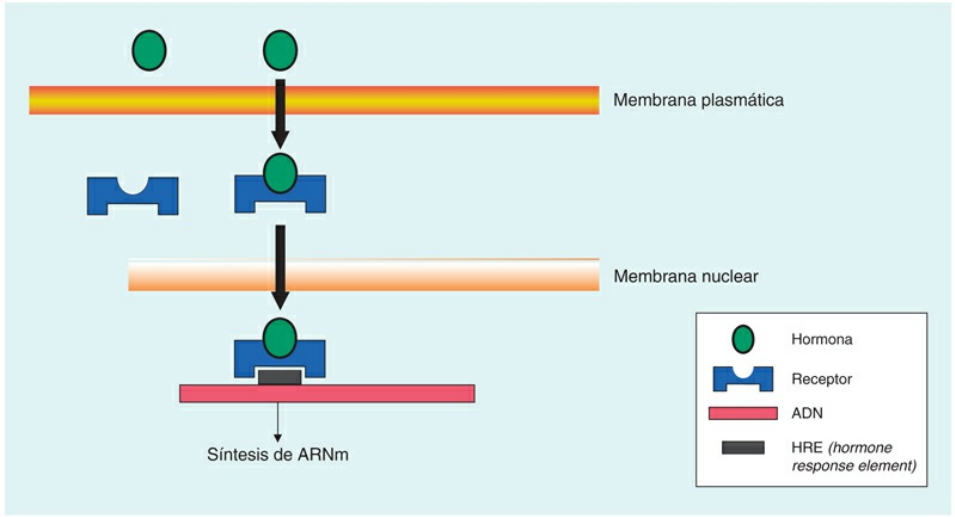


FIGURA 57-2 Mecanismo general de acción de las hormonas esteroideas.

Regulación de la acción hormonal

Los principales factores que modulan la acción hormonal, actuando sobre la secreción y/o los efectos de las hormonas, son: *a)* la *edad* (siendo diferentes los efectos en el feto, el niño, el adolescente o el adulto); *b)* los *ritmos de secreción*, que pueden deberse a factores neurológicos (ritmo sueño-vigilia), a influencias ambientales (p. ej., citocinas) o a la propia regulación hormonal; estos ritmos de secreción pueden ser muy variables en el tiempo: minutos (p. ej., secreción de hormona luteinizante [LH]), horas (ritmo circadiano de cortisol), semanas (ciclo menstrual) o meses (variación estacional de tiroxina), y *c) retroalimentación (feedback):* en la mayor parte de los «ejes», los niveles de hormona activa modulan de forma inversa la producción de hormona reguladora (p. ej., un aumento de cortisol inhibe la producción hipotalámica de hormona liberadora de ACTH [CRH] y la producción hipofisaria de corticotropina u hormona adrenocorticotrópica [ACTH]).

Síndromes

Mecanismos y causas

Los diversos síndromes endocrinos se deben a dos mecanismos no excluyentes: variaciones del tamaño de la glándula y modificaciones de la actividad hormonal (hiperfunción o hipofunción).

Las *variaciones del tamaño glandular* corresponden habitualmente a la proliferación del tejido endocrino (benigna o maligna) o a la infiltración por tejido inflamatorio o sustancias extracelulares (p. ej., amiloide).

La *hiperfunción* aparece como consecuencia de: *a)* un incremento inadecuado en la secreción hormonal (primario o secundario); *b)* una inhibición del catabolismo; *c)* un aumento de los efectos en la célula diana, y *d)* la existencia de factores estimuladores no habituales (hormonas o

anticuerpos).

La *hipofunción* también puede derivarse de varios mecanismos: *a)* la disminución de la síntesis de una hormona, tanto por la destrucción de la glándula (por agentes físicos, químicos, biológicos o mecanismos autoinmunes) como en deficiencias hereditarias; *b)* la deficiencia de factores estimulantes fisiológicos; *c)* la síntesis de una hormona anormal desde el punto de vista biológico; *d)* las alteraciones en el transporte y/o metabolismo, y *e)* las alteraciones del órgano diana por destrucción de este, por ausencia de receptores o por resistencia a los efectos hormonales.

En algunas situaciones concretas coexisten los tres mecanismos. Así, por ejemplo, en algunos adenomas hipofisarios se produce un efecto masa, disminuye la secreción de algunas hormonas y se incrementa la de otras (prolactina).

Consecuencias y manifestaciones

Las consecuencias clínicas derivan de los tres mecanismos mencionados. Así, el *aumento del tamaño glandular* puede ocasionar compromiso de espacio en una localización anatómica o lesionar (por compresión o infiltración) las estructuras próximas. En algunas glándulas superficiales, este aumento de tamaño puede ser detectado en la exploración física. Las manifestaciones de *hiper-* e *hipofunción* derivan del exceso o el defecto de las acciones que desempeñan fisiológicamente las hormonas implicadas y serán consideradas más adelante al estudiar la fisiopatología de cada sistema.

El diagnóstico de laboratorio de los síndromes de hiper- e hipofunción endocrinas del eje hipotalámico-hipofisario-glandular se basa principalmente en la medida de las hormonas producidas por la glándula diana (tiroides, suprarrenal, gónada) y en la determinación de las hormonas hipofisarias estimulantes. La consideración conjunta de ambos datos permite identificar el trastorno presente (fig. 57-3).

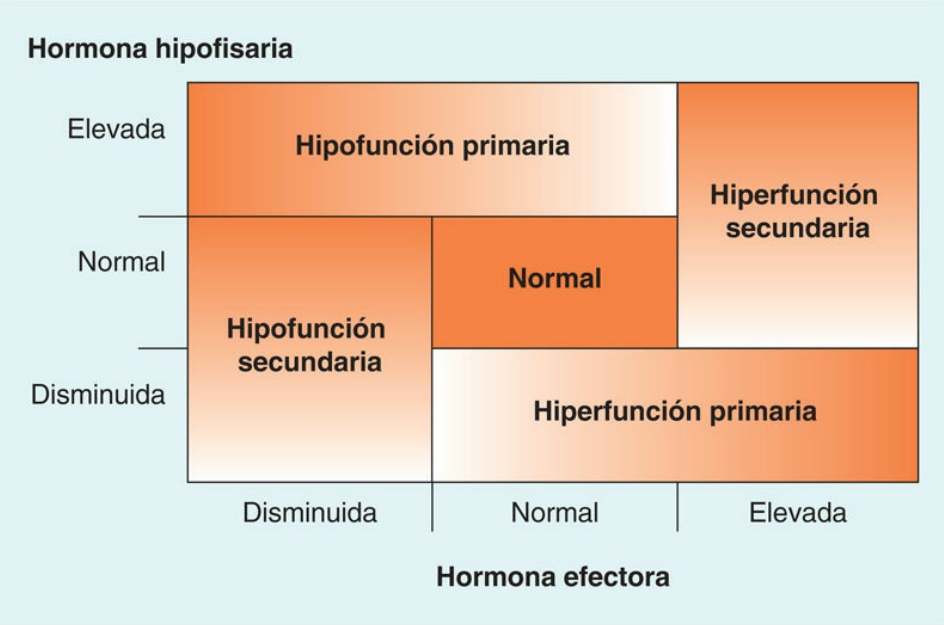


FIGURA 57-3 Interpretación general de los estudios hormonales.

Sistema hipotálamo-hipófisis

El bloque hipotálamo-hipófisis está integrado por dos sistemas o unidades funcionales, que se diferencian por su origen embriológico, la actividad que desarrollan y el tipo de conexión existente entre los sectores hipotalámico e hipofisario. Aunque existen relaciones funcionales entre ambos, su fisiología y fisiopatología es diferente, por lo que serán estudiados por separado.

Sistema hipotálamo-hipófisis anterior

Recuerdo anatómico

La hipófisis es una pequeña glándula (0,5-1 g) localizada en la silla turca del esfenoides. Está formada por dos componentes de diferente origen embriológico: la *adenohipófisis,* derivada del ectodermo (bolsa de Rathke) y localizada en la zona anterior, y la *neurohipófisis,* una prolongación de las neuronas hipotalámicas, situada posteriormente. La hipófisis se encuentra delimitada por varias estructuras anatómicas. En la parte inferior está próxima al seno esfenoidal; en la parte superior está en contacto con el hipotálamo mediante el tallo hipofisario que atraviesa un diafragma formado por la duramadre, y en la zona lateral se encuentran los senos cavernosos, por los que discurren la carótida interna y varios pares craneales (III, IV, rama oftálmica del V y VI par) (v. fig. e57-1).

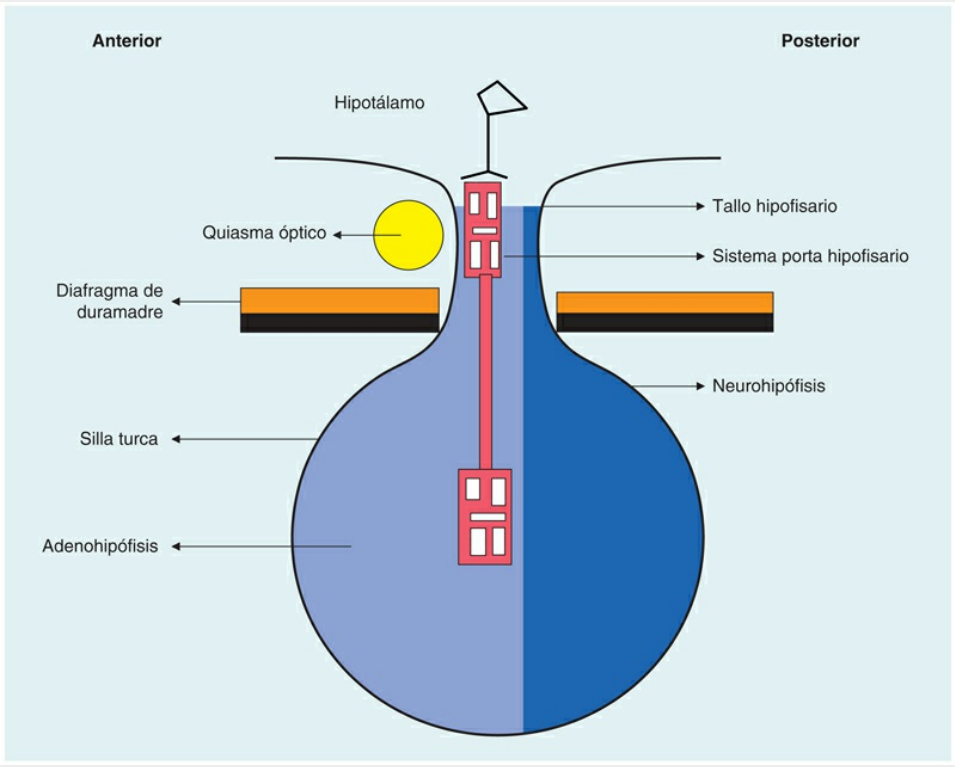


FIGURA E57-1 Aspectos anatómicos básicos de la hipófisis.

El desarrollo embriológico de la adenohipófisis depende de la expresión temporal de diferentes factores de transcripción. Algunos de ellos intervienen en las fases iniciales mediando la proliferación (LHX3/LHX4 *[Lim homeodomain 3/4]*) o la diferenciación general (PROP-1 *[Prophet of Pif1]*), mientras que otros estimulan el desarrollo de estirpes específicas (v. tabla e57-1).

Tabla e57-1

Tipos celulares en la adenohipófisis

Tipo	Hormona	Proporción*	Histología	Factor de transcripción
Somatótropas	GH	50%	Acidófilas	Pit-1
Lactótropas	PRL	15%	Acidófilas	Pit-1
Corticótropas	ACTH	15%	Basófilas	TBX19
Gonadótropas	FSH/LH	10%	Basófilas	GATA
Tirótropas	TSH	5%	Basófilas	Pit-1

ACTH, *adrenocorticotropic hormone;* FSH/LH, *follicle-stimulating hormone/luteinizing hormone;* GATA, factor de transcripción capaz de unirse a la secuencia GATA del ADN; GH, *growth hormone;* Pit-1, *pituitary-specific positive transcription factor 1;* PRL, prolactina; TBX19, *T-box transcription factor 19;* TSH, *thyroid-stimulating hormone.*

* Un 5% son células cromófobas, derivadas del resto de los tipos.

La adenohipófisis está compuesta por cinco tipos celulares, en proporción variable, que se diferencian por técnicas de histología simple (acidófilas, basófilas o cromófobas), por datos de microscopia electrónica y por estudios inmunohistoquímicos (v. tabla e57-1).

Recuerdo fisiológico

Todas las hormonas adenohipofisarias son de naturaleza proteica. Tres de ellas (TSH, FSH y LH) están compuestas por dos subunidades glucoproteicas (α y β); la subunidad α es común a las tres hormonas y la subunidad β es responsable de la actividad biológica específica. Las otras tres hormonas (ACTH, GH y prolactina) están formadas por una única cadena peptídica.

La liberación de las hormonas antehipofisarias depende de los factores (estimulantes o inhibidores) producidos en diferentes núcleos del hipotálamo y liberados a la sangre en la eminencia media. Desde esta zona, los factores liberadores e inhibidores acceden por un sistema portal (Popa y Fielding) hasta la hipófisis anterior. Algunas hormonas hipofisarias actúan sobre otras glándulas endocrinas (ACTH sobre las glándulas suprarrenales, TSH sobre el tiroides, FSH y LH sobre las gónadas), mientras que la GH y la prolactina tienen acción directa sobre órganos diana.

En este capítulo únicamente consideraremos las hormonas

adenohipofisarias con acciones directas (GH, prolactina) y en los siguientes capítulos se estudiarán el resto.

Hormona del crecimiento. La GH es segregada por las células somatótropas de una forma pulsátil, principalmente, nocturna; los factores que regulan su liberación son de varios tipos: *factores hipotalámicos* (hormona liberadora de GH [GHRH] y somatostatina), *factores metabólicos* (glucemia, ácidos grasos y aminoácidos), *otras hormonas* (glucocorticoides y hormonas tiroideas), el factor de crecimiento parecido a la insulina de tipo 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor type 1*) y una proteína denominada *grelina* producida por el estómago. La acción de la GHRH es estimulante, mientras que la somatostatina ejerce un efecto inhibidor. Ambas moléculas actúan sobre receptores específicos: el receptor para GHRH y los receptores para somatostatina de tipos 2 y 5. El ejercicio físico y el estrés incrementan su liberación a través de estos factores. La hipoglucemia y el aumento de aminoácidos son agentes estimulantes, mientras que la hiperglucemia y el aumento de ácidos grasos libres inhiben su secreción. Las hormonas tiroideas son estimulantes de la producción de GH, mientras que los glucocorticoides, aunque de forma aguda estimulan la liberación, de forma crónica la inhiben. El IGF inhibe la secreción de GH, mientras que la grelina estimula su liberación.

La GH actúa sobre receptores específicos localizados en muchos tejidos. En el *hígado* la GH induce la liberación de IGF-1 (también conocido como somatomedina C), así como de las moléculas transportadoras del mismo, principalmente, IGFB-3 *(IGF binding protein-3)* y ALS *(acid-labile subunit).* El IGF-1 actúa de forma sinérgica con la GH en el crecimiento de los tejidos y constituye un mecanismo de retroalimentación para la síntesis de la GH. En el *hueso,* la GH y la somatomedina inducen su crecimiento. En el *tejido adiposo,* la GH es una hormona lipolítica, ya que ocasiona una degradación de los triacilglicéridos. La GH ejerce una acción promotora de la *masa muscular* al incrementar la captación de aminoácidos y la síntesis proteica. Finalmente, en estos tejidos la GH ocasiona resistencia a la insulina. Además, la GH y/o el IGF-1 promueven la absorción intestinal de calcio, así como la reabsorción renal de sodio y fosfato.

Las acciones de la GH dependen de la edad (máximo nivel de producción en la adolescencia) y del sexo (mayor secreción total en la mujer, pero mayor «pulsatilidad» en el hombre).

En la figura 57-4 se resumen los aspectos básicos de la fisiología de la GH.

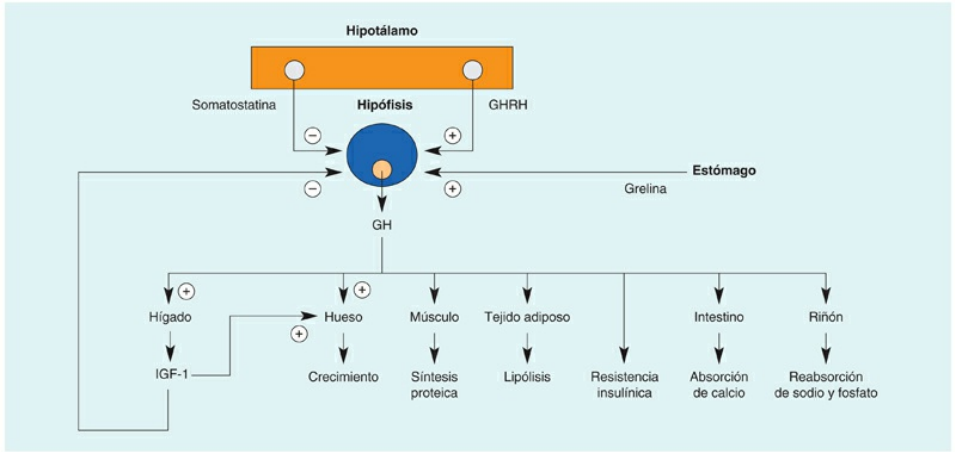


FIGURA 57-4 Fisiología básica de la hormona de crecimiento (GH).

Prolactina. La prolactina es segregada por las células lactótropas de la hipófisis anterior, aunque habitualmente su liberación es inhibida por la dopamina procedente del hipotálamo a través de los receptores D2 y D1. Los factores que estimulan la liberación de prolactina son la lactancia o la estimulación del pezón, los estrógenos, la hormona liberadora de tirotropina (TRH), los opiáceos (endógenos y exógenos) y el péptido vasoactivo intestinal (VIP). La estimulación del pezón induce por vía neurógena una disminución de la dopamina y, por lo tanto, una liberación de prolactina. Los estrógenos tienen un doble efecto sobre este sistema, ya que estimulan su producción, pero inhiben sus efectos. Así, durante el embarazo, la mama se prepara para la lactancia, pero no existe producción de leche debido a los elevados niveles de estrógenos. Cuando tiene lugar el parto, al disminuir las concentraciones de estrógenos, la prolactina ejerce sus acciones.

El principal efecto de la prolactina es la preparación del tejido mamario para la lactancia y el mantenimiento de este proceso fisiológico. En este sentido, actúa sobre el hipotálamo y la hipófisis inhibiendo la producción de gonadotropinas y sobre las gónadas inhibiendo la síntesis hormonal. Además, aumenta el aporte de calcio mediante el incremento de la absorción intestinal y la liberación de calcio desde el hueso.

En la figura 57-5 se resumen los aspectos básicos de la fisiología de la prolactina.

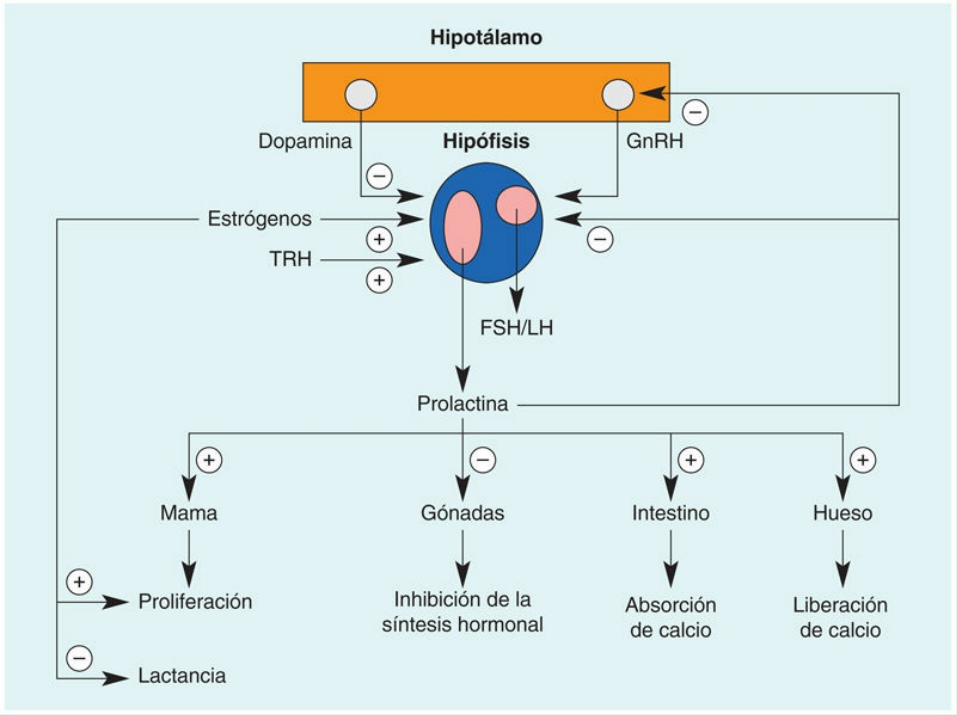


FIGURA 57-5 Fisiología básica de la prolactina.

Exploración

En este capítulo solo indicaremos las pruebas útiles en el estudio anatómico de la hipófisis y de las alteraciones en la producción de la GH y de la prolactina. Las pruebas empleadas en la evaluación de los ejes hipofisario-tiroideo, hipofisario-suprarrenal e hipofisario-gonadal se indican en los capítulos 58, 59 y 60.

Estudios anatómicos

La *radiografía lateral de cráneo* puede demostrar alteraciones en la silla turca del esfenoides. La *tomografía computarizada* (TC) y la *resonancia magnética* (RM) aportan información más detallada en la valoración de masas hipofisarias y su extensión.

Estudios funcionales

La medida de GH en suero no es una prueba útil, de forma aislada, en el diagnóstico de las alteraciones de este sistema hormonal, ya que su liberación es pulsátil. Sin embargo, la *medida del IGF-1,* ajustando los valores a la edad, el sexo y el grado de nutrición, se relaciona bien con la medida de la GH en 24 h.

De cualquier forma, para el diagnóstico de *hiperproducción o hipoproducción de GH* es necesario el empleo de pruebas de supresión o de estimulación. Así,

para la demostración de la hiperproducción de GH se usa la *prueba de sobrecarga oral de glucosa.* En esta prueba, tras una noche de ayuno, se administran por vía oral 75 g de glucosa y, a los 120 min, se determina la concentración sérica de GH mediante una técnica muy sensible. Un valor mínimo superior a 0,3 μg/L por IRMA debe considerarse patológico. Para el diagnóstico de hipofunción se emplean pruebas de estimulación aplicando diferentes métodos (los más utilizados son la hipoglucemia insulínica y la administración de arginina y GHRH). La prueba de estimulación más empleada es la *hipoglucemia insulínica,* que se considera anormal si la elevación de la GH es menor de 5 ng/mL en el adulto y 10 ng/mL en el niño.

La medida de *prolactina* sérica por la mañana es el método por excelencia para las alteraciones de este sistema hormonal. Deben evitarse antes de esta determinación el estrés y la manipulación del pezón, ya que pueden incrementar los niveles hormonales. Por otro lado, en presencia de altas concentraciones de prolactina (p. ej., macroadenomas), por razones técnicas (exceso de antígeno) pueden obtenerse falsos valores «normales» (efecto prozona o *hook effect*). Finalmente, en un número considerable de personas, los valores de prolactina pueden estar elevados por la presencia de agregados de prolactina y anticuerpos *(big, big prolactin),* situación denominada macroprolactinemia, sin repercusión funcional. En el estudio de la producción de prolactina, las pruebas de estimulación y supresión son de escaso interés.

Síndromes

En este capítulo estudiaremos los efectos locales del crecimiento de la adenohipófisis y los síndromes de hipo- e hiperfunción hipofisarias. La hipofunción puede ser global o afectar a sistemas aislados o en combinación; sin embargo, la hiperfunción habitualmente afecta a un único sistema. Siguiendo con la estructura habitual en este capítulo, solo evaluaremos las alteraciones de la producción de GH y de prolactina; las demás se estudiarán en los capítulos 58, 59 y 60.

Síndrome de «masa» hipofisaria

El aumento de tamaño de la hipófisis (por hiperplasia o neoplasia) da lugar a una compresión de las estructuras próximas. Las consecuencias más notables son:

- **Cefalea.** Debida a la tracción del diafragma de la silla turca.
- **Defectos del campo visual.** El más frecuente es la cuadrantanopsia bitemporal, por la relación anatómica entre la hipófisis y el quiasma óptico (v. cap. 73).
- **Lesión hipotalámica.** Aparece en aquellos casos (neoplasias) en los que la masa hipofisaria supera la silla turca (expansión extraselar). Las principales consecuencias son la diabetes insípida (por alteración

de la liberación de vasopresina [ADH]) y las alteraciones del control de la temperatura (v. cap. 3) y del apetito (v. cap. 78).
- **Alteración de los pares craneales.** Se produce cuando se invaden los senos cavernosos. La afectación más habitual corresponde al III par.

Síndrome de hipofunción

Puede ser global (panhipopituitarismo) o afectar a cada uno de los sistemas glandulares.

Hipofunción hipofisaria global

Las *causas* más características se pueden recordar con la regla de las ocho íes: *i*nfarto (necrosis posparto o síndrome de Sheehan), *i*atrogenia (radiación o cirugía), *i*nfección (tuberculosis), *i*nfiltración (sarcoidosis, hemocromatosis), *i*nvasión (tumoral), *i*nmune (hipofisitis autoinmune), i*njury* (traumatismo cerebral) e *i*diopática. La mayoría de los casos corresponden a tumores hipofisarios o a su tratamiento.

En el síndrome de Sheehan, el mecanismo de la apoplejía se debe, por un lado, a que durante el embarazo se produce una hiperplasia hipofisaria (que requiere un mayor aporte de sangre) y, por otro, a la aparición de un shock hemorrágico en un parto en el que exista una gran pérdida de sangre.

La hipofisitis autoinmune se ha relacionado recientemente con inhibidores del *checkpoint* de la activación linfocitaria.

Las *consecuencias* se derivan de la deficiencia de los cinco sistemas hormonales como, por ejemplo, *a)* enanismo (en niños) y deficiencia de GH en adultos (v. más adelante); *b)* incapacidad para la lactancia (en concreto en el síndrome de Sheehan); *c)* hipotiroidismo secundario (v. cap. 58); *d)* insuficiencia suprarrenal secundaria (v. cap. 59), y *e)* hipogonadismo secundario (v. cap. 60).

Hipofunción del sistema de la hormona del crecimiento

En niños, la disminución de este sistema puede corresponder a cuatro mecanismos diferentes: *a) alteraciones hipotalámicas,* en las que existen una disminución de la GHRH o un exceso de somatostatina; *b) disminución de la producción de GH* por las células somatótropas de la hipófisis anterior; corresponde a alteraciones genéticas del gen de la GH o de los factores de transcripción precisos para el desarrollo de este tipo celular (Pit-1, PROP-1); *c) mutaciones de los receptores para GHRH,* de tal forma que las células somatótropas no responden a los estímulos habituales, y *d) mutaciones en los receptores para la GH en el hígado* (síndrome de Laron), cuya consecuencia es una deficiencia en la síntesis de IGF-1, aunque no se alteran los efectos directos de la GH. En el adulto, esta situación aparece en el contexto del panhipopituitarismo.

Existen otras alteraciones funcionales en el sistema de la GH, que estudiaremos en el capítulo 61.

Las *consecuencias* de la deficiencia de GH son diferentes en niños y adultos. En niños se caracteriza por enanismo proporcionado (v. cap. 61), con escaso desarrollo muscular, acumulación de grasa (lo que da lugar a aspecto juvenil, «cara de muñeca» y obesidad) y tendencia a la hipoglucemia (por hipersensibilidad a la insulina). En el adulto parece establecido que la deficiencia de la GH se asocia a un aumento de la masa grasa, una reducción de la masa magra y la fuerza muscular, una disminución de la masa ósea y un aumento de la concentración de lípidos.

Los métodos de *exploración complementaria* útiles en la deficiencia de la GH son la realización de una prueba de estimulación, combinada con la determinación de IGF-1.

Hipofunción del sistema de la prolactina

Habitualmente, aparece en situaciones de panhipopituitarismo y su única expresión es la incapacidad para la lactancia. Lógicamente, aparecerá una disminución de la concentración plasmática de prolactina.

Síndromes de hiperfunción

Estudiaremos en este apartado las consecuencias de la hipersecreción de la GH y de la prolactina.

Hiperfunción del sistema de la hormona del crecimiento

Los *mecanismos* y las *causas* que llevan a una hiperfunción de este sistema son:

- **Hipersecreción de GH por tumores hipofisarios.** Es la causa más frecuente y se debe a una hiperproducción no controlada de la hormona por adenomas (o, rara vez, carcinomas) derivados de las células hipofisarias.

La hiperproducción de GH con frecuencia va acompañada de la de otras hormonas hipofisarias, principalmente prolactina.

- **Producción de GH ectópica.** Habitualmente por tumores de los islotes pancreáticos.
- **Hipersecreción de GHRH.** Aparece en tumores hipotalámicos de diversa naturaleza. El estímulo hormonal lleva a la hiperplasia e incluso al desarrollo de adenomas hipofisarios.
- **Producción ectópica de GHRH.** Tiene lugar en neoplasias de los islotes de Langerhans, pulmonares y ováricas.

Con respecto a las *consecuencias* y las *manifestaciones clínicas*, estas son

diferentes dependiendo del estado del desarrollo óseo. De este modo, en jóvenes, el cuadro clínico es el del gigantismo hipofisario, ya que, al no estar cerradas las epífisis, se estimula el crecimiento armónico de los huesos. En el adulto, el cuadro clínico derivado de la hiperproducción de GH se denomina acromegalia. Las manifestaciones clínicas provienen del aumento de la anchura de los huesos, así como del incremento del tamaño de la piel y los tejidos blandos. Así, se altera totalmente el aspecto del organismo (fig. 57-6) y se modifica la función de múltiples órganos.

La *piel* aumenta de grosor y se produce una hiperplasia de sus anexos (glándulas sebáceas y sudoríparas), de tal forma que aparece hiperhidrosis y aumento de la grasa. El incremento del *tejido subcutáneo* ocasiona un ensanchamiento del diámetro de los dedos de las manos (los anillos de los pacientes les aprietan), un incremento del tamaño de los pies (deben aumentar el número de sus zapatos) y una modificación de los rasgos faciales, que adquieren un aspecto característico tosco, con labios, nariz y orejas grandes y carnosos. El aumento de los *tejidos blandos* explica también la aparición de un síndrome del túnel carpiano, de una voz profunda y cavernosa (por afectación de la laringe) y de visceromegalia (p. ej., macroglosia, bocio, cardiomegalia). Las alteraciones de los *huesos* más características son el abombamiento del frontal (con aumento de los arcos ciliares y cigomáticos), el aumento de la anchura de los huesos de las manos y los pies, el prognatismo y la maloclusión dentaria (por crecimiento de la mandíbula). También son habituales la presencia de cifosis y un desarrollo acelerado de artrosis.

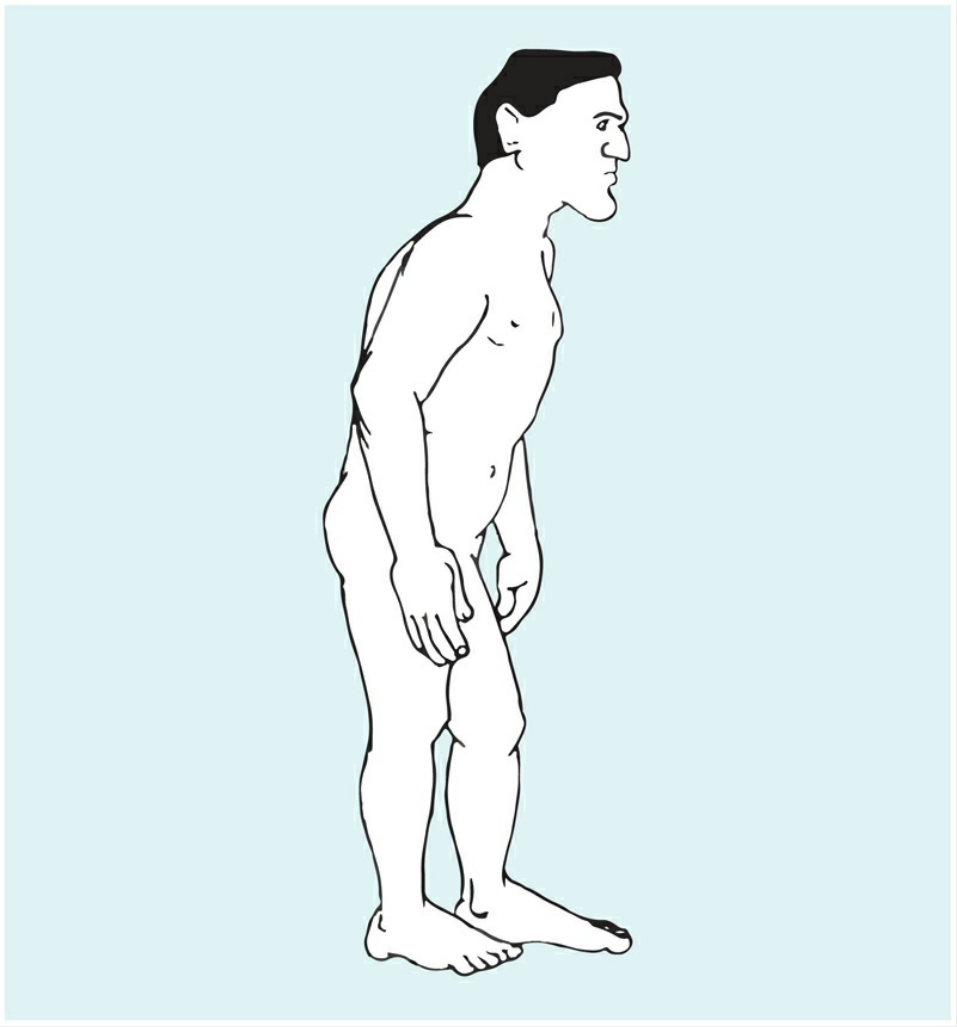


FIGURA 57-6 Aspecto corporal en un paciente con acromegalia.

Las *manifestaciones viscerales* más importantes recaen sobre el músculo (cardíaco y esquelético) y las vías aéreas. Hasta una tercera parte de los pacientes presentan hipertrofia ventricular izquierda con arritmias, cardiopatía isquémica e insuficiencia diastólica. El músculo esquelético se encuentra aumentado en volumen, pero la fuerza muscular está disminuida. La hipertrofia de los tejidos blandos de las vías aéreas es responsable de la aparición de apnea del sueño.

En los *datos de laboratorio* son frecuentes la diabetes mellitus, la hipercalciuria y el aumento de la fosfatemia, que traducen los efectos metabólicos de la GH.

La demostración de la hiperproducción de GH se basa en la medida del IGF-1 (que estará elevada) y la falta de supresión con la sobrecarga oral de glucosa. En la figura e57-2 se muestra un algoritmo para el diagnóstico sindrómico de acromegalia y la localización de las lesiones causales.

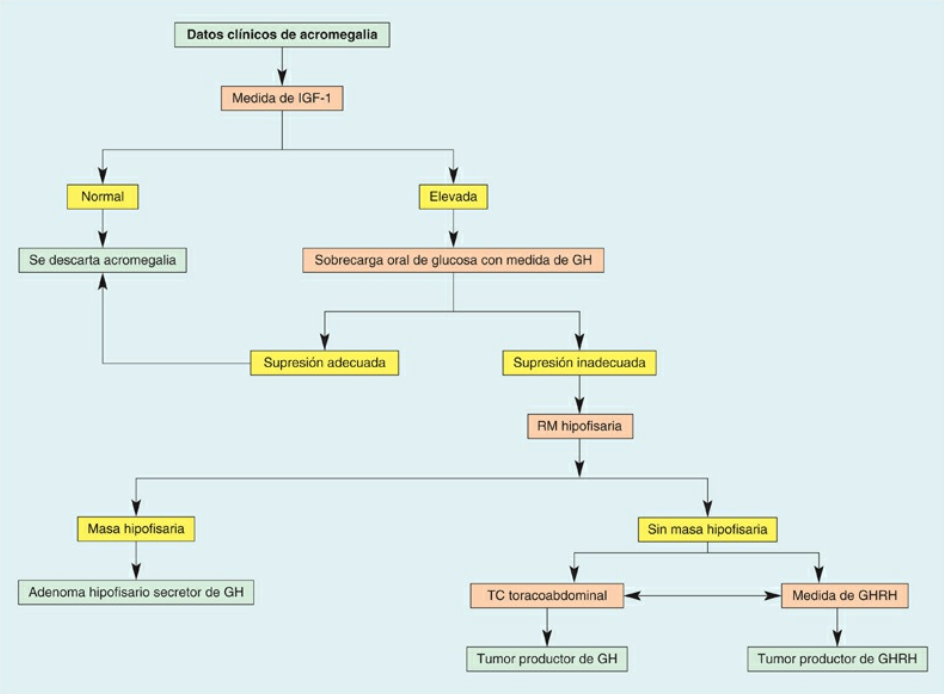


FIGURA E57-2 Diagnóstico y orientación inicial en una acromegalia.

Hiperfunción del sistema de la prolactina

Los *mecanismos* que llevan a una hiperfunción de este sistema pueden afectar a cuatro niveles (fig. 57-7):

1. **Disminución de la inhibición hipotalámica.** Aparece característicamente en las personas que emplean fármacos antidopaminérgicos.
2. **Lesiones del tallo hipofisario.** Pueden ser de causa física —mecánica (traumatismos) o radiación hipofisaria—, inmunológica (granulomas) o neoplásica (adenomas o carcinomas de la zona). En todos estos casos, la disminución de la llegada de dopamina a la hipófisis desencadena la liberación de prolactina.
3. **Lesiones primarias de la hipófisis** (micro- o macroadenomas) productoras de prolactina.
4. **Alteración de la eliminación de prolactina.** Aparece en la insuficiencia renal crónica.

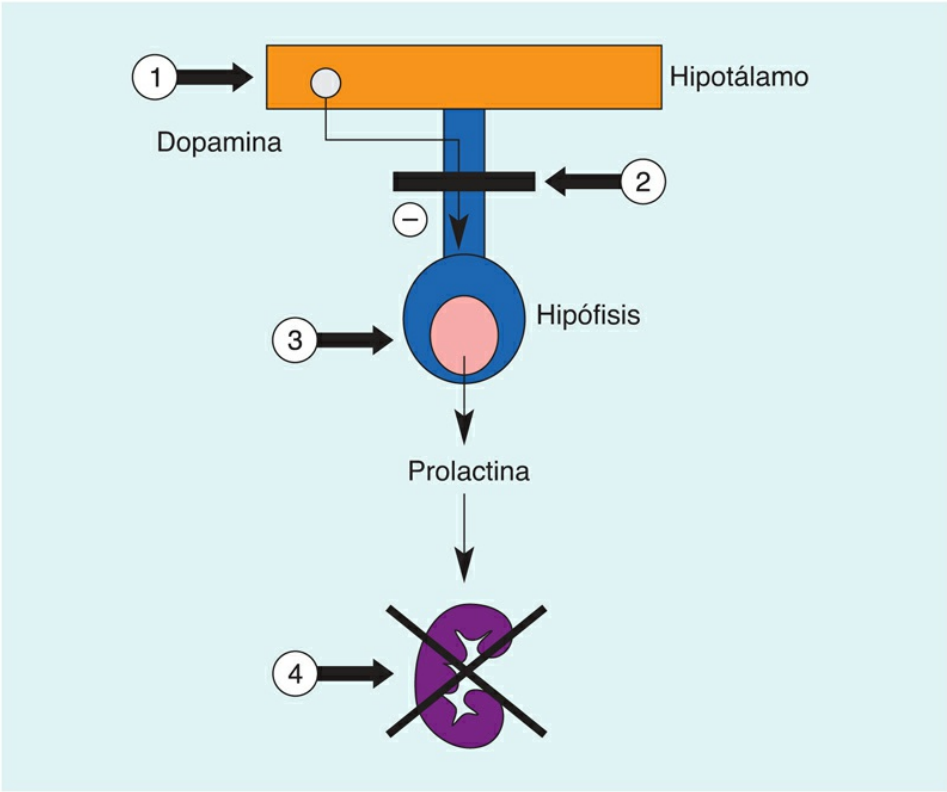


FIGURA 57-7 Mecanismos principales de hiperprolactinemia. *1,* uso de antidopaminérgicos; *2,* lesión del tallo hipofisario; *3,* adenoma hipofisario; *4,* insuficiencia renal crónica.

Con respecto a las *consecuencias* y las *manifestaciones,* las dos características clínicas de la hiperprolactinemia son la galactorrea (secreción inadecuada de leche por el pezón) y el hipogonadismo (que se manifiesta en ambos sexos por disminución de la libido: en la mujer por amenorrea [ausencia de ciclo menstrual] y en el hombre por impotencia [disminución de la capacidad eréctil]).

La exploración funcional demuestra un aumento en la concentración plasmática de prolactina y una disminución de gonadotropinas.

Sistema hipotálamo-hipófisis posterior

Recuerdo anatómico y fisiológico

El lóbulo posterior de la hipófisis es realmente una prolongación del sistema nervioso formada por axones y unas células gliales específicas denominadas «pituicitos». El cuerpo neuronal se encuentra en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo y las terminaciones nerviosas vierten su contenido a la sangre de los vasos de la eminencia media. Los receptores implicados en la osmorregulación son TPRV1 y TPRV4 (*transient receptor potential vanilloid* 1 y 4).

Las hormonas liberadas en la neurohipófisis son: *vasopresina* (ADH, también llamada hormona antidiurética) y *oxitocina.* Aunque ambas se

sintetizan en los núcleos señalados, cada tipo de hormona es producida por tipos celulares diferentes. Estructuralmente son muy similares y están formadas por un anillo de cinco aminoácidos y un tripéptido. Las diferencias entre ambas aparecen en los dos últimos aminoácidos. Una vez sintetizadas, se empaquetan en gránulos, en los que se encuentran débilmente unidos a unas proteínas denominadas «neurofisinas». Los gránulos progresan a lo largo de los axones a una velocidad de 1-3 mm/h. Cuando se producen los estímulos específicos, el contenido de los gránulos se libera a la sangre.

La liberación de *ADH* depende de dos estímulos principales: la elevación de la osmolalidad plasmática efectiva (tonicidad) y la disminución de la volemia. En el hipotálamo, en respuesta a estos estímulos se produce preprovasopresina, que posteriormente se fragmenta mediante proteasas en tres moléculas: vasopresina, copeptina y neurofisina II. Las dos primeras son liberadas de forma equimolecular (v. fig. e57-3).

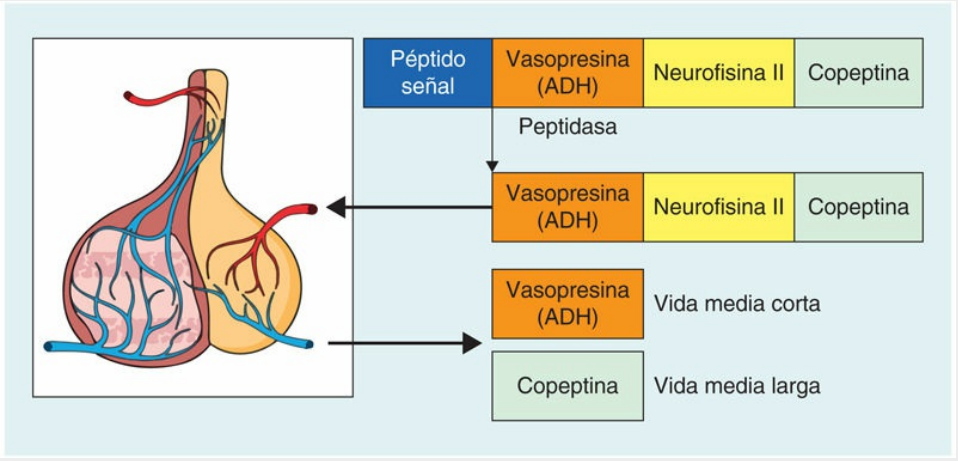


FIGURA E57-3 Liberación de copeptina.

Una elevación de la osmolalidad plasmática desencadena una liberación de ADH, que al actuar en la porción distal de la nefrona retiene agua libre de sodio. En situaciones de gran depleción de volumen, también se produce el mismo efecto, reteniendo más agua que sodio. Otros estímulos para la liberación de ADH son el dolor, el estrés, la hipoxia y el reflejo nauseoso. La acetilcolina y los agonistas α-adrenérgicos son estimulantes de su liberación, mientras que los agonistas β-adrenérgicos la inhiben.

Los efectos principales de la ADH se ejercen sobre los túbulos renales (v. cap. 45), en los que se produce retención de agua sin sodio, y sobre las fibras de músculo liso, sobre las que induce vasoconstricción. Estos efectos se deben a la interacción con dos tipos de receptores diferentes: V_2 en los túbulos y V_1 en las fibras musculares.

La *oxitocina* se libera por la estimulación mecánica tanto del pezón como de los receptores vaginales. Sus efectos fisiológicos son la liberación de leche (siempre que la mama se encuentre preparada para la lactancia) y la contracción uterina durante el parto.

Exploración

En la práctica, solo tiene interés la exploración de la secreción de ADH, ya que la oxitocina posee escaso interés fisiopatológico. Aunque puede medirse directamente la ADH, su determinación es compleja y las muestras deben ser manejadas cuidadosamente. Por ello, en la práctica, la exploración de este sistema suele realizarse mediante los efectos de la retención excesiva o deficiente de agua (hipo- o hipernatremia; v. cap. 68) y las pruebas de privación de agua o sobrecarga de suero salino hipertónico (ya estudiadas en los caps. 46 y 47). A diferencia de la ADH, la vida media de la copeptina es prolongada, por lo que su determinación sérica es más útil. Asociando las pruebas ya mencionadas a la medida de copeptina, es posible una categorización más adecuada de las causas de poliuria acuosa (v. fig. e57-4).

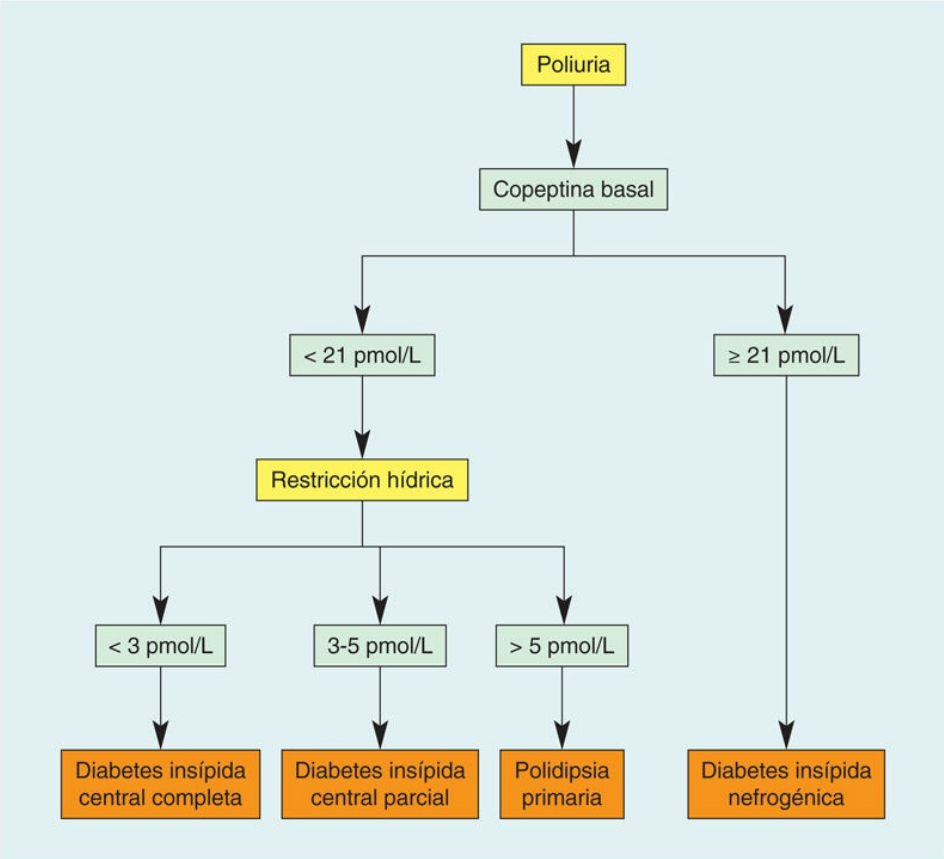


FIGURA E57-4 Utilidad de la copeptina en el estudio de una poliuria.

Síndromes

Los dos principales síndromes son la disminución de la liberación de ADH (diabetes insípida) y la secreción inapropiada de esta hormona (SIADH).

Hipofunción del sistema de la vasopresina (diabetes insípida)

Mecanismos y causas

Existen dos tipos de diabetes insípida: central y nefrogénica. En la *diabetes insípida central,* existe una disminución de liberación de ADH en respuesta a los estímulos fisiológicos, particularmente la hipertonicidad. Las causas responsables pueden ser congénitas o adquiridas (traumatismos, irradiación, infecciones o neoplasias) de la zona hipotalámica.

En la *diabetes insípida nefrogénica,* la liberación de ADH es normal, pero existe un trastorno heredado o adquirido de la respuesta de los túbulos renales a la ADH.

Consecuencias y manifestaciones

En ambos casos, los túbulos renales eliminan una cantidad elevada de agua al no ejercer el control fisiológico adecuado, por lo que se manifestarán por *poliuria* acuosa (v. cap. 47). Además, se producirá *hipernatremia,* ya que el sodio total se diluye en una menor cantidad de agua (v. cap. 68).

Tanto en la diabetes insípida central como en la nefrogénica, la prueba de la sed o la sobrecarga de suero salino hipertónico son patológicas, ya que el organismo es incapaz de disminuir la cantidad de orina y de aumentar su osmolalidad. La administración de ADH exógena corrige el defecto en la diabetes insípida central (ya que se repone el factor deficitario), pero no modifica las magnitudes señaladas (volumen urinario, osmolalidad urinaria) en la forma nefrogénica.

Hiperfunción del sistema de la vasopresina

Mecanismos y causas

La liberación excesiva de ADH puede ser eutópica (de los núcleos hipotalámicos) o ectópica (por otros tipos celulares). La secreción excesiva eutópica aparece en lesiones del sistema nervioso central próximas a los núcleos secretores de ADH y con el uso de diferentes tipos de fármacos (p. ej., antidepresivos). La secreción ectópica con frecuencia tiene lugar en neoplasias, principalmente localizadas en la región torácica.

Existe una situación «mixta», que aparece en lesiones torácicas no tumorales (p. ej., tuberculosis), en la que se postula que posiblemente la dificultad de repleción de la aurícula izquierda estimule receptores de volumen que inducen la secreción no osmótica de ADH. En este caso la producción es eutópica, aunque el proceso causal es ectópico.

Consecuencias y manifestaciones

El exceso de ADH da lugar a una retención excesiva de agua, que diluye el plasma y ocasiona hiponatremia (v. cap. 68). También el exceso de agua diluye otros solutos que difunden libremente a través de las membranas (urea y ácido úrico), por lo que disminuye la concentración de estos

catabolitos.

La reabsorción excesiva de agua en las porciones distales de la nefrona da lugar a que la concentración urinaria de sodio sea elevada.

Autoevaluación

Preguntas

1. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones sobre las hormonas peptídicas es incorrecta?
    a) Se sintetizan en forma de precursores
    b) Son hidrosolubles
    c) Actúan sobre receptores citoplásmicos
    d) Su vida media plasmática es corta
    e) Tienen un metabolismo rápido
2. ¿Cuál de los siguientes tipos celulares es el menos abundante en la hipófisis normal?
    a) Células productoras de GH
    b) Células productoras de prolactina
    c) Células productoras de gonadotrofinas
    d) Células productoras de ACTH
    e) Células productoras de FSH
3. ¿Cuál de las siguientes sustancias no estimula la liberación de hormona del crecimiento (GH)?
    a) Somatostatina
    b) Grelina
    c) Hipoglucemia
    d) Aminoácidos
    e) Hormonas tiroideas
4. Inhibe la producción de prolactina:
    a) Dopamina
    b) TRH
    c) Estrógenos
    d) Péptido vasoactivo intestinal
    e) Todos los anteriores
5. En un paciente con una masa hipofisaria de gran tamaño, no esperaría encontrar:
    a) Cefalea
    b) Diplopía
    c) Alteraciones del apetito y del control de la temperatura
    d) Diabetes insípida
    e) Hemianopsia binasal
6. La causa del síndrome de Sheehan, responsable de panhipopituitarismo, es:
    a) Inmune

b) Traumática
c) Infecciosa
d) Yatrogénica
e) Ninguna de las anteriores

7. En un paciente con acromegalia se demuestra un aumento de IGF-1, la resonancia cerebral no demuestra alteraciones, se observa una masa pancreática y los niveles de GHRH son normales. ¿Cuál es el mecanismo responsable?
   a) Hiperproducción hipotalámica de GHRH
   b) Producción excesiva hipofisaria de GH
   c) Producción ectópica de GH
   d) Ninguno de los anteriores
   e) Cualquiera de los anteriores
8. En un paciente con hiperprolactinemia, no existen manifestaciones clínicas. ¿Cuál cree que es el mecanismo responsable?
   a) Microadenoma hipofisario
   b) Macroadenoma hipofisario
   c) Macroprolactinemia
   d) Cualquiera de los anteriores
   e) Ninguno de los anteriores
9. Con respecto a los pituicitos:
   a) Se localizan en la adenohipófisis
   b) Son las células encargadas de la producción de oxitocina
   c) Contienen unas moléculas esenciales denominadas neurofisinas
   d) Todas las anteriores son correctas
   e) Ninguna de las anteriores es correcta
10. En el SIADH no esperaría encontrar:
   a) Hiponatremia
   b) Elevación de la urea plasmática
   c) Hipouricemia
   d) Aumento de la natriuria
   e) Ninguna de las anteriores

Respuestas

1. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: por su naturaleza química, las hormonas peptídicas no son capaces de atravesar membranas lipídicas, ejerciendo sus acciones por la unión a receptores de membrana.

2. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: la adenohipófisis está compuesta por cinco tipos celulares que se diferencian por técnicas de histología simple (acidófilas, basófilas o cromófobas), por datos de microscopia electrónica y por estudios inmunohistoquímicos. Las células más abundantes son las somatótropas (50%), productoras de GH. Las células lactótropas (productoras de prolactina) y corticótropas (productoras de ACTH) constituyen, cada una, el 15% del total. Las células gonadótropas, productoras de hormona foliculoestimulante [FSH] y LH, suponen un 10% del total. El 5% restante está constituido por las células tirótropas (productoras de TSH).

3. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: la GH es segregada por las células somatótropas de una forma pulsátil; los factores que regulan su liberación son de varios tipos: factores hipotalámicos (hormona liberadora de GH [GHRH] y somatostatina), factores metabólicos (glucemia, ácidos grasos y aminoácidos), otras hormonas (glucocorticoides y hormonas tiroideas), el factor de crecimiento parecido a la insulina de tipo 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor type 1*) y una proteína denominada grelina producida por el estómago. La acción de la GHRH es estimulante, mientras que la somatostatina ejerce un efecto inhibidor. La hipoglucemia y el aumento de aminoácidos son agentes estimulantes, mientras que la hiperglucemia y el aumento de ácidos grasos libres inhiben su secreción. Las hormonas tiroideas son estimulantes de la producción de GH, mientras que los glucocorticoides, aunque de forma aguda estimulan la liberación, de forma crónica la inhiben. El IGF inhibe la secreción de GH, mientras que la grelina estimula su liberación.

4. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: la prolactina es segregada por las células lactótropas de la hipófisis anterior, aunque habitualmente su liberación es inhibida por la dopamina procedente del hipotálamo a través de los receptores D2 y D1.

5. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: en masas hipofisarias de gran tamaño (con invasión hipotalámica), pueden observarse todas las alteraciones señaladas, excepto la lesión campimétrica descrita que, de aparecer, es una cuadrantanopsia bitemporal.

6. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: en el síndrome de Sheehan, el mecanismo de la

apoplejía hipofisaria se debe, por un lado, a que durante el embarazo se produce una hiperplasia hipofisaria (que requiere un mayor aporte de sangre) y, por otro, a la aparición de un shock hemorrágico en un parto en el que exista una gran pérdida de sangre.

7. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: por los datos mencionados, lo más probable es que exista una producción ectópica de GH por un tumor de los islotes de Langerhans.

8. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: en un número considerable de personas, los valores de prolactina pueden estar elevados por la presencia de agregados de prolactina y anticuerpos *(big, big prolactin)*, situación denominada macroprolactinemia, sin repercusión funcional.

9. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: el lóbulo posterior de la hipófisis es realmente una prolongación del sistema nervioso formada por axones y unas células gliales específicas denominadas pituicitos. El cuerpo neuronal se encuentra en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo y las terminaciones nerviosas vierten su contenido a la sangre de los vasos de la eminencia media.

10. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: el exceso de ADH da lugar a una retención excesiva de agua, que diluye el plasma y ocasiona hiponatremia. También el exceso de agua diluye otros solutos que difunden libremente a través de las membranas (urea y ácido úrico), por lo que disminuye la concentración de estos catabolitos. La reabsorción excesiva de agua en las porciones distales de la nefrona da lugar a que la concentración urinaria de sodio sea elevada.

CAPÍTULO 58

Fisiopatología del tiroides

La glándula tiroides, la de mayor tamaño del sistema endocrino, desempeña importantes funciones en el crecimiento normal y el desarrollo. En este capítulo, tras el habitual recuerdo de la anatomía y la función de la glándula, así como de su exploración, estudiaremos los principales síndromes. En concreto, revisaremos los mecanismos y las causas del aumento de tamaño (bocio) y los síndromes producidos por exceso (tirotoxicosis) y defecto (hipotiroidismo).

Recuerdo anatómico

La glándula tiroides deriva del endodermo del suelo de la faringe, que desciende, durante el desarrollo embriológico, hasta la zona anterior del cuello. Está formada, en condiciones normales, por dos lóbulos conectados entre sí por un istmo y su denominación deriva de su similitud con un escudo (fig. 58-1). Se localiza en la zona anterior de la unión entre la laringe y la tráquea, a la altura del cartílago cricoideo. Aunque el término «tiroides» también se emplea en la denominación de un cartílago laríngeo, lo usaremos en el resto del capítulo como sinónimo de la glándula tiroidea. El tiroides presenta una rica irrigación por ramas procedentes de las carótidas externas y de las subclavias. Estructuralmente, está en relación directa con las glándulas paratiroides (situadas en su cara posterior) y los nervios recurrentes laríngeos, que proceden de los vagos e inervan las cuerdas vocales.

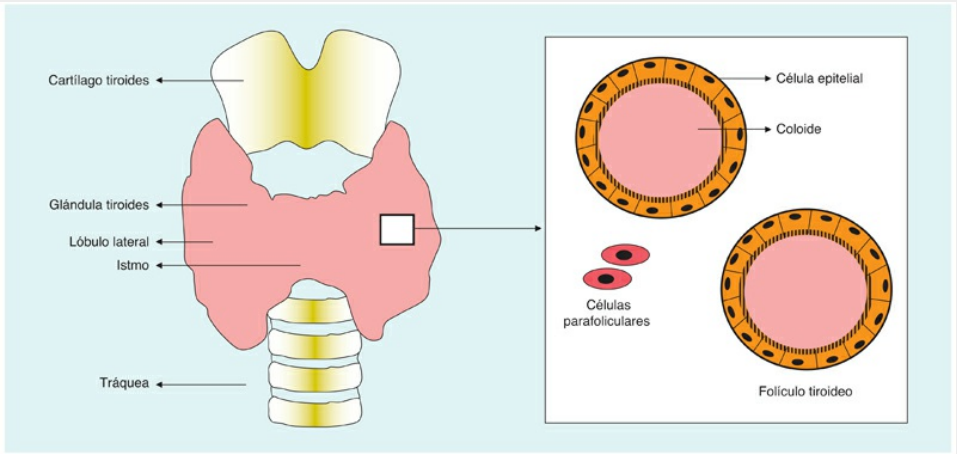


FIGURA 58-1 Recuerdo estructural del tiroides.

La estructura básica del tiroides es el folículo, constituido por tres tipos de elementos: las células epiteliales, el coloide y las células parafoliculares. Las células epiteliales son las encargadas de la síntesis y la liberación de las hormonas tiroideas, variando su morfología de acuerdo con el estado funcional de la glándula. El coloide es un material proteináceo en el que se sintetizan y almacenan las hormonas tiroideas. Finalmente, las células parafoliculares (células C), que predominan en la unión del tercio superior con los dos tercios inferiores, son responsables de la síntesis de calcitonina (v. cap. 62).

Recuerdo fisiológico

Síntesis de hormonas tiroideas

Para que tenga lugar la síntesis de hormonas tiroideas, es preciso que el tiroides capte yodo y aminoácidos (tirosina) (fig. 58-2).

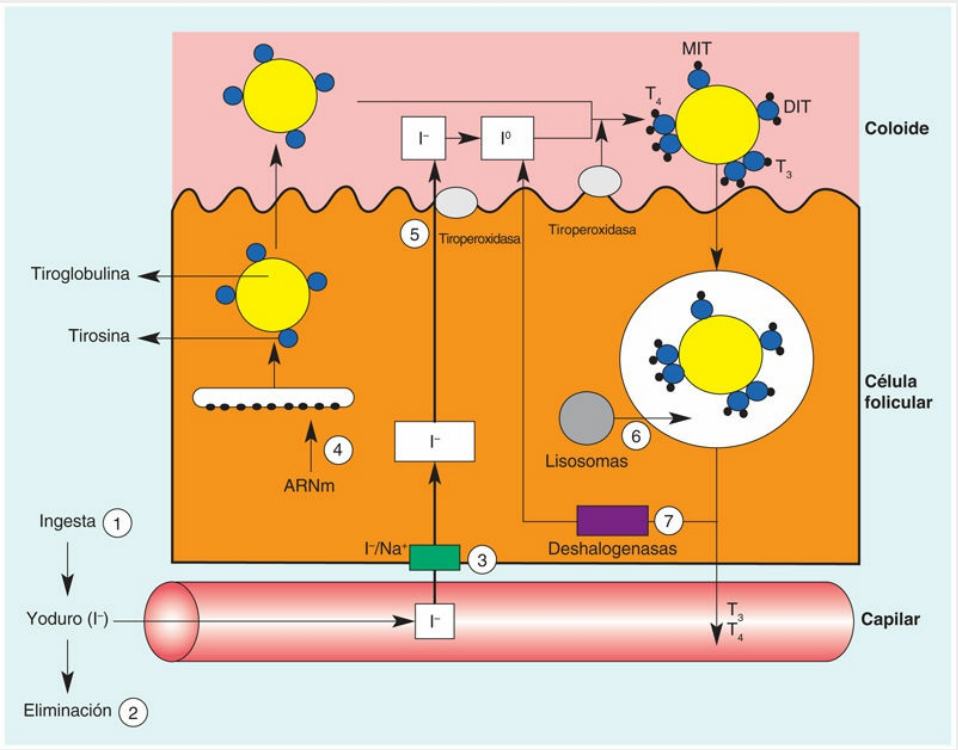


FIGURA 58-2 Síntesis de hormonas tiroideas y sus alteraciones. *1,* disminución de la ingesta; *2,* aumento de las pérdidas; *3,* alteración del cotransportador (congénita, sales de litio, tioglucósidos, linamarina); *4,* alteración congénita de la síntesis de tiroglobulina; *5,* alteración de la tiroperoxidasa (congénita, antitiroideos, goitrina); *6,* alteración de la fusión lisosoma-vacuola (colchicina); *7,* alteración de deshalogenasas (congénita).

El *yodo* procede de la dieta, y sus necesidades diarias son de 100-200 µg/día. Este oligoelemento se absorbe en su forma inorgánica (yoduro) en el intestino proximal y es captado por varios órganos: el tiroides (que lo utiliza para la síntesis de las hormonas tiroideas), las glándulas salivales y el epitelio gástrico (donde es reutilizado), y el riñón (que lo elimina). El yodo es concentrado en las células epiteliales gracias a un cotransportador I^-/Na^+ y es dirigido directamente hacia la luz folicular mediante la proteína pendrina. En esta localización, el yodo es organificado gracias a una peroxidasa presente en la cara luminal.

El tiroides capta el aminoácido tirosina (v. fig. 58-2) que utiliza para la síntesis de una macromolécula denominada «tiroglobulina», que

posteriormente es vertida a la luz de los folículos. Las peroxidasas responsables de la organificación del yodo intervienen en la síntesis de precursores de las hormonas tiroideas, formando monoyodotirosina (MIT) y diyodotirosina (DIT). La unión de estas moléculas es responsable de la formación de las dos hormonas tiroideas: triyodotironina (T_3) y tiroxina (T_4) (v. tabla e58-1 y fig. e58-1). Lógicamente, la triyodotironina se forma por la unión de MIT y DIT, mientras que la tiroxina se forma por la unión de dos moléculas de DIT.

Tabla e58-1

Diferencias entre la tiroxina y la triyodotironina

	Tiroxina (T_4)	**Triyodotironina (T_3)**
Origen de la hormona circulante	Tiroides (100%)	Tiroides (20%) Conversión periférica (80%)
Concentración plasmática global	×100	×1
Concentración plasmática libre	×1	×10
Vida media plasmática	7 días	1 día
Efectos celulares	Mínimos	Máximos

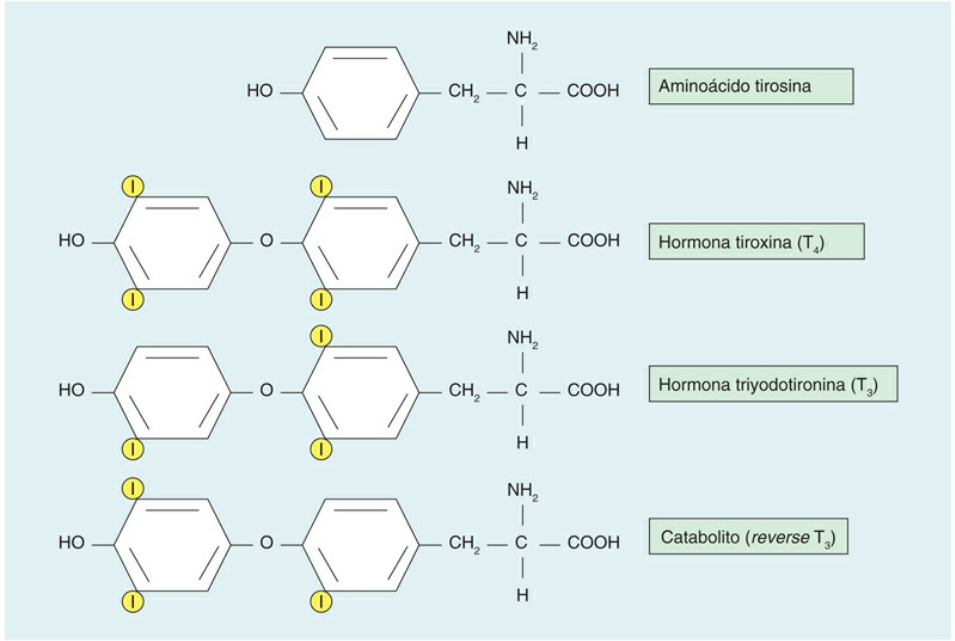


FIGURA E58-1 Estructura de hormonas tiroideas, precursores y catabolitos.

La liberación de hormonas tiroideas, en respuesta a los estímulos, se debe a la endocitosis de tiroglobulina, con la fusión de lisosomas que liberan las dos hormonas tiroideas (T_3 y T_4). Una parte del yodo es liberado de su unión a la tirosina por unas enzimas denominadas «deshalogenasas» y es reutilizado.

Liberación y metabolismo de las hormonas tiroideas

Las dos hormonas tiroideas presentan varias diferencias importantes en su función biológica. Así, toda la tiroxina circulante procede del tiroides, mientras que solo un 20% de la triyodotironina deriva directamente de esta glándula (el 80% restante procede de la conversión periférica de la T_4, como veremos más adelante). La concentración plasmática total de tiroxina es 100 veces mayor que la de triyodotironina, aunque la cantidad de hormona libre es 10 veces mayor en el caso de esta última. Ambas hormonas circulan unidas a una proteína específica (*thyroid binding globulin* [TBG]) en aproximadamente un 80%, siendo la unión más lábil en el caso de la triyodotironina. La vida media de esta es breve (1 día), mientras que la de la tiroxina es de aproximadamente 1 semana.

Las formas libres de ambas hormonas atraviesan las membranas plasmáticas de los diferentes tejidos, principalmente a través del transportador de monocarboxilato 8 (MCT8, *monocarboxylate transporter 8*), y acceden al citoplasma (fig. 58-3). En el citoplasma, las hormonas tiroideas son metabolizadas por un conjunto de enzimas denominadas desyodasas, muy ricas en selenio, que eliminan el yodo de la posición 5′ o 5 (v. tabla e58-2). La *desyodasa I* se localiza en la membrana plasmática, se encuentra en el hígado, el riñón y el tiroides, y es sensible a propiltiouracilo. Esta enzima convierte la tiroxina en triyodotironina y la triyodotironina inversa (*reverse* [rT_3]) en T_2, y tiene como función principal proporcionar triyodotironina al plasma. La actividad de la desyodasa I es inhibida en presencia de múltiples agresiones biológicas (ayuno, diabetes mal controlada, enfermedad aguda), por lo que disminuye la concentración de triyodotironina y aumenta la de triyodotironina inversa. La *desyodasa II* se localiza en los microsomas de los siguientes tejidos: músculo, cerebro, hipófisis, piel y placenta, y no puede ser inhibida por el propiltiouracilo. La función de la desyodasa II consiste en el mantenimiento de una concentración estable de triyodotironina en el tejido, independiente de la concentración plasmática de esta hormona, al convertir la tiroxina en triyodotironina, y es la responsable de la retroalimentación *(feedback)* fisiológica en respuesta a los niveles de tiroxina. La *desyodasa III* es una enzima desactivadora que convierte tiroxina en triyodotironina inversa (forma inactiva en la que se elimina el yodo del anillo interno) y triyodotironina en un producto inactivo (3,3′-T_2).

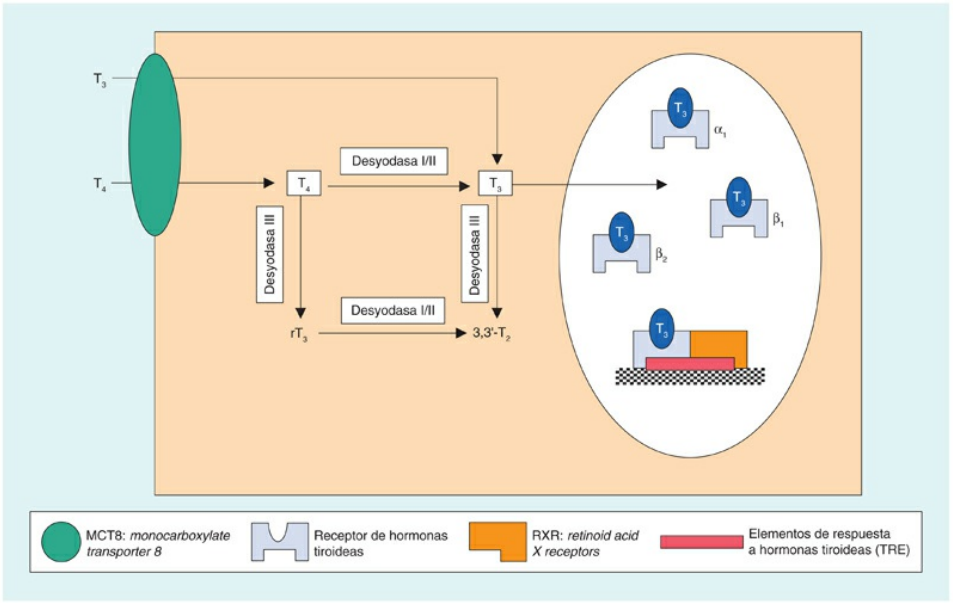


FIGURA 58-3 Metabolismo periférico y mecanismo de acción de las hormonas tiroideas.

Tabla e58-2

Diferencias entre las desyodasas I y II

	Desyodasa I	Desyodasa II
Localización celular	Membrana plasmática	Microsomas
Tejidos	Hígado Riñón Tiroides	Músculo Cerebro Hipófisis Piel Placenta
Inhibición por propiltiouracilo	Sí	No
Selectividad	$rT_3 > T_4$	$T_4 > rT_3$

Efectos de las hormonas tiroideas

Los principales efectos celulares de las hormonas tiroideas se deben a la triyodotironina porque su afinidad por los receptores nucleares es 10 veces mayor. Inicialmente, tiene lugar la unión a receptores específicos (α_1, β_1 y β_2), expresados de forma diferente en los tejidos. Así, predominan los receptores α en el encéfalo, el riñón, las gónadas, el músculo y el corazón, mientras que los β predominan en la hipófisis (sobre todo β_2) y el hígado. La unión de T_3 al receptor promueve la formación de heterodímeros con los receptores X del ácido retinoico (RXR, *retinoid acid X receptors*) y el reclutamiento de coactivadores que se unen a elementos de respuesta a hormonas tiroideas (TRE), regulando la expresión de múltiples genes (v. fig. 58-3).

Los efectos de las hormonas tiroideas son múltiples: incrementan el consumo metabólico, la generación de calor, la activación de la bomba Na^+-K^+-ATPasa; estimulan la síntesis proteica, el metabolismo lipídico y la síntesis de neurotransmisores. Por ello, la presencia de hormonas tiroideas es esencial en el desarrollo cerebral, el crecimiento y la actividad metabólica de la mayoría de los tejidos corporales.

Regulación de las hormonas tiroideas

La regulación de la función tiroidea se realiza por el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides y, en menor medida, por la ingesta de yodo.

La *regulación por el eje hipotálamo-hipófisis* se ejerce principalmente por la actuación de la tiroxina (y, en menor medida, de la T_3) sobre las células hipofisarias, siendo modulada por la liberación de TRH por el hipotálamo. Un descenso en las concentraciones de tiroxina libre dará lugar a un aumento de TSH, mientras que un incremento condicionará la supresión de la liberación de TSH. La hormona TRH es producida por los núcleos arqueados, paraventriculares y ventromediales del hipotálamo, y su liberación es modulada por diferentes neurotransmisores tanto en sentido positivo (serotonina, adrenalina) como en sentido negativo (dopamina, somatostatina). La liberación de TSH es modulada por otros factores diferentes a la tiroxina. Así, por ejemplo, los estrógenos estimulan su liberación, mientras que los glucocorticoides la inhiben.

Las acciones de la TSH sobre el tiroides se ejercen sobre receptores específicos acoplados a proteínas G. La unión de TSH a su receptor ocasiona un aumento de tamaño de la glándula (por hiperplasia e hipertrofia) y un incremento en la síntesis hormonal.

Un *aumento en el aporte de yodo,* si se produce de forma aguda, da lugar a una disminución transitoria de hormonas tiroideas (efecto Wolff-Chaikoff).

Exploración

La exploración del tiroides incluye el examen físico, los estudios de imagen y la exploración funcional.

Examen físico

Como en cualquier órgano accesible, incluye la inspección, la palpación, la percusión y la auscultación. La inspección y la palpación de la porción anterior del cuello permiten detectar el aumento del tamaño de la glándula (bocio), delimitar su consistencia y las características de la superficie (lisa o nodular). Además, puede demostrar dolor a la palpación, característico de la inflamación del tiroides (tiroiditis) o de la hemorragia intratiroidea. La percusión no aporta resultados valorables. La auscultación puede demostrar un soplo local en circunstancias en las que se incrementa la irrigación del tiroides (p. ej., la enfermedad de Graves-Basedow).

Estudios de imagen

Las dos pruebas principales son la gammagrafía con isótopos radiactivos y la ecografía tiroidea. En casos especiales, pueden utilizarse otros métodos como la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética (RM).

La *gammagrafía tiroidea* se realiza con isótopos de yodo o, con más frecuencia, con pertecnetato de tecnecio 99m (^{99m}Tc). Los principales patrones son el aumento o la disminución de captación de forma difusa, la presencia de un nódulo «caliente» (si concentra el isótopo) o «frío» (si no capta el isótopo), o formas mixtas.

La *ecografía* permite diferenciar el carácter sólido, quístico o mixto de un nódulo tiroideo. Asimismo, facilita la punción-aspiración con aguja fina (PAAF) para obtener material citológico.

Exploración funcional

La evaluación de la función tiroidea inicial en la actualidad se basa en dos tipos de pruebas: la medida de TSH por métodos ultrasensibles y la determinación de la concentración de hormonas tiroideas libres (T_3 y T_4). En la interpretación de estas pruebas se deben tener en cuenta varios factores: técnicos, fármacos (p. ej., amiodarona), edad avanzada, embarazo o enfermedades no tiroideas. En este último apartado debe destacarse el denominado *síndrome del enfermo eutiroideo* en el que inicialmente desciende T_3 libre, luego T_4 libre y finalmente TSH.

Otras pruebas útiles en circunstancias especiales son la medida de hormonas tiroideas totales, de la captación de yodo radiactivo (RAIU, *radioactive iodine uptake*) y la determinación de anticuerpos frente a diferentes proteínas específicas del tiroides.

Medida de tirotropina (TSH) por métodos ultrasensibles

De forma aislada, es la prueba esencial en la exploración de la función tiroidea. Teniendo en cuenta que la mayor parte de los síndromes tiroideos son «primarios» —es decir, el proceso causal afecta a la glándula tiroides—, un aumento de TSH sugiere la presencia de hipotiroidismo, mientras que un descenso sugiere tirotoxicosis. Evidentemente, el uso conjunto de esta prueba con la medida de hormonas tiroideas libres y, por supuesto, con la clínica permite matizar esta información.

Medida de triyodotironina y tiroxina libres

La medida de estas magnitudes permite identificar las situaciones de tirotoxicosis (aumento de la concentración de hormonas tiroideas libres) e hipotiroidismo (disminución de la concentración de hormonas tiroideas libres). De ellas, la prueba más útil es la medida de tiroxina (T_4) libre. En ocasiones, las variaciones de TSH no se acompañan de modificaciones inversas de T_4 libre, correspondiendo a formas «subclínicas» de hipo- o hipertiroidismo (v. fig. e58-2).

T_4 libre \ TSH	Disminuida	Normal	Elevada
Disminuida	Hipotiroidismo secundario	Síndrome del enfermo eutiroideo*	Hipotiroidismo primario
Normal	Hipertiroidismo primario subclínico	Función tiroidea normal	Hipotiroidismo primario subclínico
Elevada	Hipertiroidismo primario	Resistencia a hormonas tiroideas*	Hipertiroidismo secundario

*Entre otras posibilidades.

FIGURA E58-2 Interpretación «básica» de pruebas tiroideas.

Otras pruebas tiroideas

La medida mediante métodos inmunológicos (RIA o ELISA) de la *concentración sérica de T_3 y T_4 totales* incluye la determinación tanto de las

hormonas libres como de las unidas a proteínas transportadoras. Por ello, un aumento de triyodotironina o tiroxina totales puede corresponder a un incremento en la hormona libre o a un aumento de las proteínas transportadoras (principalmente TBG). Por el contrario, un descenso de la concentración plasmática de estas hormonas puede deberse a una disminución de hormonas libres o a un descenso en la concentración de las proteínas transportadoras. Las circunstancias que aumentan la *concentración de TBG* son las siguientes: embarazo, enfermedad hepática con citólisis, porfiria aguda intermitente y variantes genéticas. En estos casos, la medida total de ambas hormonas está elevada, pero la concentración de triyodotironina o tiroxina libres es normal. Por el contrario, las circunstancias que disminuyen la concentración de TBG son cirrosis hepática, síndrome nefrótico y variantes genéticas. En estas circunstancias, la concentración total de las dos hormonas es baja, pero la medida de las formas libres es normal.

La *captación de yodo radiactivo (RAIU)* por el tiroides es útil en el estudio del paciente con tirotoxicosis, ya que permite distinguir entre las formas en las que el exceso de hormonas tiroideas se debe a un aumento de síntesis por el tiroides (RAIU elevada) y aquellas en las que, por el contrario, depende de la destrucción tiroidea o del aporte de hormonas extratiroideas (exógenas o ectópicas).

La *prueba de estimulación con hormona liberadora de tirotropina* consiste en la administración de TRH midiendo la liberación de TSH. Tiene una utilidad limitada en la diferenciación de los síndromes de hipotiroidismo.

Varios síndromes tiroideos se producen por la interacción de *autoanticuerpos* con estructuras específicas del tiroides (tiroperoxidasa, antiguo «antígeno microsomal»; tiroglobulina, antiguo «antígeno coloideo»), cotransportador I^-/Na^+ o receptor de la TSH, que pueden inhibir o estimular la función de la glándula. Por ello, su determinación es importante en el estudio de la patogenia de las enfermedades tiroideas.

Síndromes

Los síndromes de la patología tiroidea se deben a tres tipos de alteraciones que pueden aparecer de forma aislada o combinada: el aumento de tamaño de la glándula, el exceso de hormonas tiroideas (tirotoxicosis) o el descenso de las mismas (hipotiroidismo).

Aumento de la glándula tiroidea: bocio

Mecanismos y causas

El bocio (también denominado *estruma*) es el aumento de tamaño de la glándula tiroides. Puede aparecer en tres tipos de circunstancias: inflamación (tiroiditis), neoplasias (adenomas o carcinomas) y como respuesta a la estimulación exógena. En esta última situación, los mecanismos responsables del aumento de tamaño son de dos tipos.

Aumento de la tirotropina

La TSH aumenta cuando son deficitarias las hormonas tiroideas y la hiperplasia de la glándula tiene por finalidad compensar la insuficiencia funcional. Si la estimulación mediante TSH consigue normalizar la función tiroidea, se denomina bocio simple, mientras que, si continúa la insuficiencia tiroidea, aparecerán bocio e hipotiroidismo.

Las causas que dan lugar a una síntesis insuficiente de hormonas tiroideas se indican en la figura 58-2. Básicamente, corresponden a cuatro mecanismos: *a)* insuficiente aporte de yodo en la dieta (zonas montañosas, en las que aparece el bocio endémico) o aumento de pérdidas de este oligoelemento por la orina (pubertad, lactancia, embarazo); *b)* consumo de alimentos que contienen bociógenos (p. ej., goitrina presente en verduras [coles o nabos] o en la leche de vacas alimentadas con ellos, linamarina presente en la mandioca o tioglucósidos presentes en las berzas); *c)* uso de fármacos que inhiben la síntesis de hormonas tiroideas, y *d)* deficiencias genéticas de las enzimas necesarias en la síntesis de hormonas.

Una situación muy poco frecuente es la *resistencia a la acción de las hormonas tiroideas,* que debe ser distinguida de los adenomas hipofisarios productores de TSH, ya que en ambas circunstancias están elevadas simultáneamente TSH, triyodotironina y tiroxina.

Acción de inmunoglobulinas estimulantes del crecimiento tiroideo

Esta situación es característica de la enfermedad de Graves-Basedow y el aumento de tamaño depende de la estimulación por los anticuerpos. En este caso, el bocio se asocia a hipertiroidismo y la secreción de TSH está abolida.

Consecuencias y manifestaciones

La aparición de bocio y sus características debidas al mecanismo concreto de producción dan lugar a tres tipos de manifestaciones: locales, funcionales y evolutivas.

Locales

Se deben al compromiso de espacio con las otras estructuras del cuello y, finalmente, del mediastino (v. cap. 24). La compresión y/o la destrucción de los nervios recurrentes se manifestarán por disfonía. La compresión de la tráquea y la laringe producirá una obstrucción de las vías superiores, mientras que la del esófago ocasionará disfagia extrínseca.

La compresión de los vasos puede ponerse de manifiesto mediante la *maniobra de Pemberton*, que consiste en elevar ambos brazos por encima de la cabeza. En esta posición, debido al descenso de la glándula tiroides hacia el tórax, puede aparecer compresión venosa con ingurgitación de las venas del cuello y enrojecimiento facial.

Funcionales

Como hemos señalado previamente, el bocio puede acompañarse de función tiroidea normal (eutiroideo), hiper- o hipotiroidismo. El término *bocio simple* se refiere a aquella situación en la que aparece bocio con función tiroidea normal.

Evolutivas

En el tiroides normal es frecuente que con la edad se manifieste la heterogeneidad morfológica y funcional, aparecen nódulos y puede demostrarse una diversidad funcional en las diferentes zonas.

La bociogénesis acelera este proceso, de tal forma que, independientemente de su origen, el bocio, que al comienzo es difuso y homogéneo, en el curso de los años se transforma en nodular y heterogéneo en cuanto a la función.

Los mecanismos que explican esta irregularidad son de tres tipos. En primer lugar, la hiperplasia tiroidea en respuesta a TSH se produce por la formación de «botones» en la superficie externa de los folículos que se separan para formar nuevos folículos, inicialmente de menor tamaño. En segundo lugar, no todas las células tiroideas tienen una capacidad proliferativa ni funcional igual, por lo que los folículos formados serán heterogéneos tanto en su forma como en su capacidad de producción hormonal. Finalmente, la asincronía entre el crecimiento de los folículos y la parte vascular ocasiona zonas de necrosis que, al repararse por fibrosis, otorgan un carácter asimétrico al tiroides.

Síndrome de hiperfunción. Tirotoxicosis e hipertiroidismo

Aunque en ocasiones se emplean como sinónimos, los términos tirotoxicosis e hipertiroidismo son diferentes. Así, se denomina *tirotoxicosis* al síndrome derivado del exceso de hormonas tiroideas, mientras que *hipertiroidismo* indica un aumento de la producción de hormonas tiroideas por la glándula tiroides.

Mecanismos y causas de la tirotoxicosis

La tirotoxicosis puede deberse a hipertiroidismo (aumento de la producción por la glándula tiroides) o a un incremento de las hormonas tiroideas sin aumento de producción por el tiroides: tirotoxicosis sin hipertiroidismo (fig. 58-4). Existen dos formas principales de hipertiroidismo, teniendo en cuenta si la liberación de hormonas tiroideas tiene lugar de forma primitiva por la glándula tiroides (hipertiroidismo primario) o se debe a estímulos externos (hipertiroidismo secundario).

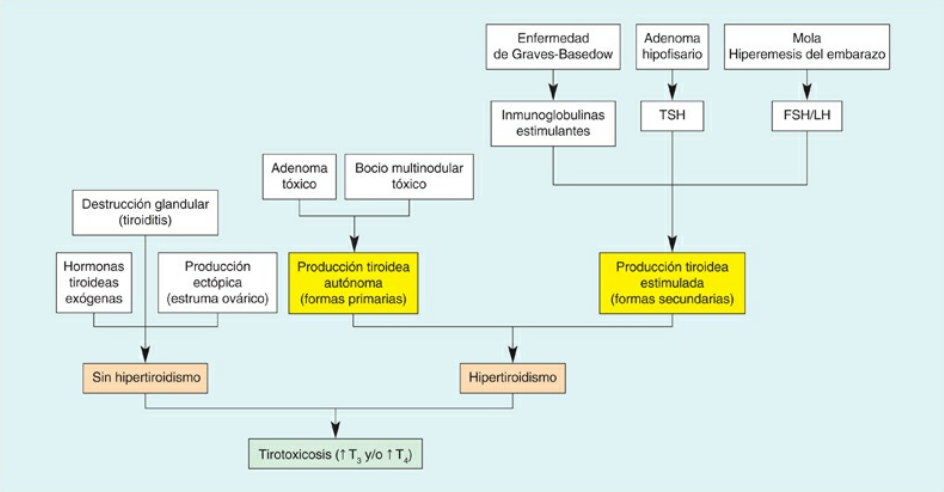


FIGURA 58-4 Mecanismos y causas de la tirotoxicosis.

Tirotoxicosis sin hipertiroidismo

El origen de las hormonas tiroideas en esta situación puede ser exógeno (administración farmacológica o *factitia* de hormonas tiroideas), endógeno extratiroideo (principalmente en tumores ováricos que fabrican hormonas tiroideas, situación conocida como estruma ovárico) y tiroideo por destrucción glandular (tiroiditis).

La *tiroiditis* (inflamación de la glándula tiroidea) puede deberse a agentes físicos (radiación), biológicos (virus en la forma subaguda de De Quervain, bacterias en la forma aguda) o inmunológicos (tiroiditis de Hashimoto). En

estos casos, la destrucción glandular lleva a una liberación de hormonas tiroideas, responsable del hipertiroidismo. Dependiendo de la causa, es posible que a esta fase de hipertiroidismo siga una fase de hipotiroidismo (transitorio o definitivo).

En todas estas formas de tirotoxicosis, la captación de yodo por el tiroides estará disminuida.

Hipertiroidismo primario

Aparece en dos situaciones: los adenomas tóxicos y el bocio multinodular tóxico o enfermedad de Plummer. En los *adenomas tóxicos* se han detectado mutaciones del receptor de TSH y de su sistema de transducción intracelular, que condicionan una hiperproducción de hormonas tiroideas. En el *bocio multinodular tóxico* inicialmente se desarrolla un bocio eutiroideo que, de forma espontánea o tras la administración exógena de yodo, se convierte en hiperfuncionante.

Hipertiroidismo secundario

Se debe a la estimulación de la glándula tiroidea por sustancias extratiroideas que inducen la síntesis y la liberación de hormonas. Las tres principales sustancias responsables son las inmunoglobulinas estimulantes, la TSH y las gonadotropinas.

La causa más frecuente de hipertiroidismo secundario (y, en general, de hipertiroidismo) es la enfermedad de Graves-Basedow. Esta enfermedad autoinmune ocasiona hipertiroidismo (y bocio) debido a la producción de *autoanticuerpos* que se dirigen *frente al receptor de la TSH* en las células tiroideas. La interacción entre estas inmunoglobulinas y los receptores lleva al aumento de tamaño (bocio) y al incremento en la síntesis de hormonas tiroideas.

En la enfermedad de Graves-Basedow, y de forma paralela e independiente a las manifestaciones tiroideas, aparecen una afectación ocular característica (con proptosis, edema y eritema) y una dermopatía peculiar (de localización pretibial). Los mecanismos de la oftalmopatía y la dermopatía parecen ser comunes: aparecen edema, infiltración linfocitaria y depósito de glucosaminoglucanos en los músculos y los tejidos blandos. En el caso de la oftalmopatía de Graves, la respuesta inmune va dirigida frente a los fibroblastos orbitarios.

El *exceso de TSH* procedente de un adenoma hipofisario o segregado por la hipófisis, si esta es resistente a la acción inhibidora de la tiroxina, es una causa poco frecuente de hipertiroidismo secundario.

Finalmente, el *aumento de gonadotropinas (FSH y LH)* en tumores trofoblásticos (molas) o durante la hiperemesis del embarazo puede llevar a

la hiperproducción de hormonas tiroideas.

En este contexto es preciso recordar la similitud estructural de FSH, LH y TSH, que comparten la subunidad α y difieren en la subunidad β.

Consecuencias y manifestaciones de la tirotoxicosis

Las consecuencias de la tirotoxicosis derivan de dos mecanismos fundamentales: los efectos de la exposición de los tejidos a concentraciones excesivas de hormonas tiroideas y la mayor respuesta a las catecolaminas (principalmente a través de un aumento del número y/o la actividad de los receptores β-adrenérgicos).

Las manifestaciones de la tirotoxicosis dependen de la rapidez de instauración (p. ej., un aumento brusco de hormonas tiroideas da lugar a síntomas muy llamativos denominados «tormenta tiroidea») y de la edad de aparición (es frecuente un cuadro más larvado en el anciano, conocido como hipertiroidismo «apático»).

Manifestaciones clínicas

Puesto que las hormonas actúan sobre todos los órganos, las manifestaciones son múltiples.

Síntomas generales

Dentro de ellos se encuentran el adelgazamiento, la hiperorexia y la intolerancia al calor. El adelgazamiento se debe al aumento del catabolismo celular, lo que condiciona, por un lado, un aumento en la producción de calor y, por otro, un estímulo del apetito para aumentar el aporte de sustratos.

Aspecto, piel y sus anejos

La mirada es brillante debido a la contracción del músculo de Müller, mediada por la estimulación simpática, con lo que se retrae el párpado superior.

No debe confundirse este dato con las manifestaciones oculares exclusivas de la enfermedad de Graves-Basedow.

La piel es caliente y húmeda, lo cual indica la vasodilatación y el aumento de la sudación para eliminar el calor generado. El cabello se vuelve fino, poco resistente y encanece precozmente, y las uñas experimentan alteraciones diversas; entre ellas, separación de su lecho, lo cual recibe el nombre de onicólisis (signo de Plummer).

Aparato digestivo

El dato más característico es la diarrea, en la que intervienen dos factores: una

alteración de la motilidad (aumento de la velocidad de tránsito intestinal por elevación de la frecuencia de las «ondas lentas») debida a la hipersimpaticotonía y un estímulo de la secreción intestinal mediado por monofosfato de adenosina cíclico (AMPc).

Sistema cardiovascular

Son las manifestaciones más características de este síndrome. Las principales consecuencias son el aumento de la frecuencia cardíaca, el efecto inótropo positivo y la disminución de las resistencias periféricas. El aumento de la frecuencia cardíaca *(cronotropismo positivo)* se debe al incremento del tono adrenérgico. En el *efecto inótropo positivo* están implicados varios factores: el aumento del tono simpático, la modificación de las cadenas de miosina (regulación positiva de cadenas α y negativa de cadenas β) y el incremento de la ATPasa del retículo sarcoplásmico, que aumentan la contractilidad del miocardio. El *descenso de las resistencias periféricas,* por dilatación arteriolar, se debe al efecto de los catabolitos generados en exceso.

El efecto neto es la aparición de una circulación hipercinética, adecuada para proporcionar oxígeno suficiente a los tejidos y eliminar el exceso de calor.

Las manifestaciones clínicas habituales son la taquicardia sinusal (y, con frecuencia, la aparición de fibrilación auricular), el aumento del latido de la punta (que puede ocasionar un roce pericárdico conocido como el signo de Means y Lerman), el aumento en la presión arterial diferencial y la detección de un pulso *magnus* y *celer.*

Aparato respiratorio

La manifestación más habitual es la disnea debido al incremento en la frecuencia respiratoria (para proporcionar oxígeno a los tejidos) y a la debilidad de la musculatura respiratoria (por la miopatía propia del hipertiroidismo).

Sistema nervioso central

Los datos característicos derivan de la hiperactividad adrenérgica y son el temblor fino, el aumento de los reflejos osteotendinosos, nerviosismo e intranquilidad.

Aparato locomotor

La musculatura proximal sufre una atrofia y una pérdida de fuerza, debido al incremento de catabolismo muscular. Además, aparece una pérdida de masa ósea por incremento de la actividad osteoclástica (osteoporosis de recambio elevado; v. cap. 81).

Trastornos metabólicos

Derivan de la hiperactividad inducida por el exceso de hormonas tiroideas. Así, la excesiva sudación puede ocasionar polidipsia. En el metabolismo

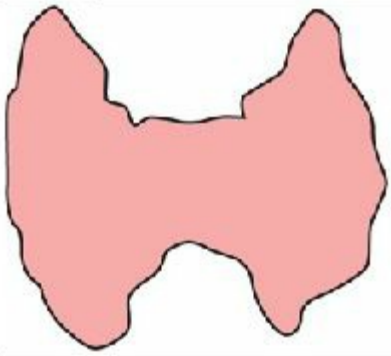
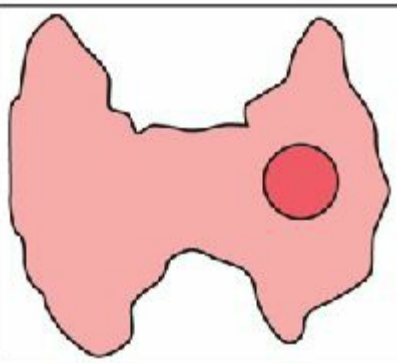
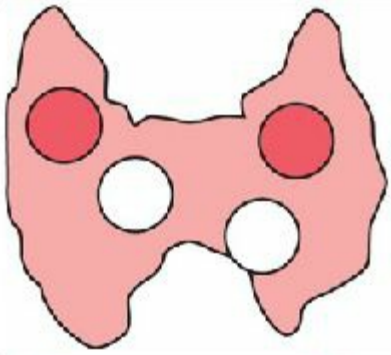
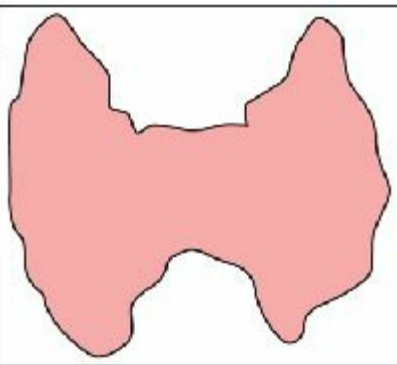
glucídico es habitual la hiperglucemia, ya que se incrementan la glucogenólisis y la gluconeogénesis. En el metabolismo lipídico, los datos más característicos son la disminución de triacilglicéridos y de colesterol al incrementarse la actividad de las enzimas que los degradan.

Exploración funcional

Las hormonas tiroideas totales y libres están aumentadas (excepcionalmente, solo aumenta la triyodotironina y, menos veces, solo la tiroxina) y en la mayor parte de los casos la TSH está disminuida. La RAIU permite distinguir entre las formas debidas a hipertiroidismo (en las que estará aumentada) y las tirotoxicosis no hipertiroideas (en las que estará disminuida). En la tabla 58-1 se indican los datos principales de exploración funcional en los diferentes tipos de tirotoxicosis.

Tabla 58-1

Exámenes complementarios en los tipos de tirotoxicosis

	T_3L/T_4L	TSH	RAIU	Gammagrafía
Tirotoxicosis no hipertiroidea • Administración exógena • Producción ectópica (ovario) • Tiroiditis	↑	↓	↓	
Hipertiroidismo primario	↑	↓	↓	
• Adenoma tiroideo				
• Bocio multinodular tóxico				
Hipertiroidismo secundario				
• Enfermedad de Graves-Basedow	↑	↓	↑	
• Hipertiroidismo hipofisario	↑	↑	↑	
• Aumento de gonadotropinas	↑	↓	↑	

RAIU, captación de yodo radiactivo por la glándula tiroides.

Síndrome de hipotiroidismo

Mecanismos y causas

Se denomina hipotiroidismo al síndrome que deriva de la disminución de los efectos de las hormonas tiroideas en los tejidos. La forma más habitual es la disminución de la producción de hormonas tiroideas por la glándula tiroides,

existiendo una forma más rara en la que existe una resistencia de los tejidos a los efectos de las hormonas tiroideas.

Hipotiroidismo por disminución de hormonas tiroideas

Dependiendo de la localización del defecto, se distinguen tres formas.

Hipotiroidismo primitivo

Es la forma más frecuente y se debe a la afectación intrínseca de la glándula tiroidea. Las causas que llevan a la destrucción glandular son de varios tipos: *a) autoinmunes*, como la tiroiditis de Hashimoto, en la que existen infiltración linfocitaria tiroidea y autoanticuerpos frente a tiroglobulina y tiroperoxidasa o autoanticuerpos inhibidores del receptor de TSH (causa más frecuente en áreas con suficiente aporte de yodo); *b) destructivas*, por agentes físicos (cirugía, yodo radiactivo o radiación externa) o biológicos (fase tardía de las tiroiditis); *c)* por *deficiencia de yodo; d)* por *bociógenos*, y *e)* por *defectos enzimáticos* en la síntesis de hormonas tiroideas (v. fig. 58-2).

En estos casos, la disminución de la síntesis tiroidea lleva a un aumento de la producción tiroidea de TSH.

Hipotiroidismo secundario

Se debe a un descenso en la producción de TSH por la hipófisis anterior y, habitualmente, está asociado a otros defectos hipofisarios (v. cap. 57). En estos casos, la concentración en la sangre de TSH es baja y la respuesta a la TRH nula.

Hipotiroidismo terciario

El trastorno reside en el hipotálamo que es incapaz de segregar TRH para estimular a la hipófisis e, indirectamente, al tiroides. Como consecuencia, la TSH está descendida y, al menos en teoría, se elevará tras la estimulación con TRH.

Hipotiroidismo por resistencia a la acción de las hormonas tiroideas

Corresponde a deficiencias congénitas de los receptores de las hormonas tiroideas, que impiden su acción. Es característico de esta rara forma de hipofunción tiroidea que la tiroxina y la triyodotironina estén elevadas en el suero y que la TSH también esté elevada, ya que la hipófisis está desinhibida.

Una forma inhabitual de hipotiroidismo es la hiperactividad de desyodasa III que inactiva las hormonas tiroideas y aparece en algunas neoplasias (vasculares o del estroma digestivo).

Consecuencias y manifestaciones

En el síndrome hipotiroideo, las manifestaciones derivan de dos mecanismos: la insuficiente acción de las hormonas tiroideas sobre los tejidos y la acumulación de una sustancia mucoide rica en ácido hialurónico (lo que ha justificado que algunos autores denominen al síndrome hipotiroideo con el término *mixedema*).

Manifestaciones clínicas

Como todos los tejidos están sometidos a la deficiencia hormonal, la sintomatología es muy variada. Las manifestaciones clínicas son diferentes en el niño y en el adulto. Así, en el niño el cuadro es más grave, ya que ocasiona un fallo de crecimiento (v. cap. 61) y un retraso mental (cretinismo). Las manifestaciones en el adulto son las que se exponen a continuación.

Manifestaciones generales

Son las opuestas a las descritas en la tirotoxicosis: aumento de peso, anorexia e intolerancia al frío. El aumento de peso se debe principalmente a la acumulación de líquido intersticial y glucosaminoglucanos más que a un aumento del tejido adiposo. La anorexia y la intolerancia al frío se deben a la disminución del metabolismo y, por ello, a la insuficiente generación de calor.

Facies, piel y anejos

La facies es ancha, con aspecto edematoso y embotado, sobre todo en torno a los ojos. La piel es áspera y edematosa («edema elástico») por la acumulación de tejido mucoide y tiene un aspecto pálido (por la anemia y la circulación hipoactiva) y amarillento (por la acumulación de carotenos). El pelo se cae con facilidad, sobre todo el de la cola de las cejas (signo de Hertoghe).

Mucosas

La infiltración mucoide de la lengua origina macroglosia e hipogeusia, la de la mucosa laríngea origina un cambio de la voz, que se parece a la de un «disco gastado», y la de la mucosa del oído medio origina sordera de conducción.

Aparato circulatorio

Tiene un comportamiento opuesto al de la tirotoxicosis: con disminución del gasto cardíaco, bradicardia y un latido de la punta apenas perceptible. Es característica la cardiomegalia por infiltración mixedematosa del espacio pericárdico.

Aparato digestivo

Además de la macroglosia y de la disminución del sentido del gusto, citadas anteriormente, es característico el estreñimiento, que es posible que esté relacionado con el comportamiento de las «ondas lentas» que, al contrario del hipertiroidismo, son de frecuencia baja. Es relativamente frecuente la presencia de sobrecrecimiento bacteriano, debido a la disminución de la

motilidad intestinal.

Sistema nervioso y actividad psíquica

En el sistema nervioso central, la disminución de las hormonas tiroideas da lugar a embotamiento mental, con bradipsiquia, apatía y somnolencia.

En el sistema nervioso periférico, la acumulación de sustancia mucoide puede ocasionar una neuropatía periférica, atrapando a los nervios en determinadas localizaciones anatómicas. La más frecuente es la lesión del nervio mediano en el síndrome del túnel del carpo.

Aparato locomotor

Las dos manifestaciones características son la seudohipertrofia muscular (por la infiltración mixedematosa) y la respuesta seudomiotónica, que consiste en una lenta relajación muscular tras la contracción (debido a la disminución energética). Los reflejos osteotendinosos están prolongados.

Trastornos metabólicos y hematológicos

Los más característicos son la *anemia normocítica* y la *normocrómica* (por disminución del estímulo en una situación de consumo bajo de oxígeno), la *hipercolesterolemia* (por disminución del catabolismo de las lipoproteínas), la *hiponatremia* (por una disminución de la capacidad renal para eliminar agua libre de solutos) y la *hiperprolactinemia* (en las formas primarias), ya que el aumento de TRH incrementa la liberación de prolactina. Existe una tendencia a la hipocoagulabilidad debido a la aparición de un síndrome de von Willebrand adquirido.

Exploración funcional

En la tabla 58-2 se indican las alteraciones de las pruebas tiroideas características en las diferentes formas de hipotiroidismo.

Tabla 58-2

Exámenes complementarios en los tipos de hipotiroidismo

Tipo de hipotiroidismo	T_3L/T_4L	TSH	Respuesta a TRH
Hipotiroidismo primario	N o ↓	↑	↑
Hipotiroidismo secundario	N o ↓	↓	Negativa
Hipotiroidismo terciario	N o ↓	↓	Positiva
Resistencia a hormonas tiroideas	↑	↑	No indicada

N, normal.

Autoevaluación

Preguntas

1. ¿Cuál de las siguientes moléculas es la encargada del transporte del yodo desde la sangre a las células foliculares tiroideas?
    a) Cotransportador I^-/Na^+
    b) Tiroperoxidasa
    c) Deshalogenasa
    d) Pendrina
    e) Tiroglobulina
2. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones es correcta en lo que respecta a la triyodotironina?
    a) Actúa sobre los receptores celulares de las células diana
    b) Es la forma más abundante en el plasma
    c) Se sintetiza en su totalidad en el tiroides
    d) Está fuertemente unida a las proteínas transportadoras
    e) Ninguna de las anteriores
3. La disminución de la síntesis de hormonas tiroideas tras un aporte excesivo de yodo se denomina:
    a) Signo de Hertoghe
    b) Maniobra de Pemberton
    c) Signo de Plummer
    d) Efecto Wolff-Chaikoff
    e) Signo de Means y Lerman
4. En el embarazo no esperaría encontrar:
    a) Disminución de T_4 total
    b) Aumento de TBG
    c) T_3 libre normal
    d) T_4 libre normal
    e) Ninguna de las anteriores
5. No es causa de tirotoxicosis sin hipertiroidismo:
    a) Enfermedad de Graves-Basedow
    b) Tiroiditis de De Quervain
    c) Estruma ovárico
    d) Administración *factitia* de hormonas tiroideas
    e) Tiroiditis de Hashimoto
6. Un paciente con tirotoxicosis presenta un bocio difuso, con RAIU aumentada, T_3 y T_4 libres elevadas y TSH baja. Sospechará:
    a) Enfermedad de Graves-Basedow
    b) Adenoma tiroideo simple
    c) Bocio multinodular tóxico
    d) Hipertiroidismo hipofisario
    e) Aumento de gonadotropinas
7. No es una manifestación clínica del exceso de hormonas tiroideas:
    a) Onicólisis
    b) Roce pericárdico
    c) Pérdida de la cola de las cejas
    d) Diarrea

e) Osteoporosis

8. La causa más frecuente de hipotiroidismo en áreas con suficiente aporte de yodo es:
   a) Tiroiditis de De Quervain
   b) Tiroiditis de Hashimoto
   c) Yatrogénica
   d) Hipofisaria
   e) Hipotalámica
9. El aspecto amarillento de la piel de los pacientes con hipotiroidismo se debe a:
   a) Infiltración por glucosaminoglucanos
   b) Anemia
   c) Acumulación de carotenos
   d) Disminución del flujo sanguíneo
   e) Ninguna de las anteriores
10. No esperaría encontrar en un paciente con hipotiroidismo:
   a) Hipercolesterolemia
   b) Hipercoagulabilidad
   c) Hiperprolactinemia
   d) Hiponatremia
   e) Anemia

Respuestas

1. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: el yodo procede de la dieta, y sus necesidades diarias son de 100-200 μg/día. Este oligoelemento se absorbe en su forma inorgánica en el intestino proximal y es captado por varios órganos: el tiroides (que lo utiliza para la síntesis de las hormonas tiroideas), las glándulas salivales y el epitelio gástrico (donde es reutilizado), y el riñón (que lo elimina). El yodo es concentrado en las células epiteliales gracias a un cotransportador I^-/Na^+ y es transportado directamente hacia la luz folicular mediante la proteína pendrina. En esta localización, el yodo es organificado gracias a una peroxidasa presente en la cara luminal.

2. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: los principales efectos celulares de las hormonas tiroideas se deben a la triyodotironina porque su afinidad por los receptores nucleares es 10 veces mayor. La unión a receptores específicos (α_1, β_1 y β_2), expresados de forma diferente en los tejidos, da lugar a la formación de complejos que regulan la expresión de diferentes genes.

3. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: un aumento en el aporte de yodo, si se produce de forma aguda, da lugar a una disminución transitoria de la síntesis de hormonas tiroideas (efecto Wolff-Chaikoff).

4. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: las circunstancias que aumentan la concentración de TBG son las siguientes: embarazo, enfermedad hepática con citólisis, porfiria aguda intermitente y variantes genéticas. En estos casos, la medida total de ambas hormonas está elevada, pero la concentración de triyodotironina o tiroxina libres es normal. Por el contrario, las circunstancias que disminuyen la concentración de TBG son cirrosis hepática, síndrome nefrótico y variantes genéticas. En estas circunstancias, la concentración total de las dos hormonas es baja, pero la medida de las formas libres es normal.

5. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: el origen de las hormonas tiroideas en esta situación puede ser exógeno (administración farmacológica o *factitia* de hormonas tiroideas), endógeno extratiroideo (principalmente en tumores ováricos que fabrican hormonas tiroideas, situación conocida como estruma ovárico) y tiroideo por destrucción glandular (tiroiditis).

6. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: la causa más frecuente de hipertiroidismo secundario (y, en general, de hipertiroidismo) es la enfermedad de Graves-Basedow. Esta enfermedad autoinmune ocasiona hipertiroidismo (y bocio) debido a la producción de autoanticuerpos que se dirigen frente al receptor de la TSH en las células tiroideas. La interacción entre estas inmunoglobulinas y los receptores lleva al aumento de tamaño (bocio) y al incremento en la síntesis de hormonas tiroideas.

7. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: la pérdida de la cola de las cejas (signo de Hertoghe) es un dato característico del hipotiroidismo. Las restantes manifestaciones pueden aparecer en presencia de elevada concentración de hormonas tiroideas.

8. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: el hipotiroidismo primitivo es la forma más frecuente y se debe a la afectación intrínseca de la glándula tiroidea. Las causas que llevan a la destrucción glandular son de varios tipos: 1) autoinmunes, como la tiroiditis de Hashimoto, en la que existen infiltración linfocitaria tiroidea y autoanticuerpos frente a tiroglobulina y tiroperoxidasa o autoanticuerpos inhibidores del receptor de TSH (causa más frecuente en áreas con suficiente aporte de yodo); 2) destructivas, por agentes físicos (cirugía, yodo radiactivo o radiación externa) o biológicos (fase tardía de las tiroiditis); 3) por deficiencia de yodo; 4) por bociógenos, y 5) por defectos enzimáticos en la síntesis de hormonas tiroideas.

9. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: en el hipotiroidismo, la *facies* es ancha, con aspecto edematoso y embotado, sobre todo en torno a los ojos. La piel es áspera y edematosa («edema elástico») por la acumulación de tejido mucoide y tiene un aspecto pálido (por la anemia y la circulación hipoactiva) y amarillento (por la acumulación de carotenos). El pelo se cae con facilidad, sobre todo el de la cola de las cejas (signo de Hertoghe).

10. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: las alteraciones analíticas más características del hipotiroidismo son la anemia normocítica y la normocrómica (por disminución del estímulo en una situación de bajo consumo de oxígeno), la hipercolesterolemia (por disminución del catabolismo de las lipoproteínas), la hiponatremia (por una disminución de la capacidad renal para eliminar agua libre de solutos) y la hiperprolactinemia (en las formas primarias), ya que el aumento de TRH incrementa la liberación de prolactina. Existe una tendencia a la hipocoagulabilidad debido a la aparición de un síndrome de von Willebrand adquirido.

CAPÍTULO 59

Fisiopatología de las glándulas suprarrenales

Las glándulas suprarrenales son dos estructuras de pequeño tamaño situadas en los polos superiores de los riñones. Aunque constituyen un órgano diferenciado anatómicamente, están formadas por dos componentes con unas características embriológicas, estructurales y funcionales diferentes. Por ello, en este capítulo consideraremos de forma separada la fisiopatología de la corteza y la de la médula suprarrenal.

Corteza suprarrenal

Recuerdo anatómico

La corteza suprarrenal deriva del mesodermo y está separada de los órganos próximos por una cápsula de tejido conjuntivo. Desde el punto de vista histológico, las células de la corteza son de gran tamaño y poseen una dotación de orgánulos característica de las células con una elevada síntesis de lípidos. Estructuralmente, se distinguen tres zonas, que se relacionan con la síntesis de tres tipos de hormonas diferentes: zona glomerulosa (productora de mineralocorticoides), zona fasciculada (encargada de la síntesis de glucocorticoides) y zona reticulada (en la que se fabrican andrógenos) (fig. 59-1).

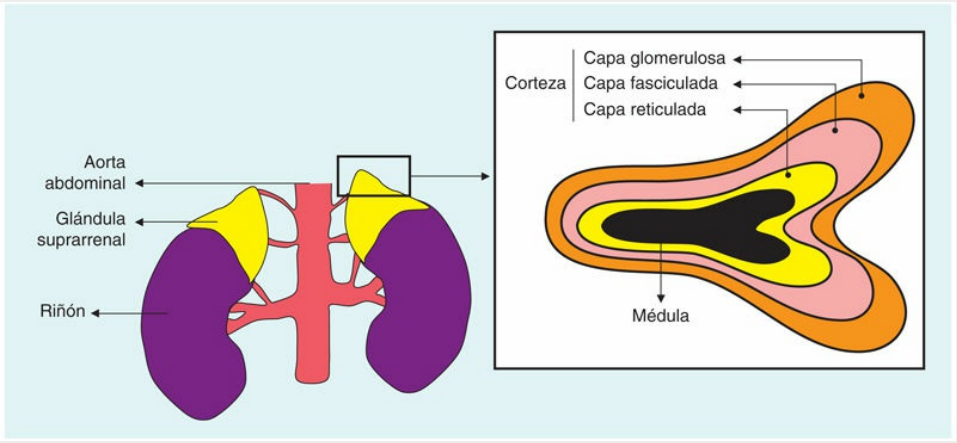


FIGURA 59-1 Recuerdo estructural de las glándulas suprarrenales.

Recuerdo fisiológico

Los tres tipos de hormonas producidos por la corteza suprarrenal son de naturaleza esteroidea y comparten estructuralmente el anillo ciclopentanoperhidrofenantreno. Su síntesis deriva del colesterol sanguíneo, proporcionado por las LDL y las HDL.

La producción de esteroides tiene lugar en el retículo endoplásmico liso y es mediada por varias enzimas, muchas de las cuales pertenecen a la familia del citocromo P450 (CYP) (v. fig. e59-1). La nomenclatura de estas enzimas ha cambiado en los últimos años. Así, por ejemplo, la enzima 21-hidroxilasa se denomina actualmente CYP21A2, mientras que la 11-hidroxilasa se denomina CYP11B1 (v. tabla e59-1).

Tabla e59-1

Nomenclatura de las diferentes enzimas implicadas en la biosíntesis esteroidea

Nombre común	Denominación previa	Denominación actual
20-22 desmolasa	$p450_{scc}$	CYP1A1
3-β hidroxiesteroide deshidrogenasa	3-β hidroxiesteroide deshidrogenasa	3-β hidroxiesteroide deshidrogenasa II
17-hidroxilasa/17,20-liasa	$p450_{c17}$	CYP17
21-hidroxilasa	$p450_{c21}$	CYP21A2
11-hidroxilasa	$p450_{c11}$	CYP11B1
Aldosterona sintasa	$p450_{c11as}$	CYP11B2

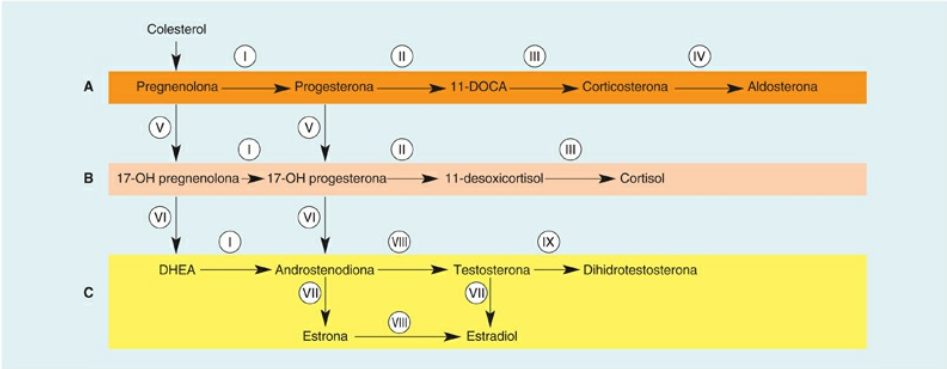


FIGURA E59-1 Biosíntesis global de las hormonas esteroideas. **A.** Mineralocorticoides. **B.** Glucocorticoides. **C.** Hormonas sexuales. *I,* 3-β hidroxiesteroide deshidrogenasa; *II,* 21-hidroxilasa; *III,* 11-hidroxilasa; *IV,* aldosterona sintasa; *V,* 17-hidroxilasa; *VI,* 17,20-liasa; *VII,* aromatasa; *VIII,* 17-cetorreductasa; *IX,* 5α-reductasa.

Mineralocorticoides

El principal mineralocorticoide endógeno es la aldosterona segregada por la capa glomerulosa, ya que es la única zona del organismo que expresa las enzimas necesarias para su síntesis. En situaciones patológicas (p. ej., síndromes adrenogenitales), otras moléculas como la desoxicorticosterona (DOCA) ejercen acciones similares. La aldosterona circula de forma libre y es degradada por los hepatocitos.

La acción fundamental de la aldosterona se ejerce sobre los segmentos distales de la nefrona (v. cap. 45) y, en menor medida, en las glándulas sudoríparas, las salivales y el epitelio digestivo. En el riñón, las acciones de la aldosterona son diferentes en las células intercalares (en las que promueve la eliminación de protones) y en las células principales (en las que ocasiona reabsorción de sodio y eliminación de potasio). Un aspecto interesante en las células que responden a aldosterona es que los receptores para esta hormona también pueden unirse a cortisol, desencadenando efectos similares. La presencia de una enzima (11-hidroxiesteroide deshidrogenasa) que convierte

cortisol en corticosterona (incapaz de unirse al receptor de mineralocorticoides) explica que, a pesar de la mayor concentración de cortisol plasmática, las células tubulares respondan a las variaciones de aldosterona.

Los tres principales estímulos para la secreción de aldosterona son la angiotensina II (generada por el eje renina- angiotensina; v. cap. 45), la hiperpotasemia y la ACTH liberada por la hipófisis.

Glucocorticoides

El principal glucocorticoide sintetizado por la capa fasciculada es el cortisol (hidrocortisona), que circula en el plasma unido en un 90% a una globulina específica (transcortina o *cortisol-binding globulin* [CBG]) y el resto de forma libre.

Como todas las hormonas esteroideas, penetra libremente a través de las membranas plasmáticas y se une a receptores citoplásmicos específicos (receptores de glucocorticoides [RG]). El complejo cortisol-receptores de glucocorticoides se transloca al núcleo y se une tanto a regiones específicas (elementos de respuesta a los glucocorticoides [ERG]) presentes en varios tipos de genes como a factores de transcripción (p. ej., proteína activadora [AP-1] o factor nuclear κB [NF-κB]).

Los glucocorticoides ejercen efectos sobre el metabolismo, los vasos y la respuesta inflamatoria. Además, poseen una acción mineralocorticoide que se manifiesta en situaciones de exceso de producción. Las *acciones metabólicas* sobre los *glúcidos* conducen a la hiperglucemia, ya que disminuyen la captación de glucosa por los tejidos (adiposo y muscular) e incrementan la gluconeogénesis hepática tanto directamente como aumentando la producción de sustratos. También estimulan la glucogenogénesis, aunque el efecto neto es un incremento de la glucemia. En el metabolismo de los *lípidos,* los efectos varían dependiendo de la localización. En general, el cortisol es una hormona lipolítica y, como tal, promueve la generación de ácidos grasos libres. Sin embargo, cuando la cantidad de cortisol es excesiva, da lugar a una acumulación de adipocitos en el tronco. En lo que respecta al metabolismo de las *proteínas,* aumenta su catabolismo, disminuyendo la cantidad de tejido óseo, muscular y subcutáneo. Las *acciones sobre los vasos* sanguíneos son indirectas y se deben a la sensibilización a agentes vasoconstrictores. Finalmente, la interacción con los factores de transcripción AP-1 y NF-κB da lugar a *efectos antiinflamatorios,* disminuyendo la respuesta a citocinas proinflamatorias y la expresión de moléculas de membrana leucocitarias. Además, incrementa el número de granulocitos (por aumento de producción, disminución de la marginación y aumento de supervivencia), pero ocasiona disminución del número de linfocitos y eosinófilos circulantes.

La regulación de la secreción de cortisol depende del hipotálamo (mediante la liberación de CRH) y la hipófisis (mediante la liberación de ACTH) (fig. 59-2). La CRH es liberada por múltiples zonas del sistema nervioso central

(núcleo paraventricular hipotalámico, corteza, sistema límbico) y otros tejidos (p. ej., placenta, páncreas, intestino y médula suprarrenal). La secreción de CRH se estimula en situaciones de estrés y es inhibida por el cortisol, los opioides endógenos y el ácido γ-aminobutírico (GABA). La ACTH se sintetiza como una prehormona denominada POMC (proopiomelanocortina) que sufre modificaciones postranscripcionales fragmentándose en tres moléculas: un péptido N terminal, la ACTH y la β-lipotropina. Estas dos últimas moléculas poseen actividades diferentes, entre las que destacan la capacidad de estimulación de la glándula suprarrenal (*corticotropin-like intermediate lobe peptide* [CLIP]), la actividad estimulante de melanocitos (α-MSH y β-MSH) y la modulación de la nocicepción (endorfinas). La liberación de ACTH tiene lugar en condiciones normales de forma cíclica y durante el día alcanza un máximo entre las 04:00 y las 08:00 h y un mínimo entre las 24:00 y las 04:00 h. En condiciones de estrés, este ciclo se altera y conduce a la liberación continua de ACTH.

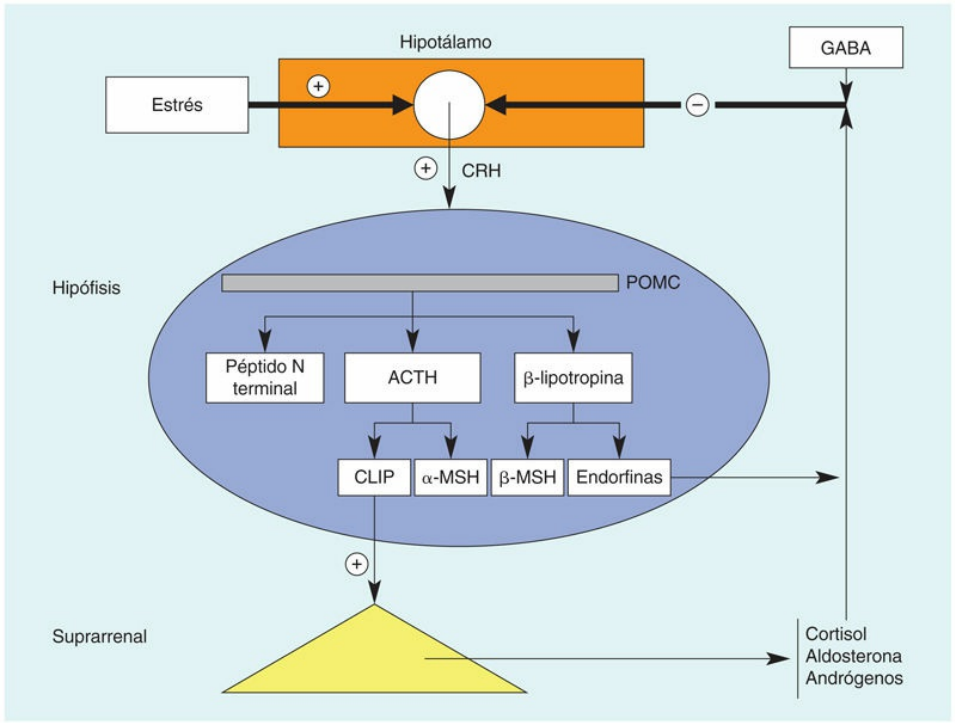


FIGURA 59-2 Regulación de la síntesis de glucocorticoides.

La ACTH actúa sobre las tres capas de la corteza suprarrenal estimulando la liberación de aldosterona, cortisol y andrógenos suprarrenales a través de un mecanismo mediado por monofosfato de adenosina cíclico (AMPc).

Andrógenos

En la zona reticulada de la corteza suprarrenal se producen y liberan tres andrógenos con una débil acción directa (DHEA, DHEA-sulfato y

androstenodiona). A diferencia de otras hormonas suprarrenales, la concentración de DHEA y DHEA-sulfato alcanza un pico en torno a la tercera década de la vida disminuyendo progresivamente. Estas hormonas, en el hombre adulto, no desempeñan una acción fisiológica, ya que la producción de testosterona por el testículo es responsable de la mayor parte de los efectos androgénicos. Sin embargo, en la mujer, la producción de andrógenos suprarrenales es esencial en el mantenimiento del vello púbico y axilar y, probablemente, de la libido.

La ACTH estimula la secreción de andrógenos suprarrenales, pero estos no actúan sobre el bloque hipotálamo-hipófisis.

Exploración

Las glándulas suprarrenales no son accesibles a la exploración física, por lo que su estudio requiere métodos complementarios tanto de imagen como funcionales.

Estudios de imagen

La gammagrafía, la ecografía, la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) informan sobre la morfología de las suprarrenales. Un aspecto que siempre debe tenerse en cuenta es la relación entre el estudio de imagen y la exploración funcional, ya que es relativamente habitual encontrar masas suprarrenales no funcionantes, denominadas *incidentalomas.*

Exploración funcional

Es posible explorar la secreción y la regulación de los tres tipos de hormonas suprarrenales.

Secreción de mineralocorticoides. La prueba fundamental es la *medida de aldosterona en plasma y orina,* asociada a la *actividad de renina plasmática*. Además, son útiles las pruebas de estimulación y supresión para diferenciar entre las formas primarias y las secundarias.

La *prueba de supresión* consiste en lograr una sobrecarga de sodio (con una dieta rica en sal, infundiendo suero salino o administrando fludrocortisona, un mineralocorticoide sintético). En condiciones normales, mediante estas pruebas disminuye la aldosterona en el plasma y en la orina, ya que al aumentar la volemia disminuye la secreción de renina. Otra opción es el test del captopril, que inhibe la ECA y, por lo tanto, la producción de angiotensina II. Sin embargo, en las formas primarias de hiperaldosteronismo no disminuye la concentración de aldosterona.

La *prueba de estimulación* se lleva a cabo mediante depleción salina (con

dieta pobre en sal o mediante administración de un diurético) y/o deambulación. De esta forma se estimula la secreción de renina porque la depleción salina reduce la volemia, y con la deambulación, por un lado, se activa el simpático y, por otro, disminuye el volumen sanguíneo circulante, ya que se acumula sangre en las extremidades inferiores. En condiciones normales aumenta la aldosterona en plasma y orina, mientras que en el hipoaldosteronismo no tiene lugar este fenómeno.

Secreción de glucocorticoides. Los estudios bioquímicos útiles en la evaluación de los trastornos de producción de glucocorticoides difieren dependiendo de la sospecha clínica.

La prueba inicial básica para evaluar la *hiperproducción de glucocorticoides* es la medida de *cortisol libre en orina de 24 h,* ya que, como la secreción de ACTH —y, por lo tanto, de cortisol— es pulsátil, la medida de esta hormona en orina durante 1 día permite evaluar de forma integrada su producción. Recientemente, la medida de *cortisol en saliva a medianoche* se ha empleado como prueba incruenta para evaluar la presencia de hiperfunción suprarrenal. Las pruebas de *supresión corta con dexametasona* (administración de 1 mg a las 24:00 h) o la *prueba de supresión con dosis bajas de dexametasona* (0,5 mg cada 6 h de dexametasona durante 2 días y medida de cortisol a las 08:00 h de la mañana siguiente) se han empleado para distinguir entre una hiperfunción corticosuprarrenal y situaciones de hipercortisolismo moderado (seudo-Cushing) o individuos normales si los valores de cortisol son muy bajos. En la actualidad, la utilidad de estas pruebas está muy cuestionada.

La medida de *ACTH plasmática* permite la diferenciación de las dos formas principales de hipermineralocorticismo. La *prueba de supresión con dosis altas de dexametasona* (2 mg/6 h) es útil en la identificación del origen de la hiperfunción suprarrenal, ya que en las formas hipofisarias (hiperproducción de ACTH) con estas dosis elevadas se suprime la producción de cortisol, mientras que en las formas ectópicas no lo hace.

La sospecha de *hipoproducción de glucocorticoides* debe confirmarse mediante la medida de cortisol plasmático a las 08:00 h.

Las *pruebas de estimulación* son útiles en la evaluación de la hipofunción corticosuprarrenal. Las más importantes son la administración de cosintropina (fragmento activo de ACTH), la hipoglucemia insulínica, el test de la metirapona y la estimulación con CRH. La *prueba de la cosintropina,* con medida posterior de cortisol, permite identificar las formas primarias, ya que al estar lesionada la glándula suprarrenal no se produce un aumento hormonal en la sangre. La *hipoglucemia insulínica* induce la secreción de CRH como respuesta al estrés, mientras que en la *prueba de la metirapona* esta inhibe la enzima 11-hidroxilasa, que disminuye la producción de cortisol, y el resultado será la estimulación del hipotálamo. En ambas pruebas, si la insuficiencia suprarrenal es secundaria (afectación hipofisaria), no aumentará la ACTH. La *administración de CRH* permite distinguir entre las formas hipofisaria e hipotalámica de insuficiencia corticosuprarrenal.

Secreción de andrógenos. La forma habitual de evaluar la secreción de

andrógenos suprarrenales es la medida de deshidroepiandrosterona (DHEA) y de su forma sulfatada (DHEA-S) en el plasma. Tradicionalmente, también se empleaba con este objetivo la medida de los 17-cetoesteroides en orina por métodos colorimétricos.

Síndromes

Como en todas las glándulas endocrinas, podemos encontrar síndromes de hiperfunción e hipofunción. Debido a las características particulares de la regulación de la síntesis hormonal corticosuprarrenal, la hiperfunción puede corresponder a la síntesis de mineralocorticoides (hiperaldosteronismo), de glucocorticoides (síndrome de Cushing) o de andrógenos (síndrome adrenogenital). La hipofunción, por otro lado, puede ser global (en la destrucción primitiva de la glándula) o afectar a los dos sistemas reguladores diferentes (hipoaldosteronismo aislado o hipofunción suprarrenal por disminución del control por el eje hipotálamo-hipófisis).

Hiperfunción de la secreción de mineralocorticoides (hiperaldosteronismo)

El hiperaldosteronismo es el cuadro característico derivado del aumento de la actividad de los mineralocorticoides. No obstante, en otras circunstancias (p. ej., consumo de regaliz, determinados fármacos, etc.) aparece hipermineralocorticismo independiente de la aldosterona.

Mecanismos y causas

El hiperaldosteronismo puede ser primario o secundario.

Hiperaldosteronismo primario

Las dos causas más frecuentes son los tumores de la corteza suprarrenal (habitualmente benignos) y la hiperplasia bilateral (o unilateral en un número menor de casos) de la corteza suprarrenal. En ambas situaciones existe una hiperproducción autónoma de aldosterona, independiente de la angiotensina II.

Existe también un tipo muy poco común de hiperaldosteronismo que puede ser suprimido con dexametasona. Esta situación es hereditaria y se debe a la expresión de un gen quimérico (CYP11B1/CYP11B2) en las células transicionales de la zona fasciculada que segregan aldosterona en respuesta a la ACTH y no a la angiotensina II.

Hiperaldosteronismo secundario

En estas circunstancias existe un aumento de la producción de renina que, al actuar sobre el angiotensinógeno, libera angiotensina I, siendo transformada en angiotensina II por la enzima de conversión de la angiotensina (ECA).

Los tres grupos de procesos en los que se produce un aumento de renina son: *a)* las situaciones en las que el riñón detecta una disminución de volumen efectivo (insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome nefrótico, insuficiencia hepatocelular); *b)* la disminución del flujo renal (por estenosis de la arteria renal o en la hipertensión maligna), y *c)* el uso de diuréticos de asa.

En las circunstancias en las que aparece una *disminución del volumen efectivo,* el aparato yuxtaglomerular responde adecuadamente a la disminución de volumen liberando renina, por lo que aumentan la angiotensina II y la aldosterona. La retención de sodio y agua inducida por esta hormona no es capaz de «remontar» la volemia eficaz, ya que por el trastorno básico (disminución de la presión oncótica y/o aumento de la presión hidrostática) pasan al líquido intersticial. Por ello, este grupo de procesos se caracteriza por la aparición de edemas y la ausencia de hipertensión.

En las *alteraciones del flujo renal,* la producción de renina excesiva hace que se libere aldosterona, reteniéndose agua y sodio que aumentan la volemia y, por lo tanto, la presión arterial.

Finalmente, en el *exceso de diuréticos de asa* (o el síndrome de Bartter) la llegada de cloro a la mácula densa hace que aumente la producción de renina y aldosterona. En esta situación no aparecen edemas ni hipertensión, ya que el hiperaldosteronismo es una respuesta adecuada a la pérdida renal de sodio y agua.

Consecuencias y manifestaciones

Únicamente consideraremos las manifestaciones del hiperaldosteronismo primario, ya que las formas secundarias han sido mencionadas en los capítulos correspondientes.

Manifestaciones clínicas y de laboratorio

El aumento de aldosterona actúa sobre las porciones distales de la nefrona promoviendo la reabsorción de sodio y facilitando la eliminación de potasio e hidrogeniones (fig. 59-3). La *retención de sodio y agua* da lugar a hipertensión arterial, ya que incrementa la volemia. Sin embargo, no aparecen edemas, ya que después de que se ha retenido una cierta cantidad de sodio disminuye la reabsorción tubular y cesa la retención (fenómeno de «escape»).

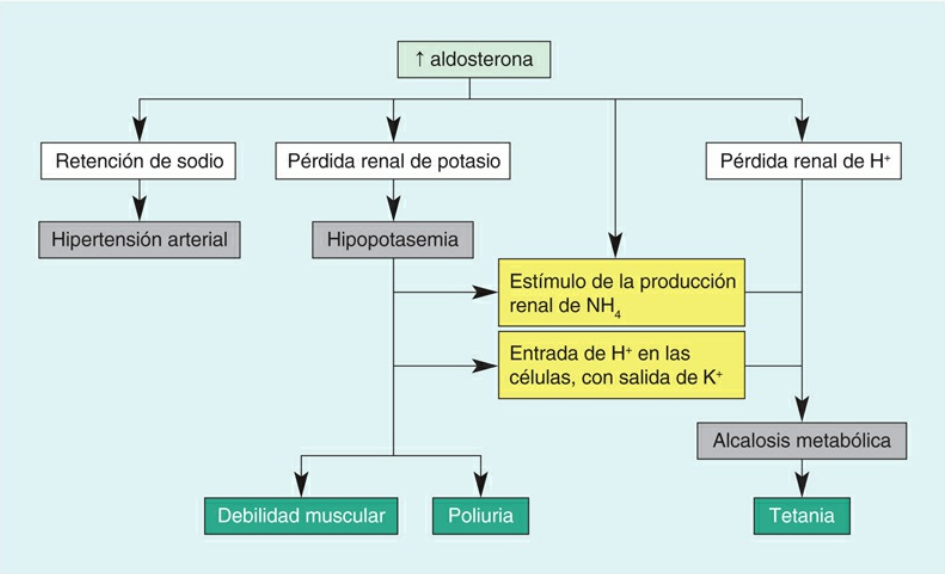


FIGURA 59-3 Fisiopatología del hiperaldosteronismo primario.

Los fenómenos que explican el «escape» a la aldosterona son de tres tipos: un aumento en la secreción de péptido natriurético auricular, una disminución de los cotransportadores Na-Cl en el túbulo distal y un aumento de la natriuresis por presión.

La *hipopotasemia* consecutiva al aumento de la excreción urinaria de potasio explica la debilidad muscular y la poliuria por incapacidad del riñón para concentrar la orina. Finalmente, aparece *alcalosis metabólica* por varios mecanismos: *a)* estímulo directo de la eliminación de hidrogeniones; *b)* estímulo de la secreción de amonio por la aldosterona y por la hipopotasemia, y *c)* intercambio de hidrogeniones con potasio en las células. La alcalosis, al reducir el calcio iónico, puede provocar crisis de tetania.

Exploración funcional

En todos los tipos de hiperaldosteronismo está aumentada la aldosterona en plasma y en orina. En las formas primarias, la actividad de renina plasmática está disminuida y las pruebas de supresión no reducen la producción de aldosterona. En las formas secundarias, la actividad de renina plasmática está elevada.

Los estudios de imagen (TC, RM) ayudan a diferenciar entre formas focales (adenoma, carcinoma) y formas difusas (hiperplasia suprarrenal). En ocasiones, es necesaria la obtención de muestras de las venas suprarrenales para la determinación de aldosterona.

En la tabla 59-1 se indican los datos más importantes en la diferenciación de las formas de hiperaldosteronismo.

Tabla 59-1

Diferencias entre los tipos de hiperaldosteronismo

Tipos de hiperaldosteronismo	Aldosterona	Renina	Hipertensión	Edemas
Hiperaldosteronismo primario	↑	↓	Sí	No
Hiperaldosteronismo secundario:				
• Disminución de la volemia efectiva	↑	↑	No	Sí
• Disminución del flujo renal	↑	↑	Sí	No
• Pérdidas renales de sodio	↑	↑	No	No

Hiperfunción de la secreción de glucocorticoides (síndrome de Cushing)

Mecanismos y causas

A continuación, se detallan los cuatro mecanismos por los que aumenta la cantidad de hormonas glucocorticoides (fig. 59-4).

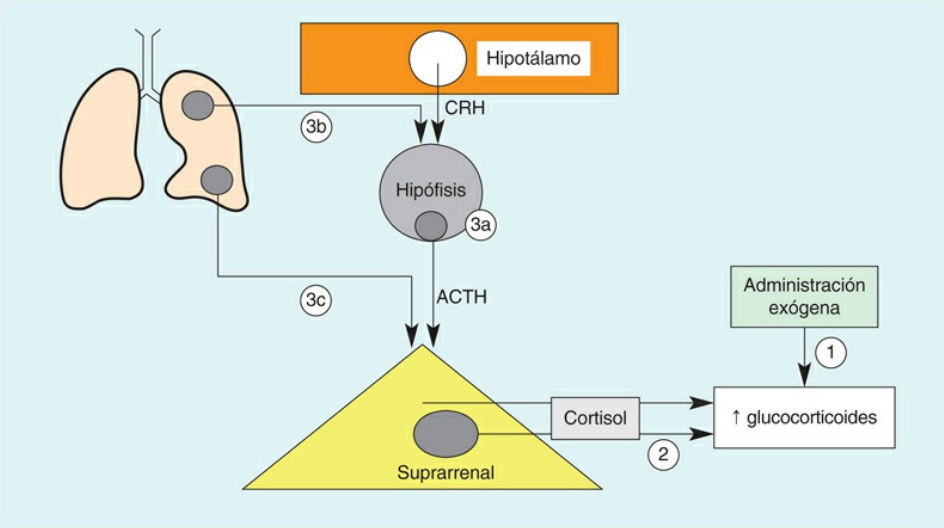


FIGURA 59-4 Mecanismos del síndrome de Cushing. *1,* yatrogénico; *2,* hiperproducción autóctona suprarrenal; *3,* estimulación exógena; *3a,* ACTH hipofisaria (adenoma); *3b,* ACTH hipofisaria (por CRH ectópica); *3c,* ACTH ectópica.

Administración exógena de corticoides

Es la situación más frecuente y tiene lugar en enfermedades crónicas que requieren de estos fármacos para su control. Lógicamente, el aporte exógeno da lugar a una inhibición del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal.

Producción autónoma de cortisol por la corteza suprarrenal

Con frecuencia está relacionada con tumores (sobre todo adenomas y, excepcionalmente, carcinomas) o hiperplasia glandular macro- o

micronodular (menos frecuentes). En esta circunstancia, la producción excesiva de cortisol por la suprarrenal inhibe la liberación de CRH y ACTH.

En la hiperplasia glandular macronodular se han detectado mutaciones inactivadoras del gen ARMC5 *(armadillo repeat containing 5 gene)* y expresión aberrante de receptores para GIP *(glucose-dependent insulinotropic peptide)*. Por otro lado, la «hiperplasia micronodular pigmentada» (asociada o no a otras alteraciones) es debida a la mutación de la subunidad reguladora de tipo 1 de la proteína cinasa AMP dependiente (PRKAR1A).

Producción excesiva de cortisol debida a factores externos a la corteza suprarrenal

El más importante es el aumento de ACTH de origen hipofisario o ectópico. La *hiperproducción de ACTH hipofisaria* puede deberse a adenomas hipofisarios (que es la forma más habitual de síndrome de Cushing endógeno, denominada enfermedad de Cushing) o a la estimulación de la liberación de ACTH por producción ectópica de CRH (habitualmente por carcinoides bronquiales). En ambos casos, la liberación constante de ACTH ocasiona una hiperplasia suprarrenal bilateral y un aumento en la producción de cortisol. La *liberación ectópica de ACTH* puede tener lugar en neoplasias malignas (sobre todo de pulmón) o benignas (p. ej., pulmón, timo o tiroides).

Seudosíndrome de Cushing

Esta situación se observa en los alcohólicos y en ciertos pacientes psiquiátricos, como los que sufren depresión. La anormalidad funcional responsable reside en el hipotálamo y consiste en una secreción excesiva de CRH, como se deduce de estudios experimentales y del hallazgo de valores altos de esta hormona en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes.

Manifestaciones clínicas (fig. 59-5) y de laboratorio

Las acciones del exceso de glucocorticoides sobre el *metabolismo hidrocarbonado* se traducen en hiperglucemia por el incremento predominante de la gluconeogénesis. El trastorno del *metabolismo de los lípidos* da lugar a una redistribución de la grasa, que desaparece de las extremidades y se acumula en el tronco, la cara y la nuca. Las manifestaciones clínicas de este fenómeno son la obesidad troncular, con extremidades delgadas, una facies redondeada (denominada «cara de luna llena»), un abultamiento de la nuca («cuello de búfalo») y la acumulación de grasa en las fosas supraclaviculares. El efecto global del exceso de glucocorticoides sobre el *metabolismo proteico* es una disminución de la síntesis de proteínas y un aumento del catabolismo. Las manifestaciones clínicas derivadas de este fenómeno afectan a varios sistemas. Así, la disminución del tejido conjuntivo perivascular explica la aparición de estrías de color rojo vinoso y la facilidad para el sangrado (diátesis hemorrágica vasculopática). La afectación muscular es responsable

de una miopatía, que característicamente afecta a la musculatura proximal. La afectación ósea habitual es la osteoporosis, en cuya patogenia participan varios factores: *a)* la disminución de la producción por los osteoblastos de sustancia osteoide proteica; *b)* la inhibición de la absorción intestinal de calcio, y *c)* la pérdida renal de este catión.

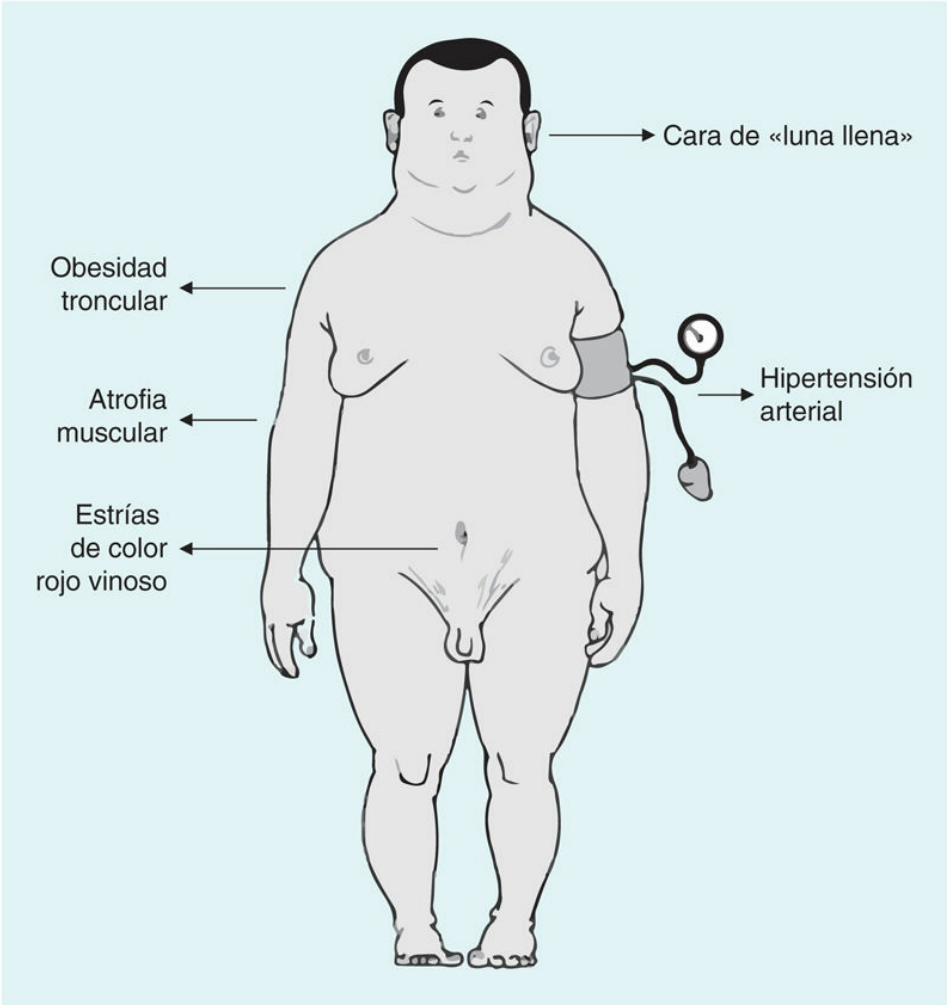


FIGURA 59-5 Aspecto corporal del síndrome de Cushing.

La disminución de la síntesis proteica, así como la disminución de GH y somatomedinas, es responsable del retraso en el crecimiento característico del síndrome de Cushing cuando aparece en niños.

El aumento de glucocorticoides facilita los efectos presores de las catecolaminas y, debido a su acción mineralocorticoide, promueve la retención de sodio. Por ambos mecanismos, es frecuente que aparezca hipertensión arterial. Además, el efecto mineralocorticoide explica la aparición de hipopotasemia.

Conociendo los efectos de los glucocorticoides sobre las células sanguíneas, el patrón habitual es la neutrofilia con linfopenia y eosinopenia. La alteración linfocitaria facilita el desarrollo de infecciones (v. cap. 13).

Finalmente, la modificación de la síntesis de neurotransmisores y la

alteración del umbral de sensibilidad a los mismos explican las alteraciones psíquicas de los pacientes con enfermedad de Cushing (p. ej., cambios de humor, insomnio, depresión).

Exploración funcional

Un aspecto esencial en el diagnóstico del síndrome de Cushing es la sospecha clínica. Así, aunque muchos pacientes presentan la asociación de diabetes, obesidad, hipertensión e hipercolesterolemia, solo en una minoría es debida al exceso de glucocorticoides. Existen tres datos que incrementan la sospecha de síndrome de Cushing: el adelgazamiento de la piel (pliegue cutáneo < 2 mm en la falange proximal del dedo medio de la mano no dominante), la presencia de equimosis espontáneas < 1 cm de diámetro y la demostración de osteopenia. La confirmación del aumento de glucocorticoides se lleva a cabo mediante la medida de cortisol libre en orina de 24 h.

Una vez confirmado el hipercortisolismo, la determinación de ACTH permitirá distinguir entre las formas dependientes de ACTH (en las que estará elevada, normalmente > 15 pg/mL) y las independientes de ACTH (en las que estará disminuida, generalmente < 5 pg/mL) (v. fig. e59-2). En presencia de valores intermedios, con la administración de CRH se logrará una adecuada reclasificación. Los estudios de imagen permitirán distinguir dentro de las formas independientes de ACTH los tipos principales.

En presencia de síndrome de Cushing ACTH dependiente, la prueba de supresión larga con dexametasona y la respuesta a la estimulación con CRH sugieren un origen hipofisario, que debe ser confirmado mediante RM o cateterismo del seno petroso, mientras que la negatividad de ambas pruebas aboga por un origen ectópico, debiendo realizarse una prueba de imagen corporal (TC) o una gammagrafía con octreótido marcado radiactivamente. Por el contrario, en presencia de síndrome de Cushing ACTH independiente, inicialmente deberá realizarse un estudio de imagen de la región suprarrenal. La presencia de lesiones focales unilaterales deberá hacer sospechar una neoplasia primaria (benigna o maligna), mientras que la afectación bilateral es característica de la hiperplasia macronodular. La ausencia de lesiones focales sugiere una hiperplasia micronodular.

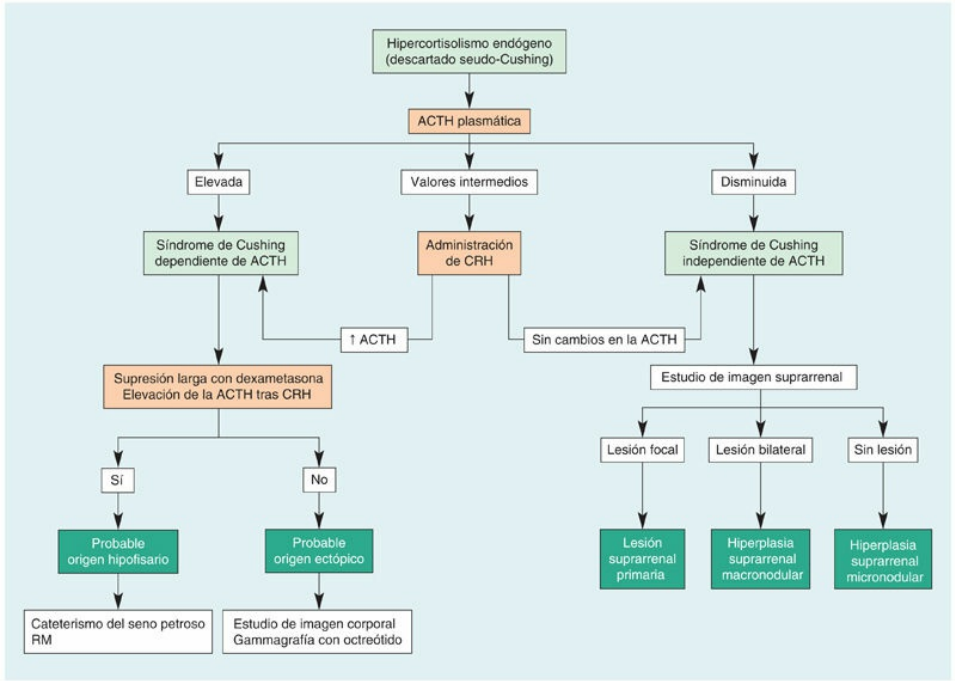


FIGURA E59-2 Diagnóstico topográfico en el síndrome de Cushing.

Hiperfunción de la secreción de andrógenos (síndrome adrenogenital)

Mecanismos y causas

La hiperfunción cortical androgénica puede ser primitiva o secundaria a una estimulación supranormal ejercida por la ACTH:

- **Forma primitiva.** Aparece de manera característica en los carcinomas suprarrenales, ya que, a diferencia de los adenomas, la síntesis de cortisol es poco eficiente y los precursores esteroideos se convierten en andrógenos.
- **Forma secundaria por exceso de ACTH.** Aparece en síndromes hereditarios en los que existe una deficiencia de las enzimas implicadas en la síntesis de cortisol. El descenso inicial de cortisol ocasiona, como respuesta normal del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal, una hiperproducción de ACTH. Esta hormona hipofisaria estimula la síntesis de esteroides hasta normalizar los valores de cortisol (por lo que no existe insuficiencia glucocorticoidea), pero la consecuencia colateral es el aumento de andrógenos. Las modificaciones de los mineralocorticoides dependen del tipo de defecto presente.

Las dos formas más frecuentes son las deficiencias de 21-hidroxilasa y de 11-hidroxilasa (fig. 59-6). Así, en la *deficiencia de 21-hidroxilasa* se produce una disminución de la síntesis de cortisol y de todos los mineralocorticoides. El

descenso de mineralocorticoides lleva, por un lado, a la pérdida de sal y agua por el riñón (deshidratación) y, por otro, a hiperpotasemia. El descenso de cortisol estimula la producción de ACTH, que incrementa la síntesis de precursores para «sobrepasar» el bloqueo. La consecuencia es el aumento de andrógenos, cuya síntesis no está alterada. De forma similar, en la *deficiencia de 11-hidroxilasa* está disminuida la síntesis de cortisol, con consecuencias similares. Sin embargo, en esta situación está aumentada la producción de DOCA que, al ejercer un efecto mineralocorticoide, lleva a la hipertensión.

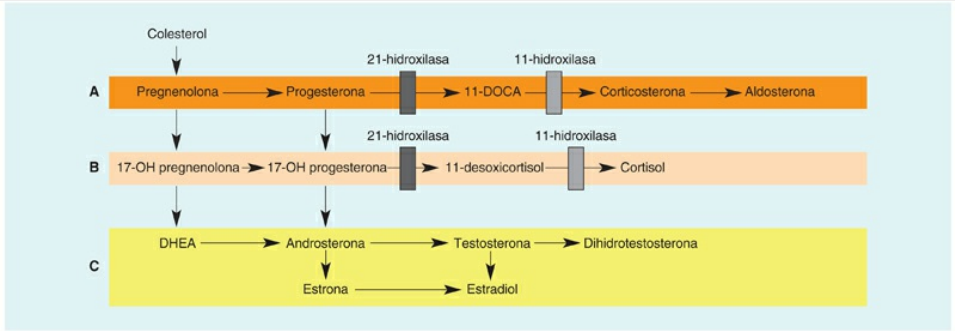


FIGURA 59-6 Lugar de bloqueo en los síndromes adrenogenitales congénitos. **A.** Mineralocorticoides. **B.** Glucocorticoides. **C.** Hormonas sexuales.

Consecuencias y manifestaciones

Manifestaciones clínicas

El exceso de andrógenos suprarrenales tiene consecuencias diferentes, según el momento en que actúan y el sexo del individuo.

Los efectos son más importantes en el sexo femenino. Así, durante la *vida intrauterina,* el exceso de andrógenos altera la formación de los genitales externos, con hipertrofia del clítoris, labios mayores rugosos y parcialmente fusionados, así como fusión de vagina y uretra en un seno urogenital común. Durante la *infancia* se produce un crecimiento rápido, debido a los andrógenos, pero con un cierre epifisario precoz, por lo que la talla final es baja. Además, aparecen precozmente los caracteres sexuales secundarios y continúa el crecimiento del clítoris. El síndrome adrenogenital en la *mujer adulta* se manifiesta por hirsutismo, hipertrofia muscular e irregularidades menstruales.

Las consecuencias en los hombres son diferentes. Así, durante el desarrollo intrauterino las consecuencias son mínimas, con un aumento en la pigmentación y la longitud del pene. Durante la infancia, las consecuencias son de dos tipos: *a)* alteraciones del crecimiento similares a las de las niñas, y *b)* seudopubertad precoz, con aparición de caracteres sexuales secundarios, pero sin desarrollo testicular adecuado. También en algunos casos, la presencia de andrógenos puede poner en marcha una pubertad precoz por activación del eje hipotalámico-hipofisario-gonadal. En el hombre adulto, este

síndrome pasa inadvertido.

Exploración funcional

El dato común a todos ellos es el aumento de DHEA-S en el plasma. En el diagnóstico de los síndromes adrenogenitales congénitos es útil medir los productos previos al bloqueo enzimático (p. ej., 17-OH progesterona en la deficiencia de 21-hidroxilasa).

Hipofunción corticosuprarrenal global

Mecanismos y causas

En este apartado únicamente se considerará principalmente la insuficiencia corticosuprarrenal primaria, que tiene lugar cuando las glándulas suprarrenales están lesionadas y, por lo tanto, está afectada la producción de todos los tipos de hormonas. De acuerdo con la rapidez de destrucción glandular, se distinguen una forma aguda y otra crónica, con diferentes causas y consecuencias.

Las *formas agudas* se deben a hemorragia suprarrenal, fármacos (p. ej., azoles), tóxicos o cirugía.

Existe una forma muy habitual de insuficiencia suprarrenal aguda secundaria debida a la suspensión brusca de corticoides exógenos, en la que como el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal está inhibido la corteza suprarrenal es incapaz de sintetizar esteroides endógenos de forma transitoria.

Las *formas crónicas* (enfermedad de Addison) están causadas por infecciones (tuberculosis, citomegalovirus), enfermedades autoinmunes y deficiencias enzimáticas.

En los países desarrollados predomina la forma autoinmune, que puede aparecer aislada (autoanticuerpos frente a la enzima 21-hidroxilasa) o asociada a otros defectos en los denominados síndromes poliendocrinos autoinmunes (SPA). Existen dos formas principales de SPA: *SPA-1,* debido a la mutación del gen *AIRE* (v. cap. 14) que asocia hipoparatiroidismo, candidosis mucocutánea e hipogonadismo, y SPA-2 (síndrome de Schmidt), que asocia enfermedad autoinmune tiroidea y diabetes mellitus de tipo 1.

Manifestaciones clínicas y de laboratorio

En la *forma aguda,* las manifestaciones principales derivan de la disminución de mineralocorticoides y glucocorticoides. Habitualmente aparecen hipotensión (por la disminución de acción mineralocorticoide y del efecto del cortisol sobre los vasos), hiperpotasemia, hiponatremia y manifestaciones

digestivas (náuseas, vómitos, dolor abdominal), cuya fisiopatología no es bien conocida.

En la *forma crónica*, las consecuencias derivan, por un lado, de la deficiencia de los tres tipos hormonales y, por otro, del incremento de la liberación de ACTH y péptidos relacionados. Así, la deficiencia de mineralocorticoides es responsable de la hipotensión y la hiperpotasemia. Es muy característica la hiponatremia, en la que interviene la estimulación de la liberación de ADH por la hipovolemia. La disminución de glucocorticoides también explica la hipoglucemia, la anemia, la eosinofilia y la linfocitosis. La disminución de andrógenos suprarrenales da lugar en mujeres a la disminución de vello axilar y pubiano. La consecuencia más notable del aumento de ACTH y de los péptidos relacionados es la hiperpigmentación de la piel y de las mucosas por el aumento en la producción de melanina. Otros síntomas muy característicos de la enfermedad de Addison, como la astenia intensa, la pérdida de peso y la anorexia, no tienen una explicación concreta.

Exploración funcional

En esta situación se producirá una disminución de aldosterona en plasma, de cortisol tanto en sangre (por la mañana) como en orina y de DHEA-S. El carácter primario del defecto se comprueba por la determinación de ACTH, que estará elevada, y la prueba de la cosintropina, que es incapaz de incrementar el cortisol plasmático (v. fig. e59-3).

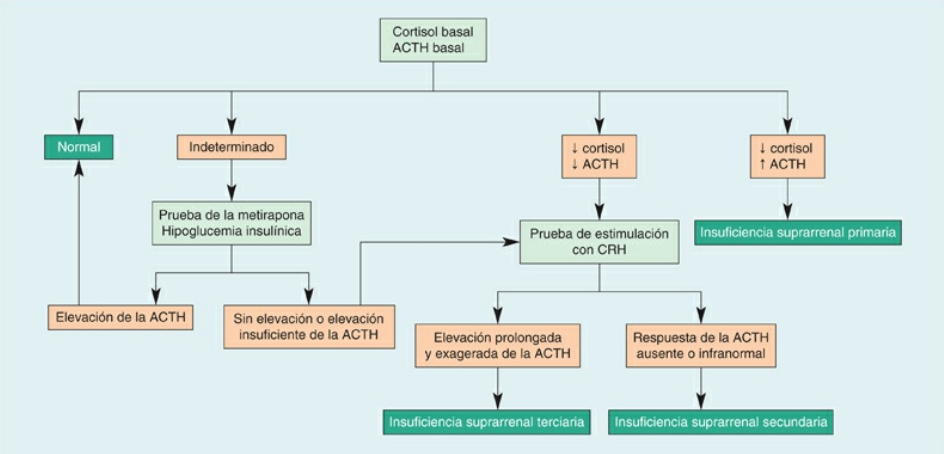


FIGURA E59-3 Diagnóstico de hipofunción glucocorticoide.

Hipofunción de la secreción de glucocorticoides y de andrógenos

Mecanismos y causas

La disminución conjunta de la producción de cortisol y andrógenos aparece en la insuficiencia suprarrenal secundaria (por lesión hipofisaria, que limita la

secreción de ACTH) o terciaria (por lesión hipotalámica, en la que disminuye la liberación de CRH). Las causas son las mismas que las del panhipopituitarismo estudiadas en el capítulo 57, y también pueden aparecer de forma brusca (p. ej., necrosis posparto, traumatismo craneal) o progresiva (p. ej., tumores o alteraciones metabólicas).

Manifestaciones clínicas y de laboratorio

Son prácticamente idénticas a las formas correspondientes (aguda y crónica) de la insuficiencia suprarrenal global, con tres diferencias lógicas (v. tabla e59-2): *a)* no existe hiperpigmentación, ya que la ACTH está disminuida; *b)* no aparecen las alteraciones derivadas de la disminución de mineralocorticoides (hipotensión, hiperpotasemia, hiponatremia), ya que la capa glomerulosa está intacta y es regulada por otros estímulos, y *c)* se acompaña de otros defectos hormonales (p. ej., hipotiroidismo, hipogonadismo).

Tabla e59-2

Diferencias clínicas entre las formas de insuficiencia corticosuprarrenal

	Primaria	Secundaria
Hiperpigmentación	Sí	No
Hipotensión	Frecuente	Rara
Hiperpotasemia	Sí	No
Manifestaciones digestivas	Sí	No
Hipoglucemia	Rara	Frecuente

Exploración funcional

En esta situación se encontrará una disminución de cortisol en sangre (por la mañana) y en orina y de DHEA-S, siendo los niveles de aldosterona normales. Lógicamente, la ACTH estará disminuida tanto en la forma hipotalámica como hipofisaria, y las pruebas de estimulación (hipoglucemia insulínica y metirapona) no consiguen incrementar la liberación de cortisol. Puede conocerse la localización del defecto mediante la estimulación con CRH, que aumentará la concentración de ACTH plasmática en las formas hipotalámicas, y no se modificará si existe lesión hipofisaria (v. fig. e59-3).

Hipofunción de la secreción mineralocorticoide (hipoaldosteronismo)

Mecanismos y causas

Existen dos formas: *a) primaria,* debida a la deficiencia de las enzimas específicas en la biosíntesis de aldosterona (p. ej., deficiencia de 21-hidroxilasa) o a la toxicidad selectiva sobre la zona glomerulosa (p. ej., heparina), y *b) secundaria,* en la que la disminución de la liberación de

aldosterona se debe a un fallo de estimulación por el sistema renina-angiotensina.

Las formas secundarias pueden corresponder a una disminución de la producción de renina o a una alteración en la conversión de angiotensina I en angiotensina II. El *hipoaldosteronismo hiporreninémico* se debe a lesión del aparato yuxtaglomerular y aparece en algunas nefropatías, en particular en la diabética, ya que la neuropatía autonómica impide que los impulsos β-adrenérgicos estimulen la secreción de renina (v. cap. 48). La forma de *hipoaldosteronismo hiperreninémico* secundario tiene lugar cuando se emplean fármacos inhibidores de la ECA.

Manifestaciones clínicas y bioquímicas

Las consecuencias de la disminución de aldosterona son la pérdida de sodio y agua, lo que ocasiona hipotensión e hiponatremia (ya que la hipovolemia estimula la secreción de ADH). También aparecen hiperpotasemia (al no eliminarse potasio en intercambio por sodio) y acidosis. La génesis de la acidosis depende de la disminución de la eliminación de hidrogeniones y de amonio.

Exploración funcional

Los datos que definen al hipoaldosteronismo son la disminución de aldosterona (en plasma y orina) y la incapacidad para aumentar los niveles en respuesta a las pruebas de estimulación (depleción salina y deambulación). En el hipoaldosteronismo primario, la actividad de renina plasmática es elevada, en respuesta a la hipovolemia, mientras que en las formas secundarias (no yatrogénicas) la actividad de renina es baja.

Médula suprarrenal

Recuerdo anatómico y fisiológico

La médula suprarrenal está formada por un conjunto de células que poseen unas características embriológicas, morfológicas y funcionales diferentes de las de la corteza suprarrenal. Las células adrenomedulares derivan del neuroectodermo (crestas neurales) y durante la vida fetal se encuentran conectadas con otros elementos del sistema nervioso simpático, con el que forman una unidad funcional. Realmente, las células de la médula suprarrenal son similares a las células posganglionares, pero sin axones y están inervadas por las células preganglionares colinérgicas. Desde un punto de vista morfológico, son células que se tiñen de color marrón cuando son tratadas con sustancias oxidantes, por lo que reciben la denominación de cromafines. Ultraestructuralmente, poseen vesículas en las que se encuentran las catecolaminas (principalmente, adrenalina y, en menor proporción, noradrenalina), cotransmisores (p. ej., neuropéptido Y) y otras moléculas como la cromogranina A.

La principal función de la médula suprarrenal es la liberación de catecolaminas (adrenalina, noradrenalina y dopamina) en situaciones que lo requieran. Las catecolaminas derivan del aminoácido tirosina, según la secuencia de reacciones que se indica en la figura 59-7. La enzima limitante de la síntesis es la tirosina hidroxilasa, que convierte la tirosina en DOPA. Tiene interés señalar que la transformación de la noradrenalina en adrenalina es mediada por una enzima, la feniletanolamina metiltransferasa, que es inducida por los glucocorticoides. Este hecho explica que, frente al resto del sistema simpático (que libera predominantemente noradrenalina), en la médula suprarrenal la principal catecolamina liberada sea la adrenalina. Los principales estímulos de la liberación de catecolaminas son el estrés (físico o psíquico), la hipoglucemia y la hipovolemia. Las catecolaminas actúan sobre dos tipos de receptores periféricos, localizados en múltiples tipos celulares, denominados α y β, de los que existen varios subtipos. La adrenalina tiene mayor afinidad por los receptores α, mientras que la noradrenalina presenta una mayor eficacia sobre los receptores β_2; ambas catecolaminas actúan sobre los receptores β_1. Los efectos de las catecolaminas son muy numerosos y han sido descritos en varios capítulos de este manual. Las acciones se ejercen sobre los diferentes tipos de músculo (cardíaco, esquelético y liso) (tabla 59-2), vísceras (hepatocitos, tejido adiposo, glándulas salivales, sudoríparas, etc.) y otros tipos celulares (p. ej., aparato yuxtaglomerular) (v. cap. 78).

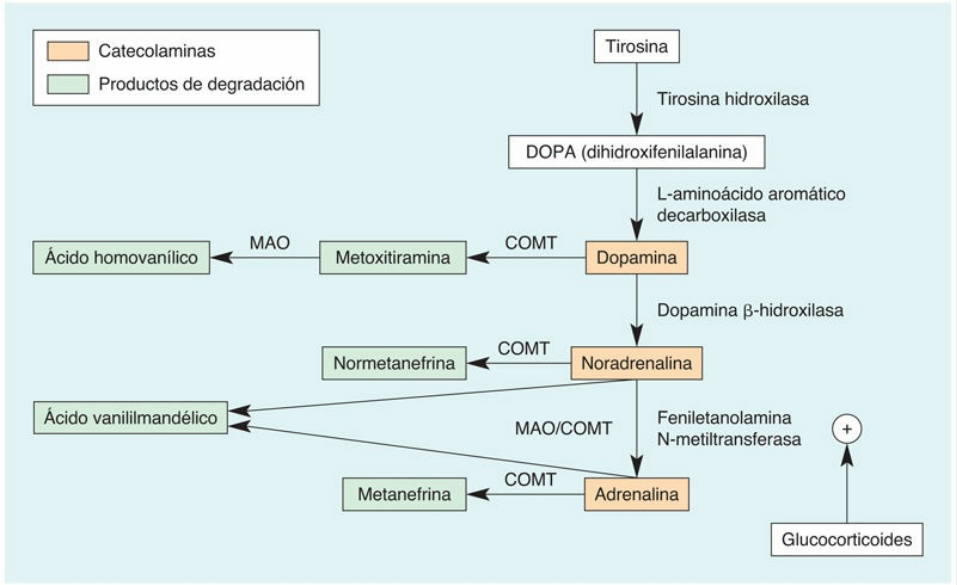


FIGURA 59-7 Síntesis y degradación de las catecolaminas.

Tabla 59-2

Efectos de las catecolaminas sobre los diferentes tipos de músculos

Tejido/órgano	Receptores α	Receptores β	Efectos
Corazón	—	β_1	Cronotropismo + Inotropismo +
Vasos de las vísceras abdominales	α_1 y α_2	—	Vasoconstricción
Vasos del músculo esquelético	—	β_1	Vasodilatación
Músculo esquelético	—	β_1	Aumento de la contractilidad
Musculatura bronquial	—	β_2	Broncodilatación
Musculatura del tubo digestivo	α_1 y α_2	—	Relajación
Esfínteres del tubo digestivo	α_1	—	Constricción
Vesícula biliar	—	β_2	Relajación
Uréter	α_1	—	Aumento de la motilidad
Vejiga urinaria (detrusor)	—	β_2	Relajación
Vejiga urinaria (esfínter interno)	α_1	—	Contracción
Miometrio	—	β_2	Relajación

La degradación de las catecolaminas (v. fig. 59-7) tiene lugar en los tejidos periféricos (principalmente en hígado y riñón) por dos sistemas enzimáticos, catecol-*O*-metiltransferasa (COMT) y monoaminooxidasa (MAO), y los catabolitos son eliminados por la orina.

La cromogranina A y sus péptidos derivados ejercen múltiples acciones, como la regulación autocrina de la síntesis de catecolaminas, la inhibición de la captación de glucosa por el músculo, la inhibición de la acción

vasoconstrictora y efectos bacteriostáticos.

Exploración

Estudios de imagen

Los estudios morfológicos que permiten evaluar la médula suprarrenal son idénticos a los de la corteza (ecografía, TC, RM). Además, varios estudios isotópicos como la gammagrafía con metayodobencilguanidina (^{131}I-MIBG), la PET/TC con ^{68}Ga-DOTATATE *(DOTA-Tyr-octreotate)*, que se une a receptores de somatostatina, o la PET/TAC con ^{18}F-DOPA permiten localizar el tejido cromafín que sintetiza catecolaminas.

Exploración funcional

Los principales estudios para evaluar la función adrenomedular consisten en la medida de catecolaminas en plasma y en orina, así como la de sus metabolitos. También puede ser útil la medida de cromogranina A en plasma, que refleja la liberación del contenido de las vesículas por el tejido cromafín.

En algunas situaciones (p. ej., hipertensión esencial), pueden alterarse estas determinaciones debido a un aumento en la liberación de catecolaminas por el sistema nervioso autónomo. En estas situaciones, la administración de clonidina (un agonista α_2 central) disminuye la liberación de catecolaminas por el sistema nervioso periférico, sin alterar la de la médula suprarrenal.

Síndromes

Como en todas las glándulas endocrinas, pueden existir hipofunción (p. ej., en la lesión global de la glándula) e hiperfunción. La hipofunción carece de entidad fisiopatológica —y clínica—, por lo que solo estudiaremos la hiperfunción.

Síndrome de hiperfunción de la médula suprarrenal

Mecanismos y causas

La causa más frecuente son los tumores funcionantes derivados de las células cromafines de la médula suprarrenal (feocromocitoma) o de otras localizaciones (paraganglioma) que segregan catecolaminas de forma excesiva y descontrolada.

Estas neoplasias pueden aparecer de forma aislada o en el contexto de otros síndromes clínicos como la neurofibromatosis, la enfermedad de von Hippel Lindau o los síndromes de neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 (MEN-2).

Manifestaciones clínicas y de laboratorio

El aumento de catecolaminas es el responsable de las manifestaciones clínicas de la hiperfunción suprarrenal. Las manifestaciones más características en la anamnesis son la tríada de cefalea (de tipo vascular, por las modificaciones del calibre de las arterias cerebrales), palpitaciones (por el efecto cronótropo positivo) y sudación (por la expresión de las glándulas sudoríparas). En la exploración física es característica la tríada de las tres haches: *h*ipertensión, *h*iperglucemia e *h*ipermetabolismo sin hipertiroidismo. La hipertensión es un dato muy constante, aunque puede adoptar diferentes patrones: *a)* hipertensión mantenida, con crisis paroxísticas tanto espontáneas como desencadenadas por alteraciones del contenido abdominal que desplazan mecánicamente al tumor (p. ej., abrocharse el cinturón, esforzarse para defecar o hacer una palpación del abdomen); *b)* alternancia de hipertensión con hipotensión ortostática, al mantener un estado de hipovolemia por la vasoconstricción continua, y *c)* alternancia de normo- e hipotensión.

Es frecuente la vasoconstricción cutánea, con piel pálida y fría, así como el nerviosismo y el temblor debido a un efecto directo de las catecolaminas. La hipertermia se debe a la combinación de dos factores: la mayor generación de calor y la dificultad para su pérdida por la vasoconstricción cutánea.

Los datos de laboratorio más característicos son la leucocitosis con neutrofilia, pero sin desviación izquierda (debido a la liberación desde el *pool* marginal) (v. cap. 53), la hiperglucemia, debida a la activación de la glucogenólisis y a la inhibición de la secreción de insulina, el aumento de ácidos grasos libres por la estimulación de la lipólisis y la hipopotasemia por desplazamiento del potasio al interior de las células.

Exploración funcional

Las dos pruebas más útiles para la demostración de la hiperproducción de catecolaminas son la medida de metanefrinas plasmáticas libres o la de metanefrinas urinarias fraccionadas. Las catecolaminas en plasma u orina y la medida de metanefrinas totales o ácido vanililmandelico son de menor valor.

Las pruebas de imagen permiten localizar el tumor y confirmar su actividad metabólica.

Autoevaluación

Preguntas

1. Estimula la liberación de aldosterona:
    a) Angiotensina I
    b) ACTH
    c) Hipopotasemia
    d) Todas las anteriores
    e) Ninguna de las anteriores

2. ¿Cuál de los siguientes andrógenos se emplea en la evaluación de la corteza suprarrenal?
    a) DHEA (deshidroepiandrosterona)
    b) Androstenodiona
    c) Testosterona
    d) Dihidrotestosterona
    e) Ninguno de los anteriores
3. ¿Cuál de las siguientes pruebas es de elección para evaluar la hiperproducción de glucocorticoides?
    a) Cortisol plasmático matinal
    b) Cortisol plasmático nocturno
    c) Cortisol libre en orina de 24 h
    d) Cortisol nocturno en saliva
    e) ACTH en plasma
4. En un paciente se observa elevación de aldosterona y renina sin aparecer edemas ni documentarse hipertensión arterial. ¿Cuál cree que es el mecanismo más probable?
    a) Hiperaldosteronismo primario
    b) Disminución de la volemia eficaz
    c) Disminución del flujo renal
    d) Pérdidas renales de sodio
    e) Ninguno de los anteriores
5. El mecanismo más frecuente de producción de un síndrome de Cushing endógeno es:
    a) Producción elevada de ACTH por adenomas hipofisarios
    b) Producción ectópica de ACTH o CRH
    c) Neoplasias suprarrenales
    d) Respuesta anormal de la corteza suprarrenal a péptidos
    e) Mutaciones de la tirosina cinasa AMPc dependiente
6. En un síndrome de Cushing esperaría encontrar:
    a) Linfocitosis
    b) Hiperpotasemia
    c) Eosinopenia
    d) Neutrofilia
    e) Hipoglucemia
7. ¿Cuál de las siguientes no es una causa de insuficiencia corticosuprarrenal crónica?
    a) Tuberculosis
    b) Deficiencia enzimática
    c) Síndrome de Schmidt
    d) Autoanticuerpos frente a la enzima 21-hidroxilasa
    e) Hemorragia suprarrenal
8. ¿Cuál de las siguientes manifestaciones es menos frecuente en la insuficiencia suprarrenal secundaria que en la primaria?
    a) Hiperpigmentación

b) Hiperpotasemia
c) Hiperglucemia
d) Todas las anteriores
e) Ninguna de las anteriores

9. ¿Cuál de los siguientes fármacos tiene un efecto tóxico directo sobre la capa glomerulosa de la corteza?
   a) Antifúngicos (azoles)
   b) Inhibidores de la ECA
   c) Heparina
   d) Ninguno de los anteriores
   e) Todos los anteriores
10. En un paciente en el que se sospeche la presencia de una neoplasia de células cromafines (feocromocitoma o paraganglioma), la primera prueba complementaria que debe realizarse es:
   a) Medida de cromogranina A en plasma
   b) Medida de ácido vanililmandélico en orina
   c) Medida de catecolaminas en orina
   d) Medida de metanefrinas fraccionadas en orina
   e) Gammagrama con metayodobencilguanidina

Respuestas

1. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: los tres principales estímulos para la secreción de aldosterona son la angiotensina II (generada por el eje renina-angiotensina), la ACTH liberada por la hipófisis y la hiperpotasemia.

2. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: en la zona reticulada de la corteza suprarrenal se producen y liberan tres andrógenos con una débil acción directa (DHEA, DHEA-sulfato y androstenodiona). La forma habitual de evaluar la secreción de andrógenos suprarrenales es la medida de deshidroepiandrosterona (DHEA) y de su forma sulfatada (DHEA-S) en el plasma.

3. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: la prueba inicial básica para evaluar la hiperproducción de glucocorticoides es la medida de cortisol libre en orina de 24 h, ya que, como la secreción de ACTH —y, por lo tanto, de cortisol— es pulsátil, la medida de esta hormona en orina durante 1 día permite evaluar de forma integrada su producción.

4. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: en el exceso de diuréticos de asa (o el síndrome de Bartter), la llegada de cloro a la mácula densa hace que aumente la producción de renina y aldosterona. En esta situación no aparecen edemas ni hipertensión, ya que el hiperaldosteronismo es una respuesta adecuada a la pérdida renal de sodio y agua.

5. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: la hiperproducción de ACTH hipofisaria puede deberse a adenomas hipofisarios (que es la forma más habitual de síndrome de Cushing, denominada enfermedad de Cushing) o a la estimulación de la liberación de ACTH por producción ectópica de CRH (habitualmente por carcinoides bronquiales). En ambos casos, la liberación constante de ACTH ocasiona una hiperplasia suprarrenal bilateral y un aumento en la producción de cortisol.

6. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: las acciones del exceso de glucocorticoides sobre el metabolismo hidrocarbonado se traducen en hiperglucemia por el incremento predominante de la gluconeogénesis. El efecto mineralocorticoide explica la aparición de hipopotasemia. Conociendo los efectos de los glucocorticoides sobre las células sanguíneas, el patrón habitual es la neutrofilia con linfopenia y eosinopenia.

7. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: las formas agudas se deben a hemorragia suprarrenal, fármacos (p. ej., azoles), tóxicos o cirugía. Las formas crónicas (enfermedad de Addison) están causadas por infecciones (tuberculosis, citomegalovirus), enfermedades autoinmunes y deficiencias enzimáticas.

8. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: las manifestaciones son prácticamente idénticas a las formas correspondientes (aguda y crónica) de la insuficiencia suprarrenal global, con tres diferencias lógicas: 1) no existe hiperpigmentación, ya que la ACTH está disminuida; 2) no aparecen las alteraciones derivadas de la disminución de mineralocorticoides (hipotensión, hiperpotasemia, hiponatremia), ya que la capa glomerulosa está intacta y es regulada por otros estímulos, y 3) se asocian otros defectos hormonales (p. ej.,

hipotiroidismo, hipogonadismo).

9. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: existen dos formas principales de hipoaldosteronismo: 1) primaria, debida a la deficiencia de las enzimas específicas en la biosíntesis de aldosterona (p. ej., deficiencia de 21-hidroxilasa) o a la toxicidad selectiva sobre la zona glomerulosa (p. ej., heparina), y 2) secundaria, en la que la disminución de la liberación de aldosterona se debe a un fallo de estimulación por el sistema renina-angiotensina.

10. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: en los tumores de células cromafines existen un aumento en el plasma de catecolaminas y metanefrinas, una elevación urinaria de catecolaminas, metanefrinas y ácido vanililmandélico, y un aumento en sangre de cromogranina A. En la actualidad, la prueba de elección inicial es la medida de metanefrinas fraccionadas en orina.

CAPÍTULO 60

Fisiopatología de las gónadas

En este capítulo estudiaremos los principales síndromes relacionados con la función de las gónadas tanto masculinas (testículo) como femeninas (ovario). Las gónadas desempeñan dos tipos de funciones: la producción de gametos (espermatozoides y óvulos) y la liberación de hormonas sexuales (andrógenos en el hombre, estrógenos y progesterona en la mujer). Por ello, la alteración de estos órganos podrá afectar a la capacidad reproductiva y/o a la expresión de los caracteres sexuales secundarios.

Testículo

Recuerdo anatómico del aparato genital masculino (fig. 60-1)

El testículo es un órgano doble, albergado en la bolsa escrotal, que se comunica, a través de los conductos eferentes, con el epidídimo. El epidídimo es una estructura tubular muy tortuosa que desemboca en el conducto deferente, órgano tubular que finaliza en la uretra prostática y está conectado con las vesículas seminales, las glándulas de Cowper y la próstata.

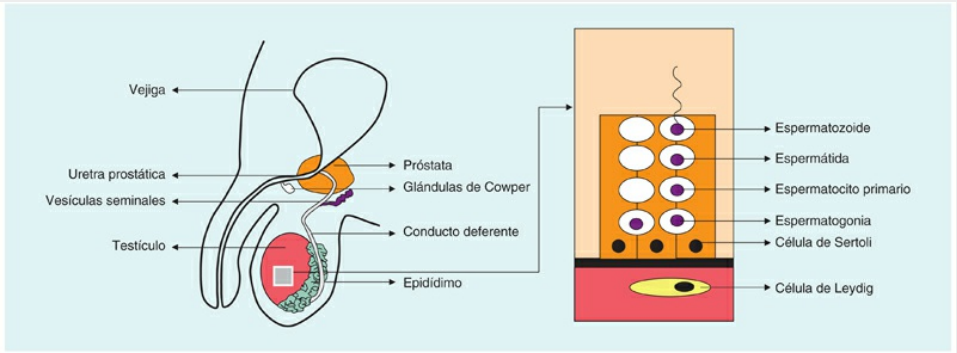


FIGURA 60-1 Esquema del aparato genital masculino.

El testículo está rodeado por una gruesa capa de tejido conjuntivo denominada *túnica albugínea.* En el interior, el tejido testicular está organizado en lóbulos, formados por túbulos seminíferos muy tortuosos que finalizan, a través de los túbulos rectos, en la *rete testis.* Los túbulos seminíferos ocupan la mayor parte del volumen testicular (80-90%) y están formados por dos tipos principales de células: las células de Sertoli y las diferentes fases evolutivas de la espermatogénesis (v. más adelante). Las *células de Sertoli* en la zona basal forman una capa continua conectadas por uniones fuertes, por lo que las células de las diferentes fases de la espermatogénesis (espermatogonias, espermatocitos primarios, espermátidas y espermatozoides) deben nutrirse a través de las células de Sertoli. En el intersticio se encuentran otros dos tipos celulares importantes, las *células de Leydig* y los miocitos peritubulares.

La función del *epidídimo* es la acumulación de los espermatozoides hasta que tenga lugar la eyaculación. Los *conductos deferentes* transportan los espermatozoides durante la eyaculación hasta la uretra prostática y, en esta fase, se añaden las secreciones de las *vesículas seminales* y la *próstata.* El líquido final, denominado *semen,* es eliminado por la uretra al exterior o, más rara vez, hacia la vejiga (eyaculación retrógrada).

Funciones del testículo

El testículo tiene dos funciones esenciales: la espermatogénesis y la secreción hormonal, principalmente de andrógenos, que son controladas por el eje hipotalámico-hipofisario-gonadal.

Espermatogénesis

La espermatogénesis es el proceso por el que las espermatogonias se diferencian hacia espermatozoides. Este proceso debe tener lugar a una temperatura inferior (2 °C menos) a la de las cavidades corporales, por lo que se altera si no tiene lugar el descenso fisiológico de los testículos desde la cavidad abdominal hasta la bolsa escrotal. Después de la pubertad, cada espermatogonia da lugar a 16 espermatocitos primarios y cada uno de ellos a cuatro espermátidas, que posteriormente se diferencian hacia espermatozoides. Por ello, cada espermatogonia dará lugar a 64 espermatozoides; la duración de este proceso es de unos 70 días. Aproximadamente 3 millones de espermatogonias comienzan su división cada día, por lo que se generan diariamente 200 millones de espermatozoides, de los que la mitad culminan su desarrollo.

El proceso de la espermatogénesis está regulado por dos factores principales: la FSH y la concentración local de testosterona. La FSH actúa directamente sobre las células de Sertoli y las espermatogonias. En las células de Sertoli, la FSH estimula la producción de proteína fijadora de andrógenos, inhibina, transferrina y otras moléculas. La testosterona que se requiere para la espermatogénesis deriva de las células de Leydig estimuladas por la LH. Existen datos que sugieren que la testosterona no actúa directamente sobre las células de Sertoli, sino estimulando a los miocitos peritubulares que sintetizan un factor intermediario.

Secreción hormonal

La principal hormona segregada por los testículos es la testosterona, que se sintetiza en las células de Leydig a partir de colesterol, y requiere la actividad de varias enzimas específicas (v. cap. 59).

La testosterona es transportada en la sangre en tres formas: libre (2%), unida a una globulina transportadora de hormonas sexuales (TeBG, *testosteron binding globulin*) en un 44% y unida a albúmina en el resto (54%). La síntesis de TeBG es modulada por las hormonas sexuales (disminuida por los andrógenos, aumentada por los estrógenos) y tiroideas (aumenta en el hipotiroidismo y disminuye en el hipertiroidismo).

La testosterona ejerce sus efectos de tres formas: directamente, transformándose en dihidrotestosterona (DHT) por las 5α-reductasas y por

conversión en estrógenos (principalmente, estradiol) (v. fig. e60-1). Existen dos isoenzimas principales de la 5α-reductasa: la isoenzima 1, expresada en hígado y piel no genital, y la isoenzima 2, presente en el tracto genitourinario masculino, la piel genital y el hígado. La transformación de testosterona (y de androstenodiona suprarrenal) en estrógenos se lleva a cabo por una enzima denominada aromatasa, localizada predominantemente en el tejido adiposo. Las acciones de los dos tipos de hormonas sexuales (andrógenos y estrógenos) se ejercen por interacción con receptores específicos (diferentes para cada tipo). Ambos andrógenos (testosterona y DHT) emplean el mismo tipo de receptor (receptor androgénico [RA]); una vez que se forma el complejo, se transloca al núcleo y actúa sobre genes específicos. Además, los andrógenos ejercen otros efectos rápidos no mediados por la unión al receptor androgénico (vías «no clásicas»).

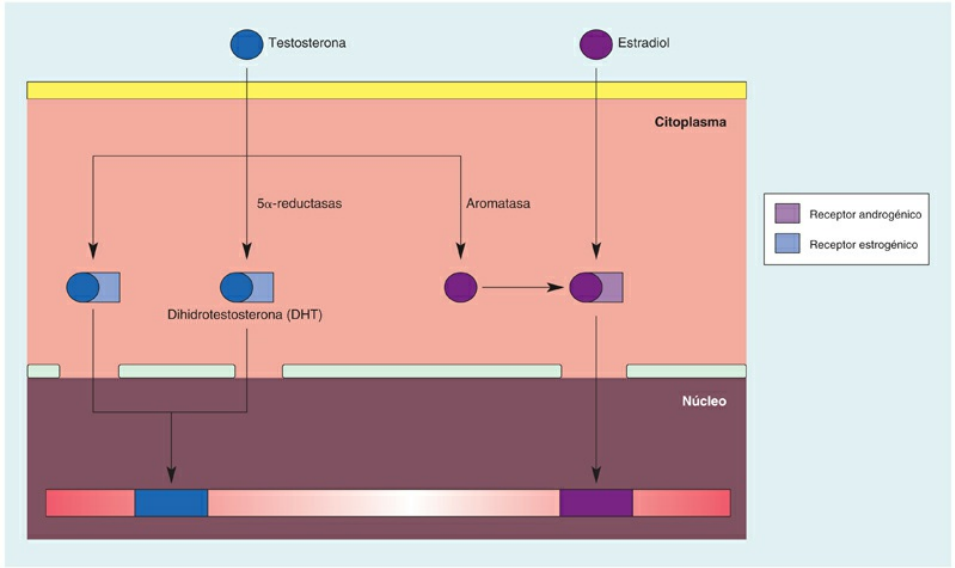


FIGURA E60-1 Mecanismo de acción de las hormonas sexuales.

Los efectos de los andrógenos dependen de la edad, siendo diferentes en el feto, durante la pubertad y después de ella. En el *feto,* dirigen el desarrollo inicial de los órganos genitales masculinos, internos y externos. En la *pubertad,* los andrógenos son responsables de varios efectos: *a)* el desarrollo definitivo de los órganos genitales, es decir, de los caracteres sexuales primarios; *b)* la aparición y el mantenimiento de los caracteres sexuales secundarios del hombre (distribución del vello, distribución central del tejido adiposo, aumento de masa muscular y ósea); *c)* el desarrollo normal de la espermatogénesis, y *d)* la estimulación del crecimiento y promoción de la fusión epifisaria. En el *adulto,* los andrógenos son responsables del mantenimiento de los caracteres secundarios, la fertilidad, la libido, la fuerza muscular y la masa ósea. El papel de ambos tipos de andrógenos (testosterona y DHT) es diferente. Así, la testosterona es responsable de la estimulación del conducto de Wolff (v. cap. 61), de la espermatogénesis y de

la regulación de las gonadotropinas (v. más adelante), mientras que la DHT participa fundamentalmente en la virilización externa y la maduración sexual en la pubertad.

La testosterona es degradada principalmente en el hígado generando 17-cetosteroides que son eliminados por la orina.

Control de la función testicular

En el control de la función testicular y ovárica intervienen el hipotálamo y la hipófisis, según el esquema que ya conocemos para otras glándulas dependientes de hipófisis. Así, la GnRH, decapéptido de origen hipotalámico, accede por vía sanguínea a la hipófisis y desencadena la secreción de dos gonadotropinas: FSH, que actúa sobre los tubos seminíferos, y LH, que estimula a las células de Leydig. Un aspecto importante es la regulación de la liberación de GnRH, que depende de un conjunto de neuronas localizadas en el núcleo infundibular (arqueado) del hipotálamo. Estas neuronas se denominan KND *(kissina-neurocinina-dinorfina)* y son estimuladas por la disminución de estrógenos (fig. 60-2). Además de su efecto sobre la liberación de GnRH, la neurocinina actúa sobre el centro termorregulador.

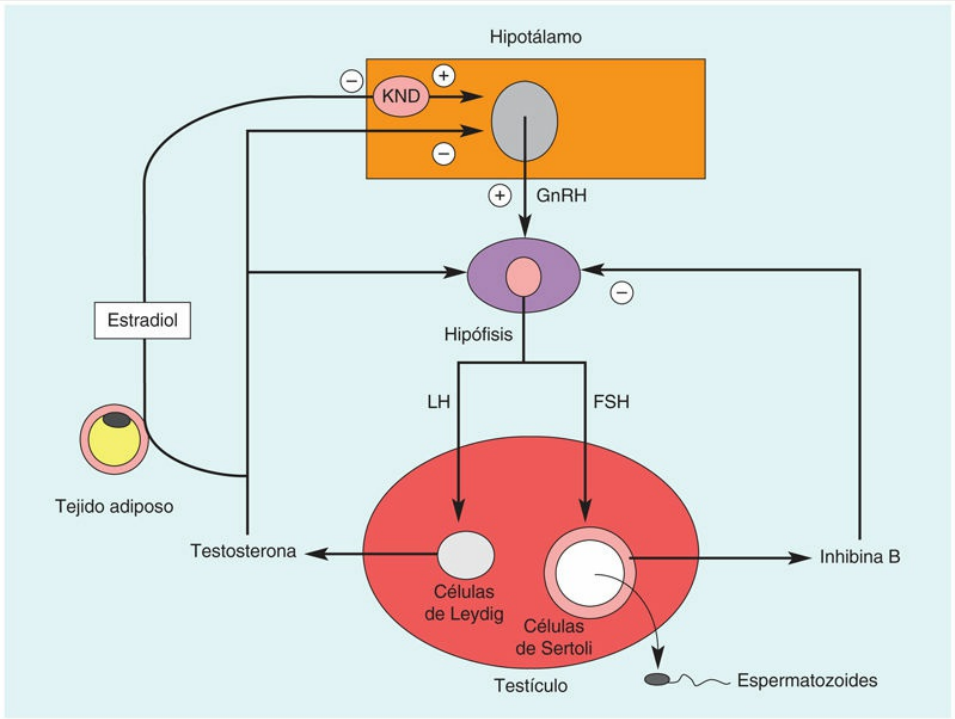


FIGURA 60-2 Regulación del eje hipotalámico-hipofisario-testicular.

Las gonadotropinas constan de cadenas α y β, las primeras comunes a ambas (y a la TSH) y las segundas específicas. La liberación de gonadotropinas es pulsátil, lo que condiciona que la liberación de LH y FSH

también lo sea.

La regulación de la producción de gonadotropinas se ejerce, como es habitual, por las hormonas finales del sistema. Así, la testosterona producida por las células de Leydig actúa sobre el hipotálamo y la hipófisis disminuyendo la frecuencia de los pulsos de LH. Tiene interés señalar que los estrógenos derivados de la testosterona también inhiben la liberación de LH. Por otro lado, la inhibina B, una proteína liberada por las células de Sertoli, en respuesta a FSH y testosterona, impide la producción de FSH inducida por GnRH (v. fig. 60-2).

Exploración

Incluye, como es habitual, la exploración física, los estudios de imagen y las pruebas funcionales.

Exploración física

Los elementos básicos son la inspección de los genitales externos, con la palpación del volumen y la textura de los testículos y la inspección de los caracteres sexuales secundarios (presencia y disposición del vello, distribución de la grasa corporal y tamaño de la masa muscular).

Estudios de imagen

La ecografía, la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) testicular informan de las alteraciones anatómicas del testículo y de otras estructuras del aparato genital masculino.

Exploración funcional

Pueden explorarse las dos funciones testiculares de forma específica; en la tabla 60-1 se resumen las principales pruebas.

Tabla 60-1

Pruebas funcionales de la gónada masculina

Función evaluada	Pruebas empleadas
Espermatogénesis	Espermiograma Medida de FSH en sangre Medida de inhibina B en sangre
Producción y efectos hormonales	Estudios iniciales: • Medida de testosterona y LH • Medida de TeBG • Medida de dihidrotestosterona

	• Medida de estradiol Estudios dinámicos: • Prueba del clomifeno • Prueba de estimulación con LHRH • Prueba de estimulación con gonadotropinas

Espermatogénesis. La prueba básica es el *examen del semen* (espermiograma o seminograma), obtenido después de 2 o 3 días de abstinencia sexual y estudiado inmediatamente después de su emisión. Las magnitudes que interesan en la evaluación son: el volumen del eyaculado, la concentración y la movilidad de los espermatozoides, la morfología normal o patológica, la presencia de células anormales (leucocitos, eritrs) y las pruebas bioquímicas (p. ej., pH o fructosa). Otras pruebas útiles son la *medida de FSH* y la *medida de inhibina B,* que evalúan la integridad del eje hipotálamo-hipófisis-células de Sertoli. En el caso de la FSH, es conveniente estudiar tres muestras obtenidas con una diferencia de 20 min debido a que la secreción de esta hormona es pulsátil.

Producción hormonal. Las dos pruebas fundamentales para evaluar la producción androgénica son la *medida de testosterona total y la de LH* en sangre. Como ya hemos indicado previamente, deben realizarse al menos tres determinaciones, ya que la secreción es pulsátil.

En ocasiones concretas, puede ser útil la determinación de la concentración plasmática de *TeBG* y de *DHT.* También resulta interesante evaluar, en el hombre, la *concentración plasmática de estradiol,* ya que esta sustancia en gran parte deriva de la conversión por el tejido adiposo de la testosterona, siendo sus efectos opuestos.

La localización del nivel lesional puede realizarse con pruebas dinámicas de tres tipos: *a) prueba del clomifeno,* que se basa en la capacidad de esta sustancia para inhibir el efecto de los estrógenos en el hipotálamo, por lo que se estimula la liberación de GnRH; si el hipotálamo es normal, se producirá la liberación de GnRH, lo que puede comprobarse por un aumento en plasma de LH y FSH; *b) respuesta a LHRH,* que consiste en la administración de este estimulante y la medida de LH en plasma; si la hipófisis es normal, aumentará la concentración plasmática de LH y, en menor medida, la de FSH, y *c) medida de testosterona tras la administración de gonadotropinas,* que evalúa la integridad de las células de Leydig.

Síndromes

Los síndromes de lesión testicular pueden clasificarse de acuerdo con varios criterios: *a)* sentido de la alteración (hiper- o hipofunción); *b)* tipo de función alterada (producción hormonal, espermatogénesis, o ambas), y *c)* localización del defecto (primaria, si está afectado el testículo; secundaria, si la lesión es hipofisaria, y terciaria, si el defecto es hipotalámico). Atendiendo a estos criterios, los principales síndromes testiculares se clasifican en varios tipos (cuadro 60-1).

Es necesario indicar que los trastornos terciarios (y, habitualmente, los secundarios) afectan siempre a las dos funciones testiculares. Por otro lado, la mayor sensibilidad de los tubos seminíferos a las agresiones condiciona la posibilidad de afectación aislada de la espermatogénesis. Finalmente, el aumento de espermatogénesis no ocasiona alteraciones clínicas.

Cuadro 60-1 Clasificación de los síndromes testiculares

Hipofunción (hipogonadismo)

- Global
    - Primaria
    - Secundaria
    - Terciaria
- Afectación aislada de la espermatogénesis
    - Primaria
    - Secundaria
- Afectación aislada de la producción de andrógenos

Hiperfunción (hiperandrogenismo de origen testicular)

- Primaria
- Secundaria
- Terciaria

Hipogonadismo masculino global

Se califica de esta forma a la insuficiencia de ambas funciones testiculares: la secreción de testosterona por las células intersticiales de Leydig y la espermatogénesis.

Mecanismos y causas

Se distinguen tres formas principales según la localización de la lesión:

1. **Hipogonadismo primario,** cuando el agente causal actúa sobre los testículos. Responde a causas físicas (traumatismos, castración quirúrgica, radiaciones), químicas (quimioterapia), biológicas (infección por el virus de la parotiditis), vasculares (torsión testicular) o genéticas (p. ej., síndrome de Klinefelter).
2. **Hipogonadismo secundario,** que aparece si está afectada la producción hipofisaria de gonadotropinas. Las causas pueden ser orgánicas (lesiones globales de la hipófisis; v. cap. 57) o funcionales (p. ej., en los pacientes con hiperprolactinemia, ya que esta hormona

disminuye la liberación de gonadotropinas).

En la hemocromatosis primaria (v. cap. 67), la acumulación de hierro en la hipófisis ocasiona hipogonadismo secundario,

3. **Hipogonadismo terciario,** que depende de la disminución de la producción de GnRH. Esta forma depende de lesiones estructurales (p. ej., vasculares, tumorales, etc.) o funcionales.

El *hipogonadismo que aparece en hombres obesos* se debe a un aumento de la aromatización de testosterona en el tejido adiposo, por lo que aumenta la concentración de estrógenos y se inhibe la liberación de GnRH.

El *síndrome de Maestre de San Juan-Kallmann* es una causa relativamente frecuente de hipogonadismo terciario. Se debe a una deleción del gen *KAL-1*, que condiciona un fallo en la emigración de las neuronas productoras de GnRH y una atrofia de los bulbos olfatorios. Las consecuencias serán, lógicamente, hipogonadismo y anosmia.

Consecuencias y manifestaciones

Las consecuencias de la alteración funcional del testículo son diferentes según el momento de la vida en el que se produzca.

Hipogonadismo prepuberal

La ausencia de testosterona impide la puesta en marcha de la pubertad. Las consecuencias son de varios tipos: *a)* no se completa el desarrollo de los caracteres sexuales primarios, por lo que los testículos y el pene conservan un tamaño infantil; *b)* tampoco se establecen los caracteres sexuales secundarios, lo que significa que el paciente no adquiere la morfología corporal varonil y, por lo tanto, tanto el vello axilar como el púbico crecen mínimamente, aunque sí aparecen, porque también depende de la maduración de las glándulas suprarrenales (adrenarquia); tampoco aparece barba y, dependiendo de factores familiares, no aparece alopecia androgénica; por último, la voz conserva el tono alto propio de la infancia, disminuye la libido y surge impotencia; *c)* la alteración estructural o funcional (disminución de FSH y/o testosterona) de los túbulos seminíferos ocasiona infertilidad; *d)* al faltar la testosterona no se sueldan las epífisis y sigue actuando la GH, por lo que la talla es supranormal; este gigantismo se caracteriza por que la mitad inferior del cuerpo crece más que la superior, y *e)* por último, debido a la ausencia de la acción de la testosterona sobre el anabolismo proteico, el desarrollo muscular es insuficiente y los huesos son osteoporóticos. El término *eunuco* se aplica a las personas con un cuadro clínico global del hipogonadismo prepuberal.

Hipogonadismo pospuberal

La disminución de la producción de testosterona después de la pubertad tiene consecuencias menos dramáticas, ya que los caracteres sexuales primarios se han desarrollado, se ha alcanzado la talla normal y la laringe se ha modificado por acción de los andrógenos. Sin embargo, el descenso de testosterona lleva a una disminución de la libido y de la potencia sexual (en días o semanas) y a una lenta alteración (en años) de otros órganos influidos por andrógenos, disminuyendo la necesidad de afeitarse, la masa muscular, la densidad ósea y la masa de eritrocitos. La disminución de andrógenos y, en su caso, el aumento de FSH y LH (que estimulan la aromatasa) llevan a un exceso absoluto o relativo de estrógenos cuya consecuencia es la ginecomastia (aumento del tamaño del tejido glandular mamario). Lógicamente, la ginecomastia es más frecuente en las formas primarias que en las secundarias.

La ginecomastia es un proceso relativamente frecuente que puede corresponder a diferentes mecanismos patogénicos, muchos de ellos relacionados con el aumento relativo de estrógenos con respecto a la testosterona (v. fig. e60-2).

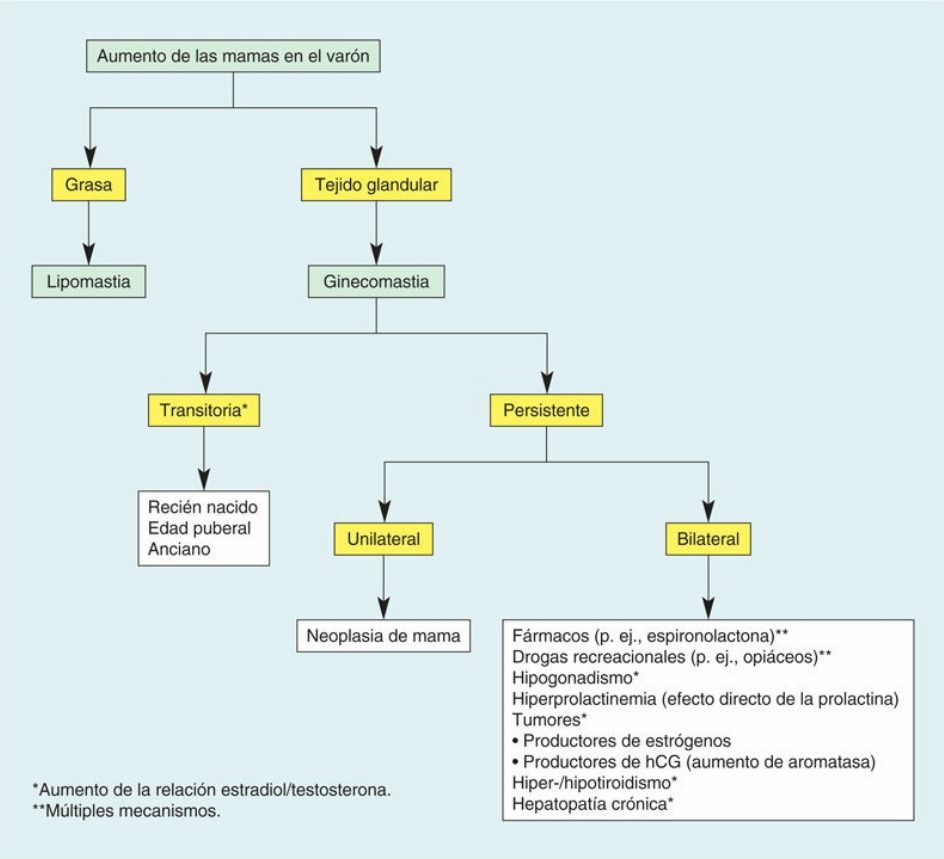


FIGURA E60-2 Mecanismos de la ginecomastia.

Exploración funcional

Los datos que definen el hipogonadismo masculino global son la disminución de testosterona, las alteraciones en el espermiograma y la disminución de inhibina B. La determinación de testosterona debe realizarse por la mañana (máxima secreción). En general, es suficiente para el diagnóstico medir la concentración total, aunque, en presencia de obesidad o en hombres ancianos, es útil la determinación de testosterona libre. La medida simultánea de gonadotropinas permite distinguir las formas primarias (testiculares) de las secundarias y terciarias. Así, en las formas primarias, la concentración de FSH y LH estará elevada al estar desinhibidos los centros superiores (hipogonadismo hipergonadotrópico), mientras que, en las formas hipofisarias e hipotalámicas, la concentración de gonadotropinas será baja (hipogonadismo hipogonadotrópico). La respuesta testicular a LH y la prueba del clomifeno permitirán confirmar, respectivamente, la existencia de un hipogonadismo hiper- o hipogonadotrópico en casos dudosos. Finalmente, la estimulación con LHRH permitirá distinguir entre la forma secundaria y la terciaria.

Afectación aislada de la espermatogénesis

En este síndrome se altera la capacidad de producción de espermatozoides, aunque se mantiene normal la producción de testosterona por las células de Leydig.

Mecanismos y causas

Pueden distinguirse una forma primaria (en la que el agente causal actúa inicialmente sobre el testículo) y formas secundarias (en las que la lesión inicial es extratesticular).

Las *formas primarias* con frecuencia se deben a un aumento de la temperatura testicular (p. ej., varicocele o criptorquidia) o a mecanismos autoinmunes (anticuerpos antiespermatozoides). Las *formas secundarias* derivan de la disminución de factores estimulantes de la espermatogénesis (disminución de la producción de FSH, por razones genéticas o secundaria al exceso de andrógenos, exógenos o producidos por la suprarrenal en los síndromes adrenogenitales) o de la obstrucción del sistema genital (alteraciones del epidídimo o del conducto deferente).

Consecuencias y manifestaciones

Las principales consecuencias y manifestaciones son la disminución del tamaño testicular (recordemos que el 80-90% del volumen depende de los túbulos seminíferos) y la esterilidad.

Exploración funcional

Las pruebas funcionales para evaluar este síndrome son el espermiograma (que demostrará una disminución del número de espermatozoides), la medida de FSH (elevada en formas primarias y obstructivas, disminuida en el

resto de las formas secundarias) y la determinación de inhibina B.

Alteración aislada de la producción de andrógenos

Es una situación muy infrecuente, denominada *síndrome del eunuco fértil*, en la que la espermatogénesis procede normalmente, pero la síntesis de andrógenos —y, por lo tanto, sus efectos— está disminuida.

Hiperandrogenismo masculino

Este síndrome incluye las consecuencias derivadas del aumento de la cantidad de andrógenos en el hombre.

Mecanismos y causas

El aumento de andrógenos en el hombre puede reconocer un triple origen: exógeno (empleados como anabolizantes por algunos deportistas), suprarrenal (v. cap. 59) o testicular (fig. 60-3). El hiperandrogenismo testicular, a su vez, puede reconocer tres orígenes diferentes:

1. **Formas primarias.** Aparecen en tumores de las células de Leydig que segregan testosterona.
2. **Formas secundarias.** Por la hiperproducción de gonadotropinas de origen hipofisario (adenomas) o de origen ectópico (tumores de otras localizaciones, como el hígado).
3. **Formas terciarias.** Debidas a una secreción anticipada de GnRH por los centros hipotalámicos.

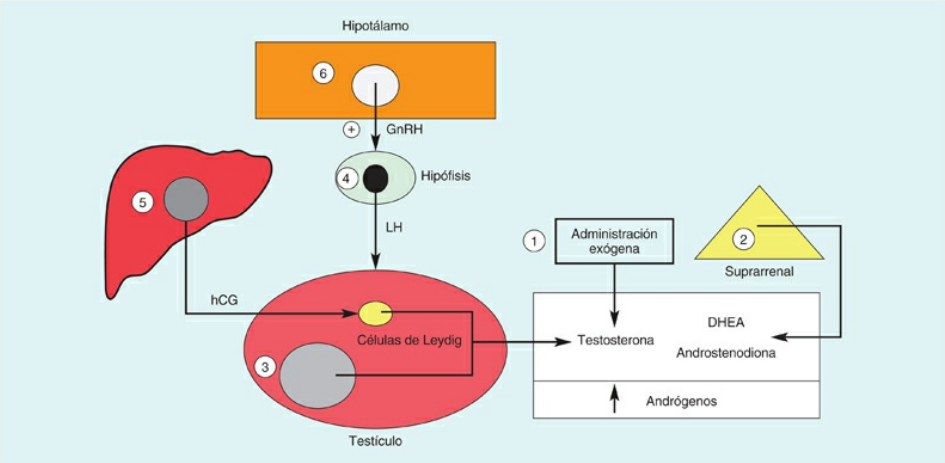


FIGURA 60-3 Causas de hiperandrogenismo. *1,* aporte exógeno; *2,* producción por la glándula suprarrenal; *3,* tumores de células de Leydig; *4,* adenomas hipofisarios productores de LH; *5,* producción tumoral de coriogonadotropina (hCG); *6,* liberación precoz de GnRH.

Consecuencias y manifestaciones

Las manifestaciones dependerán de la fase del desarrollo en la que se produzca el exceso de andrógenos, el origen de los andrógenos y los mecanismos de regulación.

Las consecuencias más importantes tienen lugar cuando el exceso de andrógenos actúa antes de la pubertad, mientras que en el hombre adulto solo se asocia a un aumento de la libido y a conductas agresivas.

Las manifestaciones también son diferentes atendiendo al origen de los andrógenos. Así, la administración exógena estimula los caracteres sexuales secundarios, pero al inhibirse la secreción de gonadotropinas se producen atrofia testicular y oligospermia. Sin embargo, el aumento de testosterona producida por el testículo estimula los caracteres sexuales primarios y secundarios.

En la forma primaria (tumor de las células de Leydig), el aumento de testosterona lleva a una seudopubertad precoz, ya que se produce virilización anticipada, pero al estar inhibida la liberación de gonadotropinas el otro testículo permanece en estado prepuberal y no existe espermatogénesis (ya que la FSH está disminuida). En las formas secundarias y terciarias, aparece pubertad precoz verdadera, es decir, la aparición de los cambios puberales antes de tiempo.

Exploración funcional

En el hiperandrogenismo de origen testicular está aumentada la concentración plasmática de testosterona. En las formas primarias y secundarias ectópicas estará disminuida la concentración de FSH y LH, mientras que en las formas secundarias hipofisarias e hipotalámicas estas hormonas estarán elevadas.

Ovario

Recuerdo anatómico del aparato genital femenino (fig. 60-4)

El ovario adulto, como el testículo, es un órgano doble localizado en la cavidad abdominal y unido a la pared por un meso. Su estructura es relativamente simple y comprende un epitelio cúbico y una túnica albugínea que le sirve de revestimiento, las células germinales en diferentes fases de desarrollo y el estroma. El ovario se encuentra en proximidad anatómica con las trompas de Falopio, a las que vierte óvulos. Las trompas de Falopio conectan con el útero, en el que se distinguen dos partes esenciales: el cuerpo y el cuello. Ambas estructuras poseen una gruesa capa de músculo (miometrio) y un epitelio, que presenta características diferentes en ambas zonas: el endometrio, con una estructura variable dependiendo de la influencia hormonal, y el endocérvix, formado por células productoras de moco. El cuello del útero está conectado con la vagina, que se abre al exterior en la vulva.

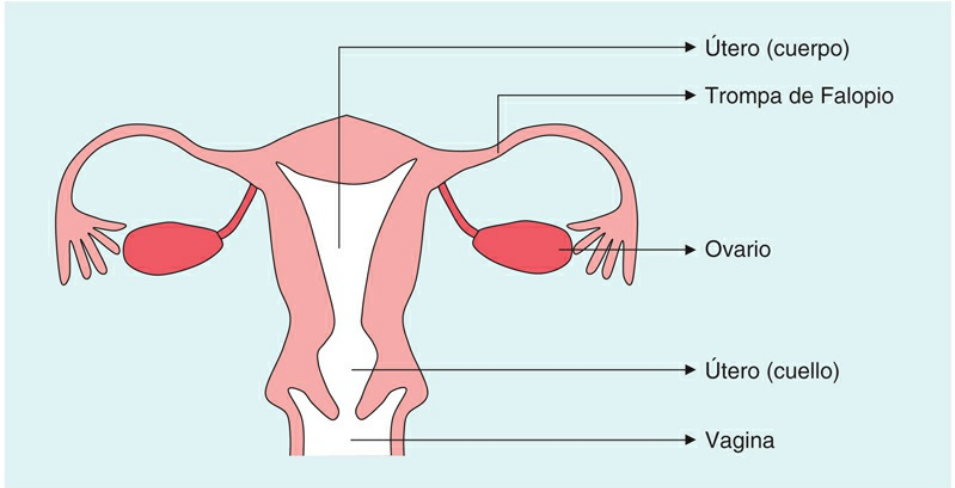


FIGURA 60-4 Estructura del aparato genital femenino.

Funciones del ovario

En el ovario, de forma similar al testículo, tiene lugar la formación de gametos (óvulos) y se producen varios tipos de hormonas sexuales (estrógenos, progesterona y andrógenos).

Formación de óvulos

El origen de los óvulos deriva, en último término, de las células germinales primitivas, que aparecen en la tercera semana de gestación y que emigran hasta las crestas terminales en la quinta semana. Aproximadamente, en la séptima semana es posible identificar el ovario en el que las células germinales comienzan un proceso de duplicación y, en torno a la vigésima semana, alcanzan un número máximo de 6 millones de oocitos primarios detenidos en el diploteno de la primera división meiótica. Los oocitos primarios que se rodean de una capa única de células granulosas son rescatados de la apoptosis y constituyen los folículos primarios. A partir de ese momento se produce una pérdida progresiva de oocitos, disminuyendo hasta un tercio en el momento del nacimiento (2 millones) y hasta una décima parte (600.000) en el momento de la pubertad.

En la pubertad, por efecto de las gonadotropinas hipofisarias, comienza el desarrollo de estos oocitos de forma rítmica, formando parte de un conjunto de cambios en la estructura ovárica, uterina, hormonal y sistémica que se conoce como ciclo menstrual (fig. 60-5).

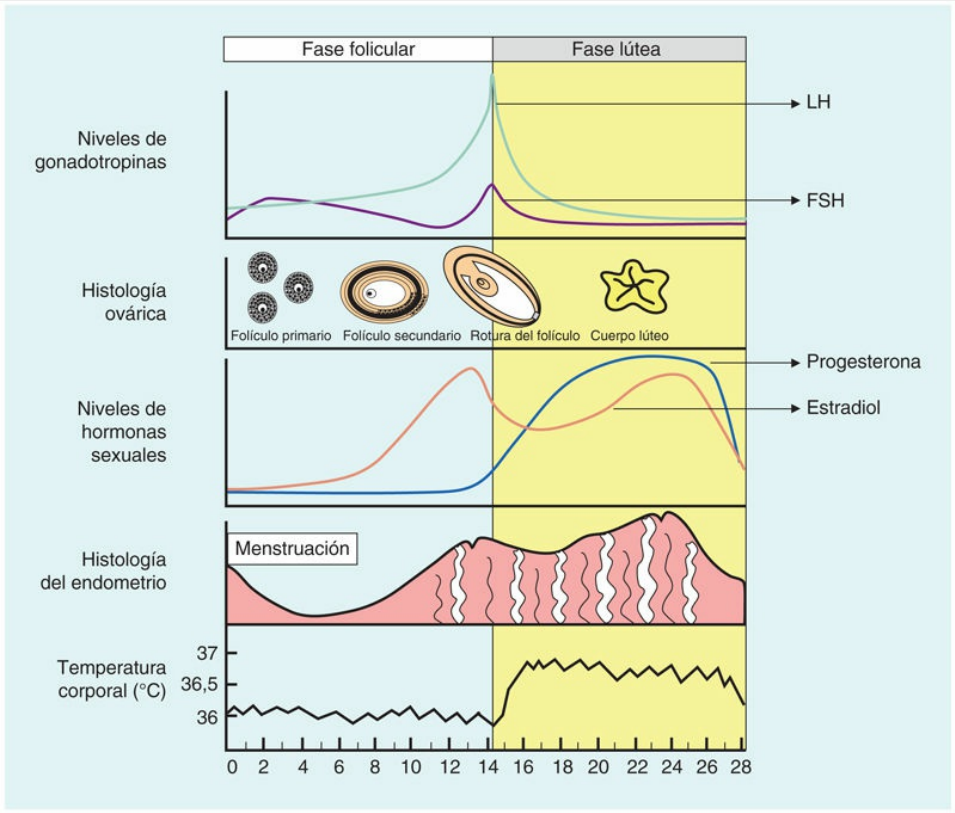


FIGURA 60-5 Ciclo menstrual.

En lo que respecta a la formación de óvulos, al inicio del ciclo se reclutan varios folículos que comienzan su maduración. Este proceso consiste en la proliferación de las células de la granulosa inducida por el aumento de FSH.

A medida que aumenta el efecto de la FSH, solo uno de los folículos que comenzaron la maduración progresa. Los cambios afectan tanto a los oocitos primarios como a las diferentes capas de células que lo rodean. Así, durante este proceso, el oocito primario completa la primera división meiótica, apareciendo un corpúsculo polar (la segunda división meiótica tendrá lugar tras la fecundación del óvulo por el espermatozoide). El folículo dominante sufre una transformación morfológica (folículo secundario), aumentando el número de capas de la zona granulosa, acumulándose líquido en una cavidad (antro) y reclutando células del estroma que forman la teca (con dos capas: interna y externa). El resto de los folículos que iniciaron la maduración sufren un proceso de atresia. El folículo secundario continúa su evolución durante la primera fase del ciclo menstrual hasta formar el folículo de De Graaf que, a mitad del ciclo, se rompe (por acción de enzimas hidrolíticas e inducido por un pico máximo de gonadotropinas hipofisarias), liberando el óvulo (con las células granulosas que lo rodean) a la cavidad peritoneal próxima a las trompas de Falopio. El residuo del folículo de De Graaf tras la liberación del óvulo sufre una transformación morfológica de las células (tanto de la granulosa como de la teca) y forma el cuerpo lúteo (amarillo). Si se produce la fecundación, el cuerpo lúteo persiste y contribuye a la síntesis hormonal de las primeras fases del embarazo. Por el contrario, si no tiene lugar la fecundación, el cuerpo lúteo sufre una involución y se convierte en el cuerpo *albicans*. En la figura 60-6 se indican de forma esquemática los procesos mencionados.

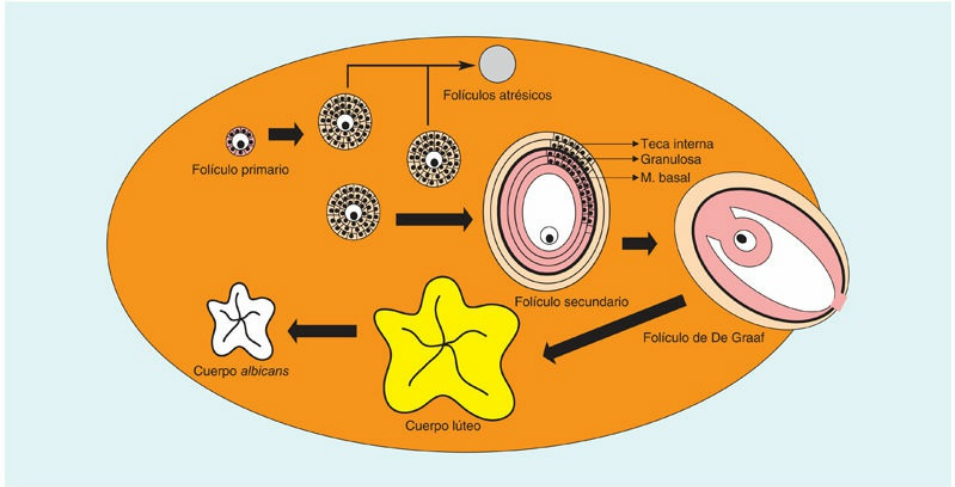


FIGURA 60-6 Evolución de los folículos ováricos.

Síntesis hormonal

El ovario es una importante fuente de hormonas. Las más importantes son los esteroides sexuales (estrógenos, progesterona y, en menor medida,

andrógenos). Además, sintetiza otras hormonas, como inhibina B, activina, folistatina y relaxina.

Estrógenos. Son sintetizados principalmente por las células de la granulosa, a partir del colesterol aportado por las lipoproteínas o transformando los andrógenos de las células de la teca (estromales). El principal estrógeno sintetizado por el ovario es el estradiol, que se libera al plasma y se transporta de forma similar a la testosterona: unido a SHBG *(sex hormone binding globulin),* unido a albúmina y libre (2-3%).

Los efectos de los estrógenos se ejercen, como es común en las hormonas esteroideas, uniéndose a receptores citoplásmicos y translocándose el complejo al núcleo celular (v. fig. e60-1). Las acciones de los estrógenos se ejercen sobre los tejidos genitales y sobre otros órganos corporales. En los tejidos genitales estimulan el crecimiento, la retención de agua y el aporte vascular de varios tejidos: útero, vagina y vulva. Así, en el *útero* son los responsables de la proliferación endometrial durante la primera fase del ciclo menstrual (v. fig. 60-5) y en el cuello uterino disminuyen la viscosidad del moco. En la *vagina* y la *vulva* aumentan el grosor de la mucosa y la elasticidad. Los estrógenos también desempeñan varias acciones sobre otros tejidos: mama, sistema nervioso, hueso, hígado y vasos. Así, en la *mama* estimulan el crecimiento y la diferenciación del epitelio ductal y el desarrollo del tejido conjuntivo. En el *sistema nervioso central* ejercen una acción neuroprotectora e influencian en la conducta. Los dos tipos principales de células del *hueso* (osteoblastos y osteoclastos) poseen receptores para estrógenos, y la acción global consiste en la promoción de la formación y el crecimiento óseo, induciendo la fusión de las epífisis durante el desarrollo y su mantenimiento durante la vida adulta. Las acciones de los estrógenos sobre el *hígado* son diversas: aumentan la síntesis de factores de la coagulación, incrementan la producción de angiotensinógeno, estimulan la liberación de proteínas transportadoras de hormonas tiroideas y esteroideas, y elevan la generación de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Los estrógenos también actúan sobre los vasos, induciendo vasodilatación y efectos antiaterogénicos.

Los estrógenos son desactivados en el hígado por sulfatación y glucuronidación, y sus metabolitos (principalmente el estriol) son eliminados por la orina.

Progesterona. El lugar principal de síntesis de la progesterona en el ovario es el cuerpo lúteo, que aparece en la segunda parte del ciclo menstrual. Sus principales acciones sobre el aparato genital se ejercen en el útero, donde transforman al endometrio que ha proliferado en la fase anterior en endometrio secretor, disminuyen las contracciones y, por otro lado, aumentan la viscosidad del moco genital. Sobre el tejido mamario, estimulan su desarrollo, pero inhiben la lactancia durante el embarazo. Las dos principales acciones extragenitales son el aumento de la temperatura corporal y el estímulo del centro respiratorio.

La progesterona es desactivada en el hígado y sus metabolitos (cuyo

principal representante es el pregnandiol) son eliminados con la orina.

Andrógenos. El origen principal de los andrógenos ováricos son las células del estroma (teca interna). El andrógeno principal sintetizado es la androstenodiona, que puede seguir dos rutas metabólicas: *a)* utilización por las células de la granulosa para sintetizar estrógenos, o *b)* liberación al plasma y conversión en los tejidos periféricos en testosterona o andrógenos.

Otras hormonas. Entre las hormonas no esteroideas producidas por el ovario se encuentran las *inhibinas* (A y B), que disminuyen la producción de FSH hipofisaria; la *activina,* que puede actuar de forma autocrina o endocrina, estimulando la producción de FSH; la *folistatina,* que se une a la activina y disminuye los efectos de esta, y la *relaxina,* que reblandece el cuello uterino y relaja la sínfisis del pubis, preparando el canal del parto.

Ciclo menstrual y su regulación

Durante la *infancia,* el sistema hipotalámico-hipofisario- gonadal se encuentra «en reposo» debido a la retroalimentación *(feedback)* negativa que los bajos niveles de estrógenos ejercen sobre un eje hipotálamo-hipófisis (gonostato) extremadamente sensible.

El inicio de la *pubertad* se caracteriza por la disminución de la sensibilidad del gonostato y la puesta en marcha de la liberación de GnRH y la producción de «pulsos» de LH, inicialmente nocturnos. Estos pulsos de LH estimulan la producción ovárica de estrógenos, que actúan en este momento por un mecanismo de retroalimentación positiva, con lo que se facilitan una mayor liberación de LH y el desarrollo de ciclos menstruales. El momento en el que aparece la primera menstruación se denomina menarquia, y en el que desaparece este fenómeno, menopausia.

Entre la menarquia y la menopausia se produce una sucesión ininterrumpida de ciclos que afectan principalmente al eje hormonal, a la estructura ovárica y al útero. Estos ciclos tienen una duración aproximada de 28 días, y se distinguen dos fases de aproximadamente 14 días. Por convención, el día 0 corresponde al inicio de la menstruación.

La primera parte del ciclo se inicia con el aumento de producción de FSH por la hipófisis, lo que condiciona el reclutamiento de varios folículos primarios y la proliferación de los mismos. El aumento de la síntesis de estrógenos condiciona varios hechos: *a)* se inhibe la producción de FSH por retroalimentación negativa; *b)* se estimula la producción de LH por retroalimentación *positiva* hasta el momento de la ovulación, y *c)* se produce la proliferación del endometrio.

En el momento previo a la ovulación, la concentración de estrógenos alcanza un máximo y, por lo tanto, también la de LH, con lo que se estimula la maduración del folículo y su rotura.

Durante la segunda fase, o luteínica, el cuerpo amarillo estimulado por la LH segrega estrógenos y progesterona; esta última hormona controla la fase secretora de la mucosa uterina. La inhibina A actúa en esta fase luteínica,

mientras que la inhibina B lo hace en la fase folicular. Finalmente cesa la actividad del cuerpo amarillo y, al verse privada de estrógenos y de progesterona, la mucosa uterina se desprende y tiene lugar la menstruación. Solo en el caso de que el óvulo haya sido fecundado y se implante en la mucosa, persistirá el cuerpo amarillo para proteger la gestación.

Exploración

En el estudio de la función ovárica son útiles la anamnesis y la exploración física, las pruebas de imagen y los estudios funcionales.

Anamnesis y exploración física

Los tres datos más importantes son el calendario menstrual, la medida de la temperatura basal y la exploración de los genitales externos. El *calendario menstrual* permite comprobar la existencia, el ritmo y la cantidad del flujo menstrual. La ausencia de menstruación se conoce con el nombre de amenorrea, y se distingue entre las formas primarias (cuando nunca la ha habido) y las formas secundarias (cuando la mujer ha tenido menstruaciones y en un momento determinado han cesado). La *determinación de la temperatura corporal* a primera hora de la mañana permite comprobar la existencia de una fase luteínica, ya que, bajo el influjo de la progesterona, en la segunda fase del ciclo aumenta la temperatura basal en 0,5 °C. Finalmente, el *examen vaginal* (con *estudio citológico*) y el *examen del moco cervical* son datos indirectos que permiten evaluar la presencia o la ausencia de estrógenos. De manera adicional, el estudio ginecológico permite observar el normal desarrollo de los genitales externos, la vagina y el cuello uterino.

Estudios de imagen

De forma similar a otros órganos, la ecografía, la TC y la RM permiten valorar las alteraciones anatómicas de las estructuras del aparato genital femenino.

Exploración funcional

La *información directa* se obtiene mediante determinaciones plasmáticas de estradiol y de progesterona, de forma simultánea a la determinación de gonadotropinas. En el caso de la mujer, los datos obtenidos siempre deben interpretarse teniendo en cuenta la fase del ciclo menstrual en la que se ha procedido a su determinación.

En el estudio de pacientes con hipofunción estrogénica, son útiles las *pruebas de estimulación* descritas en el estudio de la gónada masculina (prueba del clomifeno, estimulación con LHRH y estimulación con gonadotropinas),

con la única diferencia en la última prueba, ya que, en vez de la testosterona, se controla el estradiol plasmático. Una prueba de interés en la paciente con amenorrea consiste en la *administración de progesterona durante 5 días*, en la que se evalúa la presencia de menstruación 2 días después de la última administración. Si no tiene lugar, las causas posibles son: *a)* un embarazo (por ello es imprescindible hacer una prueba de embarazo previa); *b)* una obstrucción del aparato genital, o *c)* una insuficiencia estrogénica.

Síndromes

Las alteraciones ováricas se clasifican según el tipo de función alterada (producción de óvulos o alteración de la síntesis hormonal [estrógenos, progesterona, andrógenos]) y el sentido de esta alteración (defecto o exceso). En el caso de la hipofunción, puede tener lugar de forma global (que asocia las deficiencias parciales) o afectar de forma aislada a cada una de sus funciones (cuadro 60-2).

Cuadro 60-2 Clasificación de los síndromes ováricos

Hipofunción

- Global
- Parcial
    - Hormonal: estrogénica, progesterónica o androgénica
    - Producción de óvulos: deficiencia (ciclos anovulatorios)

Hiperfunción

- Hormonal
    - Estrogénica
    - Progesterónica
    - Androgénica
- Producción de óvulos: exceso

Insuficiencia estrogénica ovárica

Mecanismos y causas

La insuficiencia estrogénica ovárica (hipoestrogenismo) puede ser primaria, secundaria o terciaria.

Hipoestrogenismo primario

Aparece cuando el agente causal actúa sobre los ovarios. Responde a causas físicas (traumatismos, castración quirúrgica, radiaciones), químicas

(quimioterapia), autoinmunes y genéticas (síndrome de Turner).

La menopausia, o cese fisiológico de la función ovárica, es una hipofunción primitiva que, además de las manifestaciones del hipogonadismo pospuberal, origina otras molestias durante el período que precede y sigue a la última menstruación conocido como «climaterio». Las más notables son los típicos «sofocos», o llamaradas de calor en la cabeza y sudación abundante. El mecanismo de producción de estos síntomas parece relacionado con la liberación de neurocininas por el núcleo infundibular en ausencia de estrógenos. Como se ha indicado previamente, la neurocinina eleva el punto de control del centro termorregulador. Otros síntomas como la inestabilidad emocional, la irritabilidad y el insomnio probablemente dependan más de la repercusión emocional que de alteraciones biológicas.

Hipoestrogenismo secundario

Aparece si se ve afectada la producción hipofisaria de gonadotropinas. Las causas pueden ser orgánicas (lesiones globales de la hipófisis; v. cap. 57) o funcionales (p. ej., en las pacientes con hiperprolactinemia o hipotiroidismo, ya que prolactina y TSH inhiben la liberación de gonadotropinas).

Hipoestrogenismo terciario

Depende de la disminución de la producción de GnRH. Esta forma depende de lesiones estructurales (p. ej., vasculares, tumorales, etc.) o funcionales. Las alteraciones nutricionales, el exceso de ejercicio físico y cambios emocionales ocasionan hipoestrogenismo por este mecanismo.

Consecuencias y manifestaciones

De forma similar al hipogonadismo masculino, las consecuencias de la deficiencia de estrógenos son diferentes si aparecen antes o después de la pubertad.

Hipoestrogenismo prepuberal

La consecuencia más notable es que no aparecen los caracteres sexuales secundarios a la presencia de estrógenos. Por ello, no aparece la primera menstruación (amenorrea primaria) ni se desarrollan los órganos genitales. El útero, la vagina y la vulva permanecen con características infantiles. Tampoco se produce la telarquia (desarrollo mamario), aunque sí se desarrolla el vello púbico y axilar (debido a que depende de los andrógenos suprarrenales), y, lógicamente, estas mujeres son estériles. Debido al efecto de los estrógenos sobre el hueso, se retrasa el crecimiento y aparece osteoporosis.

Hipoestrogenismo pospuberal

La deficiencia de estrógenos condiciona el cese del ciclo menstrual, por lo que aparecen amenorrea secundaria y esterilidad. También se altera el trofismo

de la vagina (con sequedad vaginal, lo que ocasiona dispareunia —dolor durante el coito—) y disminuye el tamaño mamario. Las alteraciones sistémicas más importantes son la alteración del perfil lipídico y la alteración directa de los vasos, por lo que se incrementa el riesgo cardiovascular. Debido al aumento de la actividad osteoclástica, aparece osteoporosis.

Exploración funcional

Los datos comunes a todas las formas de hipoestrogenismo son la disminución del estradiol plasmático y las alteraciones del epitelio vaginal y del moco cervical.

La medida simultánea de gonadotropinas permite distinguir las formas primarias (ováricas) de las secundarias y las terciarias. Así, en las formas primarias la concentración de FSH y LH estará elevada al estar desinhibidos los centros superiores (hipoestrogenismo hipergonadotrópico), mientras que en las formas hipofisarias e hipotalámicas la concentración de gonadotropinas será baja (hipoestrogenismo hipogonadotrópico). La medida del estradiol en respuesta a LH y la prueba del clomifeno permitirán confirmar, respectivamente, la existencia de un hipoestrogenismo hiper- o hipogonadotrópico. Finalmente, la estimulación con LHRH permitirá distinguir entre la forma secundaria y la terciaria.

Insuficiencia progesterónica ovárica (hipofunción luteínica)

En esta situación, la producción de estrógenos es normal, pero el cuerpo lúteo se desarrolla de forma insuficiente, por lo que no se sintetiza progesterona.

Mecanismos y causas

Las principales causas son la disminución de la producción de GnRH hipotalámica (en relación con estrés físico o emocional), la hiperprolactinemia y la insuficiencia primaria de las células lúteas.

Consecuencias y manifestaciones

La principal manifestación es la infertilidad, ya que el endometrio no se encuentra preparado para albergar el cigoto.

Exploración funcional

En este síndrome no se produce un aumento de la temperatura basal en la segunda parte del ciclo menstrual. El estudio de la mucosa vaginal y del moco uterino también indica la ausencia de progesterona. Finalmente, los niveles plasmáticos de progesterona se mantienen en cifras correspondientes a la fase folicular.

Insuficiencia androgénica ovárica

En general, no ocasiona alteraciones, ya que los andrógenos suprarrenales

mantienen el vello axilar y púbico.

Deficiencia en la producción de óvulos (ciclos anovulatorios)

Mecanismos y causas

Puede aparecer en el fracaso global de función ovárica o de forma aislada.

Consecuencias y manifestaciones

Se manifestará por esterilidad, acompañada o no de las manifestaciones de la deficiencia hormonal.

Hiperestrogenismo ovárico

Como en el hiperandrogenismo, consideramos hiperestrogenismo no solo los estados en los que la secreción de estrógenos es supranormal en términos absolutos, sino también aquellos en los que es normal, pero excesiva para la edad de la paciente.

Mecanismos y causas

El hiperestrogenismo puede revelar un triple origen: exógeno, suprarrenal y ovárico. También el hiperestrogenismo ovárico puede mostrar tres orígenes diferentes:

1. **Hiperestrogenismo primitivo.** Se observa en ciertos tumores funcionantes del ovario (tumores de la granulosa).
2. **Hiperestrogenismo secundario.** Por estimulación por gonadotropinas hipofisarias (adenomas) o ectópicas (coriogonadotropina en tumores de otros órganos).
3. **Hiperestrogenismo terciario.** Por lesiones hipotalámicas o por alteración funcional, de tal forma que se segregan gonadotropinas antes de la pubertad.

Consecuencias y manifestaciones

Si el trastorno se establece *antes de la pubertad,* su expresión son los cuadros de pubertad y seudopubertad precoces. En los hiperestrogenismos que no derivan de un aumento de gonadotropinas, aparece seudopubertad precoz, ya que se desarrollan los caracteres sexuales secundarios (aceleración del crecimiento, desarrollo de tejido mamario), pero no existen ciclos menstruales. En las formas secundarias y terciarias, aparece una verdadera pubertad precoz.

La aparición de hiperestrogenismo *después de la pubertad* se caracteriza por la alteración en el ritmo menstrual, con hemorragias uterinas, en la que se descama el endometrio con hiperplasia. El aumento continuado de estrógenos inhibe el desarrollo normal de los folículos, por lo que aparece

esterilidad. En lo que respecta a los efectos extragonadales, aumenta la síntesis de factores de la coagulación, lo que incrementa el riesgo de trombosis venosa y la producción de angiotensinógeno y, por lo tanto, aumenta la presión arterial.

Exploración funcional

En el hiperestrogenismo de origen ovárico, el estradiol plasmático está elevado. En las formas primarias y secundarias ectópicas está disminuida la concentración de gonadotropinas, mientras que en las formas hipofisarias e hipotalámicas está aumentada.

Hiperfunción luteínica

Es una situación poco frecuente que aparece en los luteomas (proliferación excesiva del cuerpo lúteo, asociada habitualmente al embarazo). Las manifestaciones clínicas son escasas, ya que dependen del aumento de progesterona, por otro lado aumentada durante el embarazo.

Hiperandrogenismo ovárico

Aparece principalmente en el síndrome del ovario poliquístico, en el que se establece un «círculo vicioso» debido al aumento de la producción de andrógenos por las células de la teca en respuesta a la LH. Aunque la causa inicial no es conocida, las manifestaciones clínicas derivan de mecanismos bien establecidos (v. fig. e60-3).

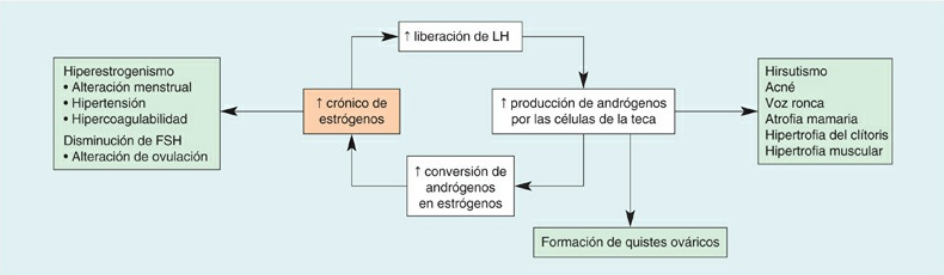


FIGURA E60-3 Mecanismos y manifestaciones del síndrome del ovario poliquístico.

Hiperproducción de óvulos

Se caracteriza por la maduración de más de un folículo primario, con la consiguiente formación de dos o más óvulos. Aparece de forma espontánea (con un importante componente familiar) o tras el uso de fármacos en el tratamiento de la infertilidad.

La consecuencia, si se produce la fecundación, es la gestación múltiple.

Autoevaluación

Preguntas

1. Las células productoras de testosterona en el testículo son:
    a) Células de Sertoli
    b) Células de Leydig
    c) Miocitos peritubulares
    d) Espermatogonias
    e) Ninguna de las anteriores
2. Las aromatasas transforman la testosterona en:
    a) Deshidroepiandrosterona
    b) Androstenodiona
    c) Estradiol
    d) Dihidrotestosterona
    e) Progesterona
3. El síndrome de Maestre de San Juan-Kallmann cursa con:
    a) Hipogonadismo primario
    b) Hipogonadismo secundario
    c) Hipogonadismo terciario
    d) Alteración aislada de la espermatogénesis
    e) Alteración aislada de la producción de andrógenos
4. La ginecomastia bilateral se asocia a todos los trastornos siguientes, excepto:
    a) Hipogonadismo primario
    b) Hepatopatía crónica
    c) Hipopituitarismo
    d) Hiperprolactinemia
    e) Neoplasias productoras de coriogonadotropinas
5. En el hiperandrogenismo asociado a tumores de las células de Leydig:
    a) Existe diferencia de tamaño entre ambos testículos
    b) Aparece seudopubertad precoz
    c) Está alterada la espermatogénesis
    d) Están disminuidas las gonadotropinas
    e) Todas las anteriores son correctas
6. ¿Cuál de las siguientes no es una acción característica de los estrógenos?
    a) Proliferación del endometrio
    b) Aumento de la temperatura corporal
    c) Promoción del crecimiento óseo
    d) Estimulación del crecimiento de la mama
    e) Aumento de la producción de angiotensinógeno
7. El principal mecanismo responsable de la aparición de sofocos en la menopausia es:
    a) El aumento de FSH y LH
    b) La hiperprolactinemia
    c) El aumento de neurocininas

d) El aumento de andrógenos
e) Ninguno de los anteriores

8. No es una manifestación característica del hipoestrogenismo en el período pospuberal:
   a) Amenorrea primaria
   b) Esterilidad
   c) Osteoporosis
   d) Dispareunia
   e) Aumento del riesgo cardiovascular
9. La insuficiencia androgénica ovárica cursa con:
   a) Esterilidad
   b) Hipertrofia mamaria
   c) Atrofia del clítoris
   d) Todas las anteriores
   e) Ninguna de las anteriores
10. ¿Cuál es la consecuencia principal del síndrome del ovario poliquístico?
   a) Hiperestrogenismo
   b) Aumento de la producción de progesterona
   c) Hiperandrogenismo
   d) Cualquiera de los anteriores
   e) Ninguno de los anteriores

Respuestas

1. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: la principal hormona segregada por los testículos es la testosterona, que se sintetiza en las células de Leydig a partir de colesterol y requiere la actividad de varias enzimas específicas.

2. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: la testosterona ejerce sus efectos de tres formas: directamente, transformándose en dihidrotestosterona (DHT) por las 5α-reductasas y por conversión en estrógenos mediante las aromatasas (principalmente estradiol).

3. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: el síndrome de Maestre de San Juan-Kallmann es una causa relativamente frecuente de hipogonadismo terciario. Se debe a una deleción del gen *KAL-1,* que condiciona un fallo en la emigración de las neuronas productoras de GnRH y una atrofia de los bulbos olfatorios.

4. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: las principales causas de ginecomastia bilateral derivan de un exceso relativo de estrógenos con respecto a los andrógenos. Otros mecanismos de producción de ginecomastia son la hiperprolactinemia y la hiperproducción de hCG.

5. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: en la forma primaria (tumor de las células de Leydig), el aumento de testosterona lleva a una seudopubertad precoz, ya que se produce virilización anticipada, pero, al estar inhibida la liberación de gonadotropinas, el otro testículo permanece en estado prepuberal y no existe espermatogénesis (ya que la FSH está disminuida).

6. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: el aumento de la temperatura corporal es un efecto característico de la progesterona.

7. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: los «sofocos», o llamaradas de calor en la cabeza y sudación abundante, que aparecen en la menopausia se relacionan con la liberación de neurocininas por el núcleo infundibular en ausencia de estrógenos.

8. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: la deficiencia de estrógenos en el período pospuberal condiciona el cese del ciclo menstrual, por lo que aparecen amenorrea secundaria y esterilidad. También se altera el trofismo de vagina (con sequedad vaginal, lo que ocasiona dispareunia —dolor durante el coito—) y disminuye el tamaño mamario. Las alteraciones sistémicas más importantes son la alteración del perfil lipídico y la alteración directa de los vasos, por lo que se incrementa el riesgo cardiovascular. Debido al aumento de la actividad osteoclástica, aparece osteoporosis.

9. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: la insuficiencia androgénica ovárica no ocasiona alteraciones, ya que los andrógenos suprarrenales mantienen el vello axilar y púbico.

10. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: el hiperandrogenismo ovárico aparece principalmente en el síndrome del ovario poliquístico, en el que se establece un «círculo vicioso», ya que aumenta la producción de andrógenos debido a la acción de las células de la teca en respuesta a LH.

CAPÍTULO 61

Fisiopatología de la diferenciación del sexo y del crecimiento

En este capítulo incluimos dos procesos diferentes, aunque relacionados: la diferenciación del sexo y el crecimiento. A diferencia de los capítulos previos, centrados en la fisiopatología de las glándulas aisladas, en este valoraremos la influencia que diferentes hormonas y otros factores ejercen sobre estos dos procesos biológicos básicos.

Diferenciación del sexo

Recuerdo fisiológico

El concepto global de sexo, masculino o femenino, es complejo, ya que los componentes implicados son diversos. Los principales elementos son: *a)* el *sexo cromosómico o genético,* definido por la presencia de gonosomas, XY en el hombre y XX en la mujer; *b)* el *sexo gonadal,* que depende de la presencia de testículos u ovarios; *c)* el *sexo anatómico o fenotípico,* que se deduce de los caracteres sexuales, primarios y secundarios; *d)* la *identidad de género,* que consiste en el sentimiento subjetivo de ser «hombre» o «mujer» y que habitualmente se establece en torno a los 2 años; *e)* el *papel de género,* que se refiere a las actitudes asignadas a cada género en cada grupo social, y *f)* la *orientación sexual,* que implica la atracción de un individuo por los del sexo opuesto, el mismo sexo o ambos.

En este capítulo nos centraremos en los tres primeros aspectos siguiendo el modelo descrito por Alfred Jost, según el cual el sexo cromosómico guía el desarrollo del sexo gonadal y este el del sexo fenotípico (fig. 61-1).

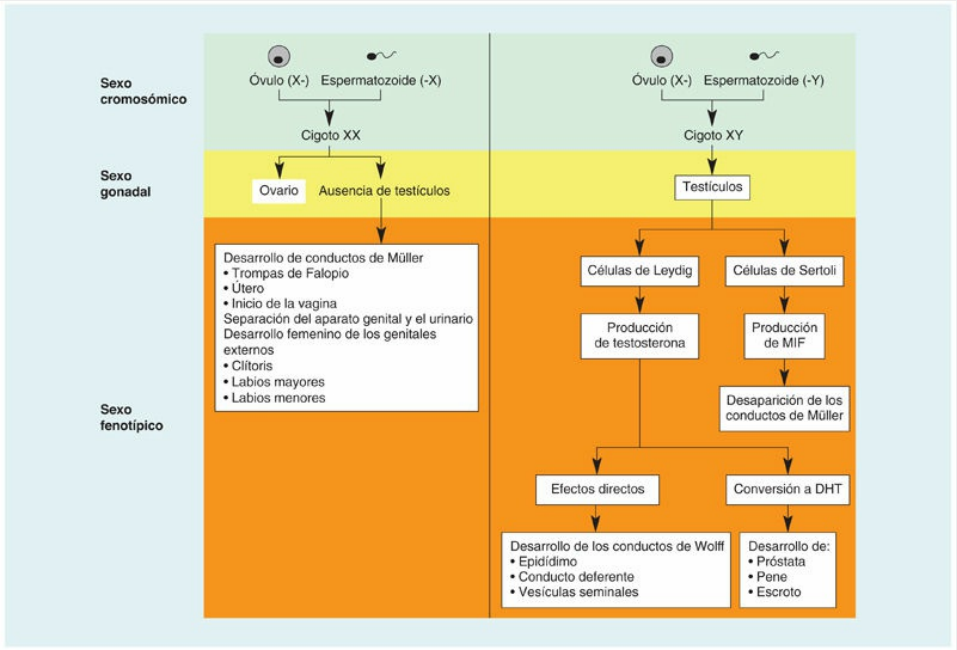


FIGURA 61-1 Esquema general de la diferenciación del sexo. *DHT,* dihidrotestosterona; *MIF, Müllerian inhibitory factor.*

Sexo cromosómico

El establecimiento del sexo cromosómico tiene lugar durante la fecundación,

correspondiendo el sexo heterogamético (XY) al hombre y el homogamético (XX) a la mujer. Durante los primeros 2 meses de la gestación, los embriones de ambos géneros se desarrollan de forma idéntica.

Sexo gonadal

En ambos sexos, las gónadas se desarrollan a partir de la octava semana de gestación: testículo en el hombre y ovario en la mujer. Los mecanismos que regulan el desarrollo de las gónadas dependen de la actuación de múltiples genes específicos (v. fig. e61-1). Existen algunos aspectos importantes en este proceso. Así, pueden describirse tres fases diferentes: la formación de una gónada pluripotencial, el desarrollo específico de testículos u ovarios y el mantenimiento de la función de las gónadas. Estos genes se encuentran localizados en gonosomas (siendo especialmente importante el SRY *[sex determining region of chromosome Y]*) o autosomas. Finalmente, existe una inhibición recíproca entre los genes que conducen al desarrollo de uno u otro tipo de gónada.

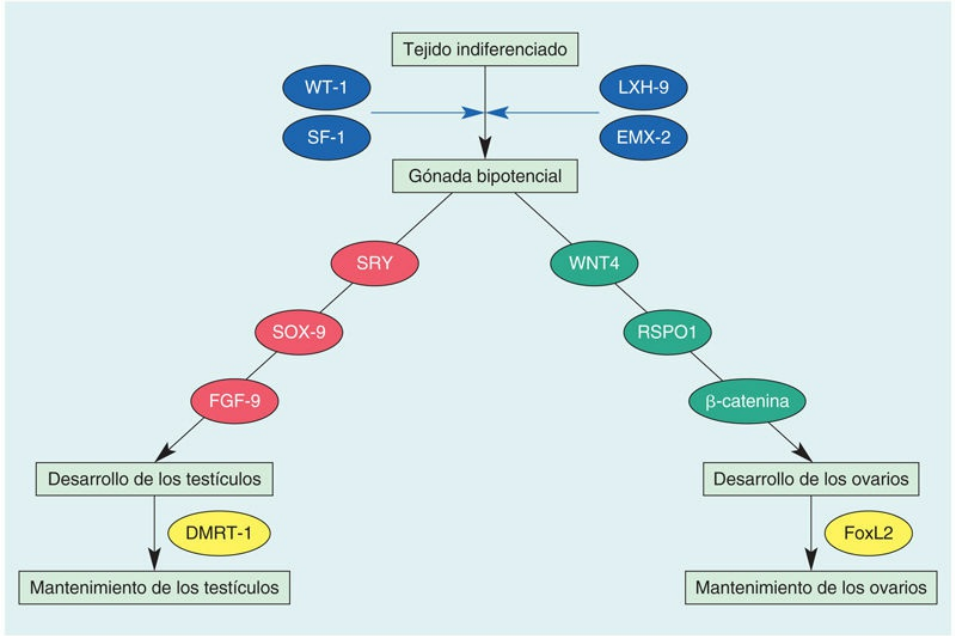


FIGURA E61-1 Factores responsables del desarrollo gonadal. *DMRT-1, doublesex and Mab3 related transcription factor 1; EMX-2, empty spiracles homeobox 2; FGF-9, fibroblast growth factor 9; FoxL2, forkhead box L2; LXH-9, LIM homeobox 9; RSPO1, R-spondin 1; SF1, steroidogenic factor 1; SOX-9, Sry-box 9; SRY, sex determining region Y; WT1, Wilms tumor protein; WT4, Wingless-type 4 MMTV integration site family, member 4.*

El papel esencial del cromosoma Y en el desarrollo gonadal se pone de manifiesto en las cromosomopatías, ya que, independientemente del número de cromosomas X, si existe cromosoma Y, aparece un testículo. Por otro lado, en ausencia de cromosoma Y, el embrión desarrolla una gónada femenina.

Sexo fenotípico

El desarrollo del sexo fenotípico depende de la influencia de los andrógenos sobre estructuras anatómicas comunes a ambos sexos, en los momentos iniciales. En presencia de andrógenos, se desarrollará un fenotipo masculino y, en su ausencia, un fenotipo femenino. Este proceso suele completarse en torno a la duodécima semana en el hombre y algo después en la mujer.

Estas estructuras comunes son los conductos de Wolff y de Müller (fig. 61-2), el seno urogenital (fig. 61-3) y los elementos precursores de los genitales externos: el tubérculo genital, los engrosamientos genitales y los pliegues genitales (fig. 61-4).

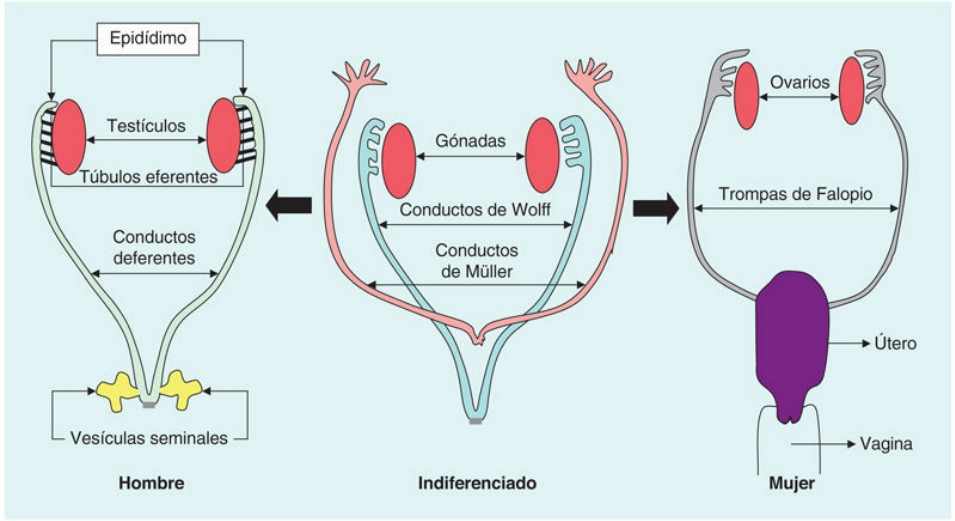


FIGURA 61-2 Formación de los órganos genitales internos.

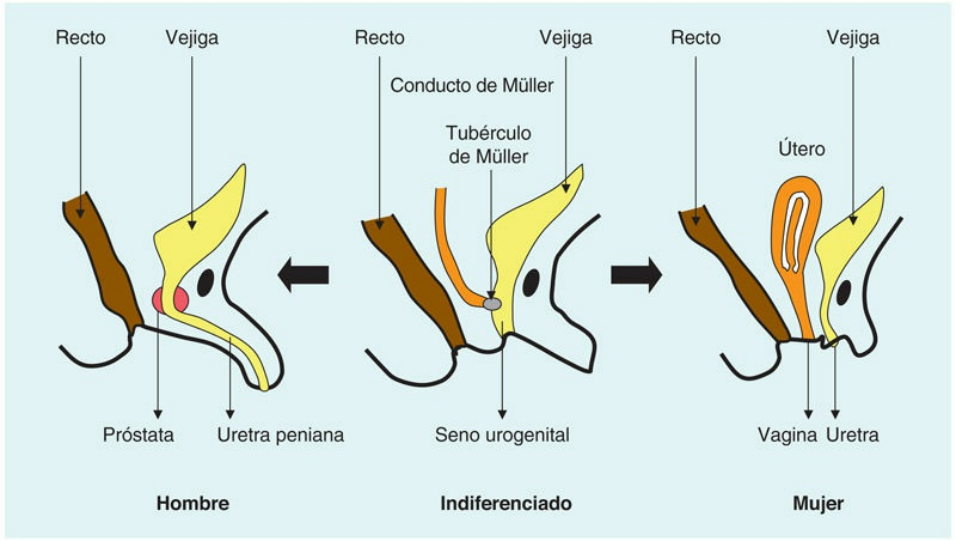


FIGURA 61-3 Evolución del seno urogenital.

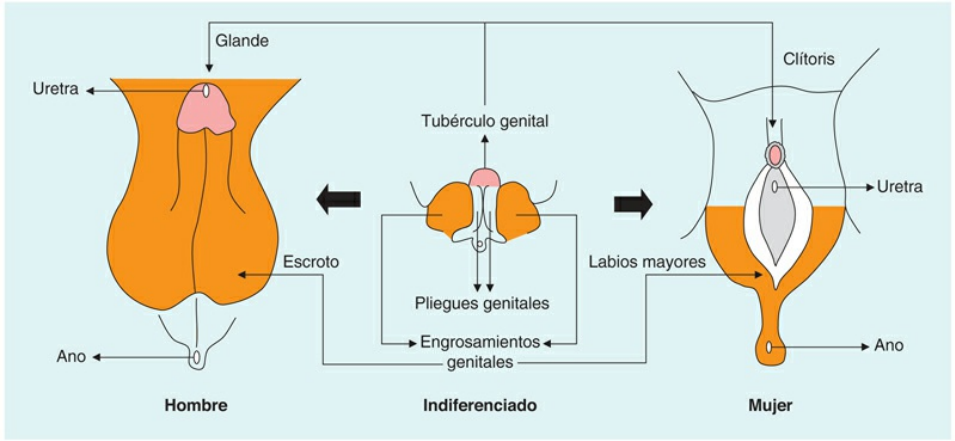


FIGURA 61-4 Evolución de los genitales externos.

Si el embrión desarrolla testículos, la producción de testosterona por las células de Leydig lleva al desarrollo del conducto de Wolff y se forman los túbulos eferentes, el epidídimo y el conducto deferente. Por otro lado, las células de Sertoli liberan MIF *(Müllerian inhibitory factor),* que induce la regresión del conducto de Müller. En ausencia de testículo, se mantiene el conducto de Müller y se atrofia el conducto de Wolff, desarrollándose las trompas de Falopio y el útero (v. fig. 61-2). La evolución del seno urogenital y de los genitales externos también depende indirectamente de la producción de testosterona. En presencia de testosterona, se produce su transformación a dihidrotestosterona (DHT) por acción de la 5α-reductasa 2, hormona finalmente responsable de la virilización de los genitales externos. En el hombre, el tubérculo genital dará lugar al glande, los pliegues genitales se fusionan formando la uretra peniana y los engrosamientos genitales darán lugar al escroto (v. figs. 61-3 y 61-4). En ausencia de testosterona y, por lo tanto, de DHT, los genitales se desarrollarán hacia un fenotipo femenino. También se producirá la separación entre aparato urinario y aparato genital (v. fig. 61-4), el tubérculo genital dará lugar al glande del clítoris, los pliegues genitales evolucionarán hacia labios menores y los engrosamientos genitales darán lugar a los labios mayores.

Inmediatamente después del nacimiento, el sexo anatómico es el que sirve de base para establecer el judicial y, de acuerdo con este, se orienta la educación, que va a ser muy importante para constituir la identidad sexual.

En la pubertad, las gónadas, estimuladas por el bloque hipotálamo-hipófisis anterior, completan el desarrollo de los órganos genitales e inducen el de los caracteres sexuales secundarios. Los cambios que caracterizan a la pubertad afectan a las gónadas (aumento de tamaño de testículos y ovarios), al tejido mamario (telarquia), al vello axilar (axilarquia) y el púbico (pubarquia) y a la aparición de menstruación en la mujer (menarquia). El método más utilizado para la descripción de estos cambios es la escala de cambios físicos descrita por Tanner. En cada uno de los aspectos considerados (tamaño de las mamas en niñas, cambios genitales en niños, vello púbico en ambos sexos), se consideran cinco estadios: el estadio I corresponde a la fase prepuberal y el estadio V corresponde a la maduración

sexual completa.

Exploración

Los procedimientos adecuados para el estudio de cada uno de los aspectos parciales del sexo son los siguientes:

- **Sexo cromosómico.** Se obtiene del cariotipo y de la cromatina sexual, pruebas estudiadas en el capítulo 7.
- **Sexo gonadal.** La exploración física permite comprobar la presencia de testículos en el escroto y la ecografía permite valorar la presencia de ovarios. Los estudios funcionales (v. cap. 60) sirven para estudiar la producción de hormonas sexuales. En ocasiones, es preciso el estudio histológico de las gónadas de cara a la asignación del sexo.
- **Sexo anatómico.** Se establece mediante la inspección y la palpación de los órganos genitales y las peculiaridades de los caracteres sexuales secundarios. Las técnicas de diagnóstico por la imagen (p. ej., ecografía) y la laparoscopia son ayudas valiosas para identificar los genitales internos.

Síndromes

Los trastornos de la diferenciación del sexo pueden surgir en las tres etapas en las que se establecen el sexo cromosómico, el gonadal y el anatómico; con frecuencia, el resultado es una discordancia entre estos tres aspectos parciales del sexo.

Alteraciones de la diferenciación del sexo cromosómico

Puesto que el sexo cromosómico dirige al gonadal y este al anatómico, es lógico que los trastornos del primero afecten a los otros dos. Los más habituales y característicos son los siguientes.

Síndrome de Turner (disgenesia gonadal)

Son personas cuya fórmula cromosómica es XO, es decir, solo tienen un cromosoma X.

Mecanismos y causas

La alteración cromosómica deriva de una anormalidad de la meiosis en los progenitores, en virtud de la cual uno de los gametos no aporta cromosoma sexual al nuevo ser, o de la pérdida de un cromosoma X o del Y al comienzo del desarrollo del óvulo fecundado.

Consecuencias y manifestaciones

Las consecuencias de la ausencia de un cromosoma X afectan a la diferenciación del sexo y a otras características fenotípicas (v. cap. 8).

El *sexo gonadal* no se desarrolla y solo aparecen estrías gonadales inmaduras, por lo que es indeterminado. Lógicamente no se sintetizan estrógenos, por lo que aparece un hipoestrogenismo primario (hipergonadotrópico). Los genitales internos son femeninos, aunque infantiles, y los caracteres sexuales secundarios están poco desarrollados, pero el *sexo anatómico* es femenino.

Síndrome de Klinefelter

En su forma más habitual se caracteriza por una fórmula cromosómica XXY y, en menor proporción, por mosaicismos XY/XXY.

Mecanismos y causas

En el caso más común (XXY) se debe principalmente a un trastorno de la disyunción durante la meiosis y al aporte al nuevo ser de un cromosoma X supernumerario por uno de los gametos.

Consecuencias y manifestaciones

Como en el síndrome de Turner, la carga genética extra de un cromosoma X da lugar a alteraciones de la diferenciación del sexo y a otras alteraciones fenotípicas (v. cap. 8).

El *sexo gonadal* es masculino, ya que la presencia del cromosoma Y diferencia al tejido bifuncional hacia el testículo. Sin embargo, la presencia de un cromosoma X extra altera su función y afecta principalmente a la espermatogénesis (túbulos seminíferos hialinizados) y, en menor medida, aunque de forma constante, a la producción de andrógenos. Como consecuencia, son individuos estériles, con un tamaño testicular disminuido y con hipogonadismo primario. Los *genitales* son *masculinos*, ya que el testículo es capaz de dirigir su diferenciación, y también son masculinos los caracteres sexuales secundarios, *aunque su desarrollo es insuficiente* (menor longitud del pene, disminución de vello axilar y púbico, disposición ginecoide de la grasa corporal). Debido al desequilibrio entre estrógenos y andrógenos, es muy frecuente la ginecomastia.

Hermafroditismo verdadero

Son individuos en los que existe un ovario y un testículo o una o más gónadas con aspecto histológico mixto *(ovoteste).*

Mecanismos y causas

En la mayor parte de los casos la fórmula gonosómica es XX, más rara vez XY, y los restantes mosaicismos son XX/XY o XX/XXY, es decir, coexistencia de una línea celular femenina y otra masculina (o al menos con un cromosoma Y).

En la forma más frecuente (XX) se atribuye la doble diferenciación gonadal a translocaciones de la región SRY al cromosoma X o a alteraciones de los genes efectores del SRY.

Consecuencias y manifestaciones

El sexo gonadal es doble, que es lo que significa hermafroditismo, ya que hay tejidos testicular y ovárico separados (en un lado testículo y en el otro ovario) o juntos (ovoteste).

Los genitales internos generalmente son los que corresponden a la gónada próxima, y el sexo anatómico es indefinido, ya que es posible comprobar caracteres sexuales primarios y secundarios propios de los dos sexos. El estudio hormonal no da resultados característicos.

Alteraciones de la diferenciación del sexo gonadal

En estos casos el sexo cromosómico es normal, pero se altera la formación de las gónadas. Los ejemplos más característicos son los siguientes.

Anorquia

Es una situación en la que el sexo cromosómico es XY, pero no se produce el desarrollo normal del testículo.

Mecanismos y causas

Se desconoce el mecanismo exacto de producción, aunque los hallazgos gonadales y anatómicos indican que tiene lugar una diferenciación inicial del testículo suficiente para inhibir el desarrollo de los conductos de Müller, aunque posteriormente se produce una regresión testicular.

Consecuencias y manifestaciones

El *sexo cromosómico* es XY, como corresponde a un hombre. El *sexo gonadal* es indeterminado, sin que aparezcan testículos ni ovarios. Los genitales internos alcanzan un desarrollo variable dependiendo del momento exacto en el que se produjo la regresión testicular. También los genitales externos alcanzan un grado de desarrollo variable, atendiendo al momento en el que se produjo la involución testicular, y oscilan desde masculinos hasta femeninos, con toda la gama intermedia. Estos individuos son estériles y los niveles de testosterona siempre están disminuidos con respecto a los hombres normales. La presencia de testosterona en estas circunstancias deriva de los andrógenos suprarrenales o de restos de testículo que no son identificables.

Disgenesia gonadal pura

Corresponde a sujetos con una dotación cromosómica XX o XY, pero en los que no se desarrolla gónada alguna.

Mecanismos y causas

Se desconoce el mecanismo exacto de producción, aunque debe ser muy inicial, ya que las estrías gonadales no se desarrollan hacia tejido bifuncional.

Consecuencias y manifestaciones

El *sexo cromosómico* es XX o XY. En lo que respecta al *sexo gonadal,* es indiferenciado y solo aparecen restos embrionarios. El *sexo anatómico* es femenino, aunque con un desarrollo insuficiente. Existen, lógicamente, esterilidad e hipogonadismo primario. Las características son, por lo tanto, similares a las del síndrome de Turner (disgenesia gonadal), pero no existen las alteraciones fenotípicas de este (p. ej., la talla es normal) y no existe monosomía.

Alteraciones de la diferenciación del sexo anatómico

En este caso, la diferenciación de los sexos cromosómico y gonadal discurre normalmente, existiendo alteraciones en el sexo anatómico correspondiente. En la práctica es sinónimo de «seudohermafroditismo», en el que no coinciden los sexos cromosómico y gonadal, por una parte, y el anatómico, por otra.

Seudohermafroditismo masculino

Se trata de hombres XY en los que aparecen testículos, pero en los que no tiene lugar la virilización fisiológica.

Mecanismos y causas

Los dos mecanismos principales son la disminución de la síntesis de andrógenos y la resistencia al efecto de estas hormonas.

La *disminución de la producción de andrógenos* puede ser congénita (defectos enzimáticos de la biosíntesis esteroidea, característicos de los síndromes adrenogenitales; v. cap. 59) o adquirida (empleo de inhibidores de la síntesis de andrógenos en el embarazo materno).

La *resistencia al efecto de los andrógenos* aparece en dos tipos de circunstancias: la deficiencia de 5α-reductasa de tipo 2, en la que no tiene lugar la conversión de testosterona en DHT, y los defectos congénitos de los receptores androgénicos.

Consecuencias y manifestaciones

En estas circunstancias, los sexos cromosómico y gonadal son normales y se forman los testículos. Sin embargo, el desarrollo del resto del aparato genital masculino es insuficiente debido a que la producción de testosterona está disminuida o es ineficaz.

Cabe señalar que en la deficiencia de 5α-reductasa de tipo 2, los órganos genitales internos (epidídimo, conducto deferente, vesículas seminales) se desarrollan de manera adecuada (ya que dependen de la presencia de testosterona); no así los genitales externos, que dependen de DHT.

En todos los casos se altera el desarrollo de los genitales externos, cuyo grado de afectación es variable.

Seudohermafroditismo femenino

Se trata de mujeres XX en las que aparecen ovarios, pero en las que los órganos sexuales aparecen virilizados debido al exceso de andrógenos durante la vida fetal.

Mecanismos y causas

El origen de los andrógenos responsables de la virilización de los caracteres fenotípicos puede ser triple: *a)* administración exógena de fármacos con acción androgénica; *b)* neoplasias ováricas o suprarrenales productoras de andrógenos, y *c)* síntesis excesiva de andrógenos por la corteza suprarrenal en algunos defectos enzimáticos responsables del síndrome adrenogenital.

Consecuencias y manifestaciones

Por definición, los sexos cromosómico y gonadal son normales y femeninos, mientras que los genitales internos y externos presentan un grado variable de virilización, dependiendo del momento en el que actúen los andrógenos y de la persistencia de su acción.

Crecimiento

Recuerdo fisiológico

El crecimiento es el proceso por el cual, partiendo de una célula inicial (el cigoto), se alcanza la plenitud biológica propia de un adulto normal. El proceso del crecimiento es complejo e incluye múltiples factores, muchos de los cuales hemos estudiado en otros capítulos (p. ej., los factores hematopoyéticos, el epidérmico [EGF], el de los fibroblastos [FGF], el de las células endoteliales [ECGF], el nervioso [NGF] y el derivado de las plaquetas [PDGF]). Sin embargo, en este capítulo únicamente nos centraremos en el crecimiento global, que incluye principalmente el peso y la altura de la persona.

El estudio del proceso de crecimiento en los seres humanos ha permitido identificar tres períodos diferentes en los que tiene lugar: prenatal, posnatal y pubertad (fig. 61-5).

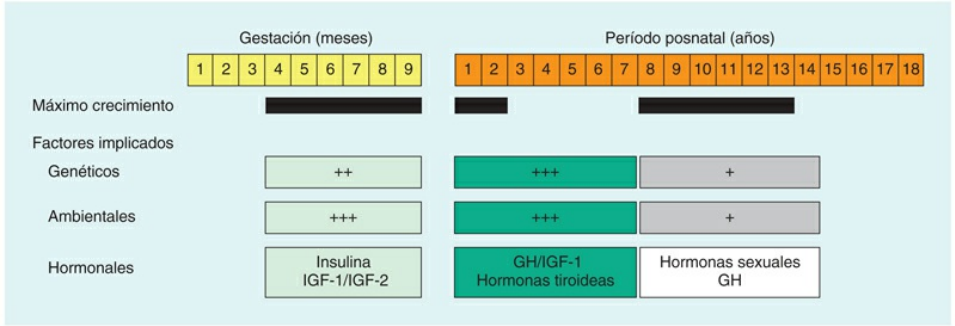


FIGURA 61-5 Fases y factores relacionados con el crecimiento.

El *crecimiento fetal* depende de tres tipos de factores: genéticos, ambientales y hormonales. Los *factores genéticos* (p. ej., raza, complexión materna) influyen en este período, aunque menos que en fases posteriores. Entre los *factores ambientales* se encuentran la nutrición, el hábito tabáquico o la presencia de infecciones de la madre durante el embarazo. Finalmente, dentro de los factores hormonales, los esenciales en esta fase son la insulina (v. cap. 63) y las somatomedinas (IGF-1 e IGF-2) (v. cap. 57). Aunque no influyen directamente sobre el crecimiento global, otras hormonas modulan aspectos específicos (p. ej., la testosterona sobre el desarrollo sexual, las hormonas tiroideas sobre el desarrollo del sistema nervioso central y los glucocorticoides sobre la maduración del surfactante pulmonar). El crecimiento durante el segundo trimestre del embarazo es de aproximadamente 2,5 cm por semana.

El crecimiento durante el *período posnatal* tiene dos fases diferentes: una fase de crecimiento acelerado hasta los 2 años y un crecimiento más lento hasta la

pubertad. En este período también influyen los tres grupos de factores mencionados. Los *factores genéticos* hacen que la altura de los niños alcance la media de la de sus padres. Los *factores ambientales* (nutrición, funcionamiento normal de los diferentes sistemas y emocional) contribuyen al desarrollo en esta fase. En lo que respecta a los *factores hormonales,* son esenciales en este período la producción de GH y su actuación a través de somatomedinas y la producción de hormonas tiroideas.

Durante la *pubertad* se produce una aceleración del crecimiento debido al incremento en la amplitud de pulsos de la GH y a la producción de hormonas sexuales por las gónadas. Ambos tipos de hormonas actúan de forma coordinada, ya que los esteroides sexuales aumentan la producción de GH. Tanto andrógenos como estrógenos desempeñan funciones esenciales en este período en ambos sexos. Así, en hombres con defectos genéticos de la aromatasa el crecimiento lineal es mayor, pero aparece osteoporosis, mientras que en las mujeres la producción de andrógenos es necesaria para el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios y de la conducta sexual. La aceleración del crecimiento se inicia antes en la mujer, aunque dura menos, por lo que la altura final suele ser mayor en el hombre.

Exploración

Los principales datos para evaluar el crecimiento global son diferentes en cada una de las fases mencionadas previamente.

Período prenatal

Se basan en las medidas obtenidas mediante ecografía fetal.

Período posnatal

Las pruebas más empleadas son la medida a intervalos regulares del peso, la talla y el diámetro cefálico (en los primeros 2 años) y su comparación con los valores normales para la edad, el sexo y el entorno. Así, es importante valorar tanto el percentil en el que se encuentra el niño como la velocidad de crecimiento (v. fig. e61-2) y evaluar la altura prevista atendiendo a la altura de los progenitores (v. fig. e61-3). Otro aspecto que ayuda en la evaluación del crecimiento es el estudio de la edad ósea, que se realiza a través de una radiografía de manos al comparar los núcleos de osificación con los patrones de normalidad. Finalmente, es importante en la evaluación del mecanismo causal distinguir si el crecimiento es proporcionado o no y si existen otras alteraciones asociadas.

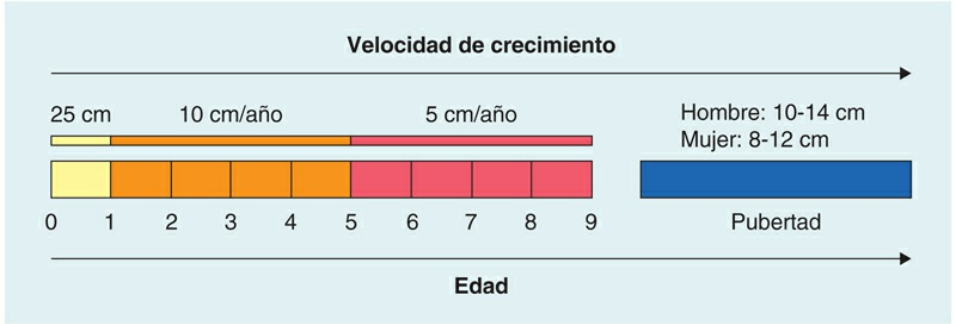


FIGURA E61-2 Velocidad de crecimiento normal.

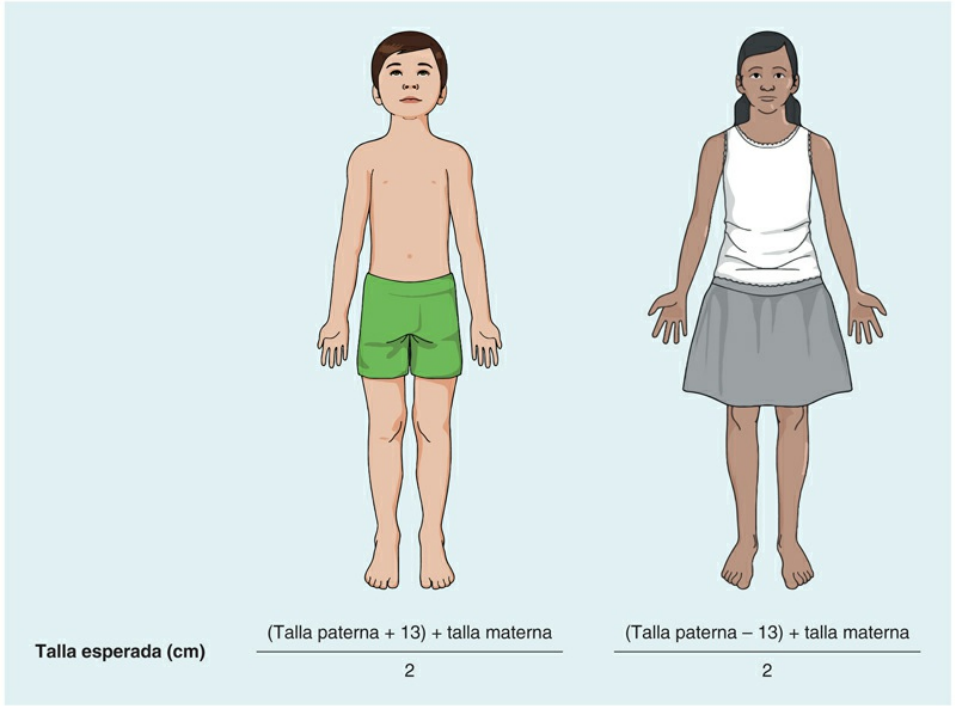


FIGURA E61-3 Talla esperada.

En presencia de alteraciones de crecimiento, tiene interés la medida de hormonas (GH, hormonas tiroideas, glucocorticoides y gonadotrofinas) y de somatomedinas.

Período puberal

Incluye la evaluación de los caracteres sexuales secundarios empleando las escalas de Tanner.

Síndromes

De forma esquemática, las alteraciones del proceso de crecimiento pueden ser por defecto (hipocrecimiento o crecimiento insuficiente) o por exceso.

Además, pueden afectar a cualquiera de los momentos indicados.

Hipocrecimiento

Crecimiento prenatal insuficiente

Mecanismos y causas

Teniendo en cuenta los factores responsables del crecimiento durante esta fase, pueden corresponder a:

- **Alteración de factores genéticos.** Como la talla baja familiar o algunas alteraciones cromosómicas.
- **Alteración de factores ambientales.** Como sucede en las madres fumadoras o si existen malnutrición o infecciones durante el embarazo.
- **Alteración de factores hormonales.** Como sucede en la agenesia pancreática (fallo de producción de insulina) o en síndromes genéticos en los que existen anomalías del receptor insulínico (síndrome de Donohue).

Consecuencias

El peso y la altura del recién nacido se encuentran por debajo de dos desviaciones típicas de los valores normales para el sexo y la raza. La evolución del crecimiento posterior dependerá del mecanismo responsable.

Crecimiento infantil insuficiente

Mecanismos y causas

En esta fase, la disminución del crecimiento también puede deberse a múltiples mecanismos.

Alteración de factores genéticos

Puede corresponder a una talla baja familiar, un retraso constitucional del crecimiento o a diversos síndromes genéticos (p. ej., síndrome de Down, síndrome de Turner).

En la talla baja familiar, los niños tienen una talla por debajo del tercer percentil, aunque es la normal para la talla familiar. El retraso constitucional del crecimiento implica un desarrollo tardío del mismo, aunque la talla final alcanzada es normal.

Alteración de factores ambientales

Constituye un grupo muy frecuente de causas de hipocrecimiento. Se

incluyen en este apartado las alteraciones de la nutrición, las enfermedades crónicas (que al limitar el aporte de oxígeno y otros nutrientes dificultan el desarrollo normal) y las alteraciones psicológicas (rechazo emocional o abuso físico o psicológico).

En la malnutrición, principalmente por bajo aporte de proteínas, además de la disminución de nutrientes, se altera la liberación de somatomedinas. La interpretación teleológica de que la síntesis de somatomedinas sea insuficiente en la malnutrición puede ser evitar el consumo de proteínas para crecer, a lo que también contribuye la elevación de la GH, a través de sus efectos metabólicos directos (hiperglucemia y lipólisis).

Alteración de factores hormonales

Afectan principalmente a cuatro sistemas: GH y somatomedinas, hormonas tiroideas, insulina y glucocorticoides (fig. 61-6).

- Las *alteraciones del sistema GH-somatomedinas* ya han sido mencionadas en el capítulo 57 y pueden afectar a la producción de GH (enanismo hipofisario), a la respuesta hepática a la GH por deficiencia del receptor (enanismo de Laron), a la producción de IGF-1 (como manifestación de insuficiencia hepatocelular, en la malnutrición o como defecto específico —pigmeos—), y, finalmente, pueden deberse a defectos postranscripcionales tras la unión GH-receptor (defectos del factor STAT5B).
- El *hipotiroidismo* infantil es una causa importante de hipocrecimiento (v. cap. 58).
- En la *diabetes infantil* mal controlada, la deficiencia de insulina puede llevar al hipocrecimiento porque la insulina actúa como somatomedina.
- El *exceso de glucocorticoides* se asocia a hipocrecimiento debido al incremento del catabolismo proteico y otras acciones de los mismos (v. cap. 59).

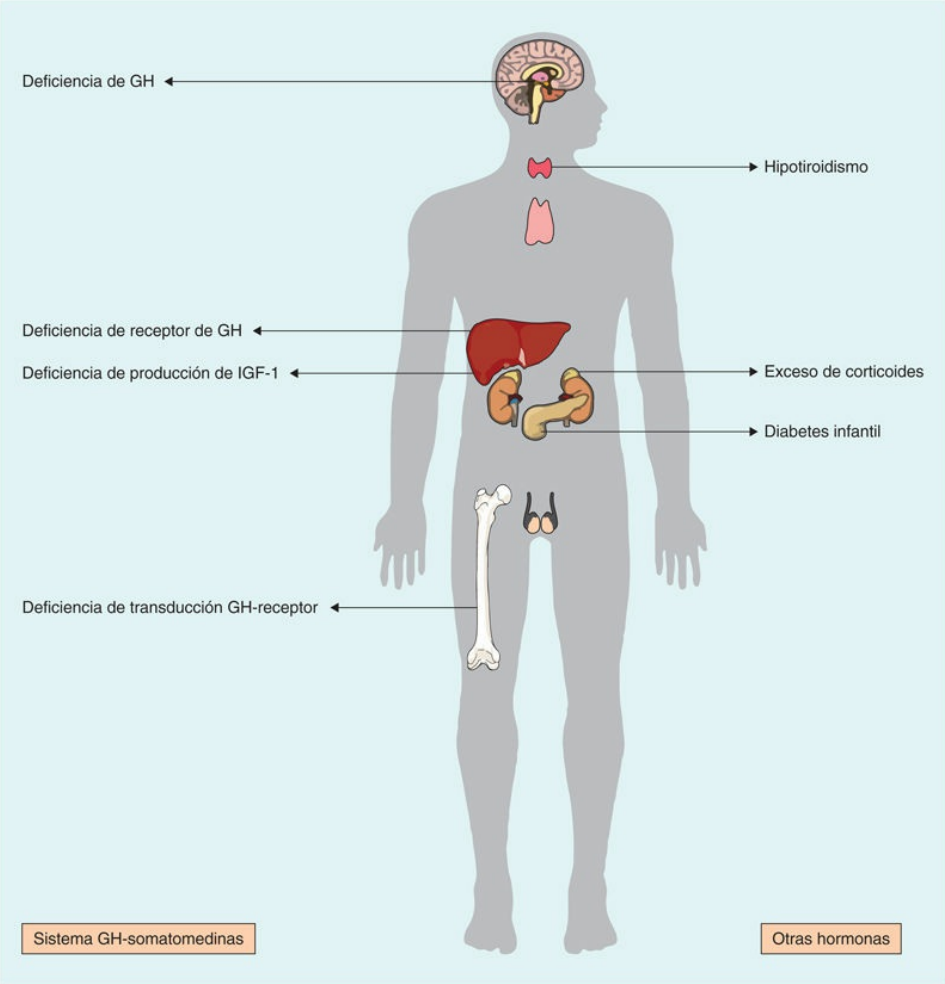


FIGURA 61-6 Causas hormonales de talla baja.

Consecuencias y manifestaciones

El único dato constante es la disminución de la talla. Las características del hipocrecimiento presentan algunas peculiaridades dependiendo del mecanismo causal. Así, en el enanismo hipofisario el hipocrecimiento es armónico, mientras que en el hipotiroideo afecta predominantemente a las extremidades. Por otro lado, en el hipocrecimiento asociado a malnutrición inicialmente existe una disminución de peso, posteriormente de talla, y finalmente está afectado el diámetro cefálico. Sin embargo, en el hipocrecimiento del síndrome de Cushing, el dato característico es el aumento de peso con disminución de la estatura.

Crecimiento puberal insuficiente

Aparece en la hiperproducción de esteroides sexuales (v. caps. 58 y 59). En estos esteroides, aunque inicialmente se acelera el crecimiento, la precoz fusión de las epífisis lleva a un desarrollo final inadecuado.

Crecimiento excesivo

Crecimiento prenatal excesivo

Aparece de forma característica en los hijos de madres diabéticas, en los que la hiperglucemia materna ocasiona un hiperinsulinismo en el feto y, por lo tanto, un incremento en el crecimiento.

Crecimiento infantil excesivo

De forma similar al hipocrecimiento, la talla alta puede corresponder a talla alta familiar o a un aceleramiento constitucional del crecimiento. Las causas patológicas son de dos tipos: genéticas y hormonales. Dentro de las causas genéticas se distinguen cuatro tipos: *a)* alteración de genes que inhiben el crecimiento (p. ej., síndrome de Sotos); *b)* aumento de copias de genes que promueven el crecimiento (p. ej., SHOX); *c)* alteración de los receptores estrogénicos o deficiencias de aromatasa, que aumentan la concentración de estrógenos, y *d)* mutaciones que incrementan la actividad de genes promotores del crecimiento (p. ej., receptor del péptido natriurético de tipo B). Las principales alteraciones hormonales que promueven el crecimiento son: el aumento de GH (gigantismo) (v. cap. 57), los hipogonadismos y el hipertiroidismo.

Crecimiento puberal excesivo

Tiene lugar de forma característica en el síndrome de Klinefelter, en el que la ausencia de hormonas sexuales retrasa la fusión de las epífisis.

Autoevaluación

Preguntas

1. La presencia de testículo u ovario determina el sexo:
    a) Cromosómico
    b) Gonadal
    c) Fenotípico
    d) Cualquiera de los anteriores
    e) Ninguno de los anteriores
2. El gen *WT-1 (Wilms tumor related-1)* interviene en:
    a) Formación de una gónada bipotencial
    b) Desarrollo del testículo
    c) Mantenimiento de la función testicular
    d) Todos los anteriores
    e) Ninguno de los anteriores
3. En la escala de Tanner para la descripción de los cambios asociados a la pubertad, no se incluye:
    a) Tamaño de las mamas en niñas
    b) Cambios genitales en niñas
    c) Cambios genitales en niños

d) Vello púbico en niñas
e) Vello púbico en niños

4. ¿En qué grupo incluiría el seudohermafroditismo masculino?
   a) Alteración del sexo cromosómico
   b) Alteración del sexo gonadal
   c) Alteración del sexo anatómico
   d) Modificación de la identidad de género
   e) Modificación de la orientación sexual
5. La deficiencia de 5α-reductasa de tipo 2 causa:
   a) Anorquia
   b) Disgenesia gonadal pura
   c) Hermafroditismo verdadero
   d) Seudohermafroditismo masculino
   e) Seudohermafroditismo femenino
6. ¿Cuál de las siguientes hormonas es esencial en el desarrollo neurológico durante el crecimiento fetal?
   a) Glucocorticoides
   b) GH
   c) Hormonas tiroideas
   d) Testosterona
   e) Estrógenos
7. ¿Cuál es la talla esperable (cm) en una mujer cuyo padre mide 180 cm y cuya madre mide 170 cm?
   a) 180
   b) 175
   c) 170
   d) 168
   e) Ninguna de las anteriores
8. No es una causa hormonal de hipocrecimiento:
   a) Deficiencia del sistema GH/somatomedinas
   b) Deficiencia de hormonas tiroideas
   c) Deficiencia de glucocorticoides
   d) Deficiencia de insulina
   e) Ninguna de las anteriores
9. ¿Qué sistema hormonal está alterado en el síndrome de Laron?
   a) Glucocorticoides
   b) Hormonas tiroideas
   c) Insulina
   d) GH/somatomedinas
   e) Ninguno de los anteriores
10. La deficiencia del gen SHOX ocasiona:
   a) Hipocrecimiento
   b) Crecimiento excesivo
   c) Pubertad precoz
   d) Seudopubertad precoz

e) Depende de cada individuo

Respuestas

1. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: el concepto global de sexo, masculino o femenino, es complejo, ya que los componentes implicados son diversos. Los principales elementos son: 1) el sexo cromosómico o genético, definido por la presencia de gonosomas, XY en el hombre y XX en la mujer; 2) el sexo gonadal, que depende de la presencia de testículos u ovarios, y 3) el sexo anatómico o fenotípico, que se deduce de los caracteres sexuales, primarios y secundarios.

2. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: los mecanismos que regulan el desarrollo de las gónadas dependen de la actuación de múltiples genes específicos, de los cuales solo señalaremos los más importantes. La primera fase consiste en la formación de una gónada bipotencial, siendo uno de los genes implicados *WT-1 (Wilms tumor related-1).*

3. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: en la pubertad, las gónadas, estimuladas por el bloque hipotálamo-hipófisis anterior, completan el desarrollo de los órganos genitales e inducen el de los caracteres sexuales secundarios. Los cambios que caracterizan a la pubertad afectan a las gónadas (aumento de tamaño de testículos y ovarios), al tejido mamario (telarquia), al vello axilar y púbico (pubarquia) y a la aparición de menstruación en la mujer (menarquia). El método más utilizado para la descripción de estos cambios es la escala de cambios físicos descrita por Tanner. En cada uno de los aspectos considerados (tamaño de las mamas en niñas, cambios genitales en niños, vello púbico en ambos sexos), se consideran cinco estadios: el estadio I corresponde a la fase prepuberal y el estadio V corresponde a la maduración sexual completa.

4. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: el seudohermafroditismo masculino aparece en hombres XY en los que aparecen testículos, pero en los que no tiene lugar la virilización fisiológica.

5. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: los dos mecanismos principales son la disminución de la síntesis de andrógenos y la resistencia al efecto de estas hormonas. La resistencia al efecto de los andrógenos aparece en dos tipos de circunstancias: la deficiencia de 5α-reductasa de tipo 2, en la que no tiene lugar la conversión de testosterona en DHT, y los defectos congénitos de los receptores androgénicos.

6. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: aunque no influyen directamente sobre el crecimiento global, otras hormonas modulan aspectos específicos (p. ej., la testosterona sobre el desarrollo sexual, las hormonas tiroideas sobre el desarrollo del sistema nervioso central y los glucocorticoides sobre la maduración del surfactante pulmonar).

7. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: la talla prevista en una mujer es igual a la suma de la talla paterna y la materna menos 13 dividido por dos.

8. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: las alteraciones de factores hormonales afectan principalmente a cuatro sistemas: defecto de GH y somatomedinas, defecto de hormonas tiroideas, defecto de insulina y exceso de glucocorticoides.

9. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: las alteraciones del sistema GH-somatomedinas pueden afectar a la producción de GH (enanismo hipofisario), a la respuesta hepática a la GH por deficiencia del receptor (enanismo de Laron), a la producción de IGF-1 (como manifestación de insuficiencia hepatocelular, en la malnutrición o como defecto específico —pigmeos—), y, finalmente, pueden deberse a defectos postranscripcionales tras la unión GH-receptor (defectos del factor *stat 5b*).

10. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: dentro de las causas genéticas se distinguen cuatro tipos: 1) alteración de genes que inhiben el crecimiento (p. ej., síndrome de Sotos); 2) aumento de copias de genes que promueven el crecimiento (p. ej., SHOX); 3) alteración de los receptores estrogénicos o deficiencias de aromatasa, que aumentan la concentración de estrógenos, y 4) mutaciones

que incrementan la actividad de genes promotores del crecimiento (p. ej., receptor del péptido natriurético de tipo B).

CAPÍTULO 62

Fisiopatología de la glándula paratiroides y del metabolismo del calcio, el fósforo y el magnesio

En este capítulo final del sistema endocrino estudiaremos la fisiopatología de las glándulas paratiroides. Teniendo en cuenta que la hormona producida por esta glándula (paratiroidea o parathormona [PTH]) desempeña un papel importante en el metabolismo de los cationes divalentes (calcio y magnesio) y del fosfato, también se incluirá la fisiopatología de los mismos.

Fisiopatología de la glándula paratiroides

Recuerdo anatómico y fisiológico

La mayoría de los individuos tienen cuatro glándulas paratiroides, del tamaño de un guisante, situadas en la cara posterior del tiroides (fig. 62-1). Estas glándulas derivan de la tercera y cuarta bolsas branquiales. El aporte sanguíneo es el derivado de las arterias tiroideas y el drenaje venoso se efectúa por los vasos del cuello. Desde un punto de vista estructural, están formadas por tres tipos celulares: *células principales*, productoras de PTH; *células claras*, derivadas de las anteriores, ricas en glucógeno, y *células oxifílicas*, de función desconocida, que aparecen en la pubertad y cuyo número aumenta con la edad (v. fig. 62-1). La reserva funcional de este sistema es grande, de tal forma que puede mantenerse una homeostasia del metabolismo fosfocálcico normal solo con la mitad de una de las cuatro glándulas paratiroides.

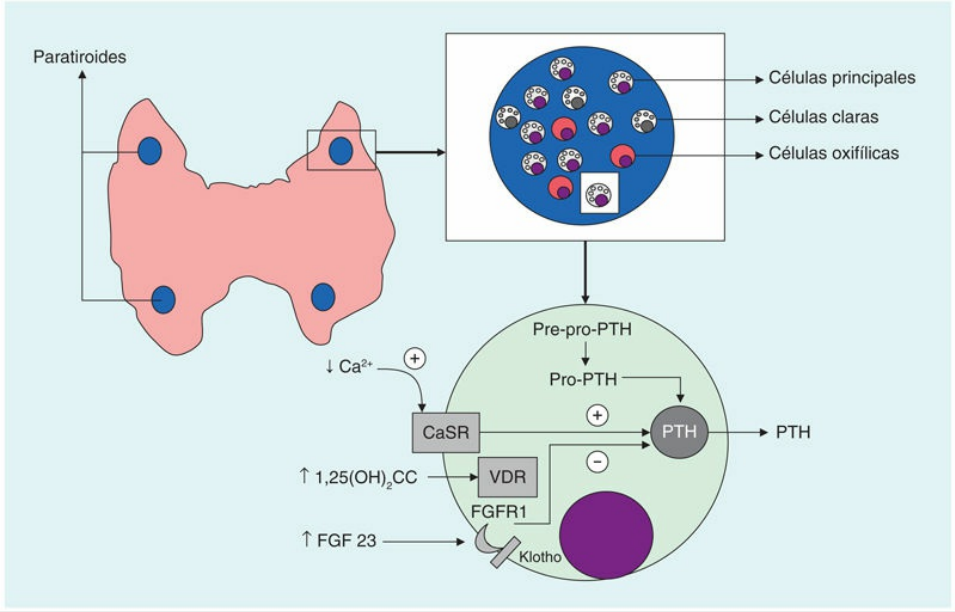


FIGURA 62-1 Recuerdo estructural de las glándulas paratiroides.

La principal función de la glándula paratiroides es la producción y secreción de PTH (v. fig. 62-1). Inicialmente se sintetiza una molécula precursora (pre-pro-PTH), que es rápidamente fragmentada a pro-PTH. En el aparato de Golgi se produce la eliminación de la secuencia «pro», y la molécula biológicamente activa (PTH) se almacena en vesículas de secreción. La PTH es un polipéptido de 84 aminoácidos, de los que solo son precisos para el desarrollo de la actividad hormonal los 34 de la región aminoterminal.

La liberación de PTH depende principalmente de la concentración de calcio

iónico en el plasma y, en menor medida, de la concentración de magnesio. La hipocalcemia estimula la liberación de PTH, mientras que la hipercalcemia la inhibe. Los cambios del calcio son detectados por una proteína de membrana específica (*calcium sensor receptor* [CaSR]) que pertenece a la superfamilia de las proteínas G. Las variaciones de la magnesemia siguen el mismo patrón, aunque la hipomagnesemia extrema puede inhibir, en vez de estimular, la liberación de PTH. La vitamina D activada (1,25-dihidroxicolecalciferol [1,25$(OH)_2$CC]) inhibe la secreción de PTH por su unión al receptor específico. Finalmente, el FGF 23 *(fibroblast growth factor 23)* producido por los osteoblastos inhibe la liberación de PTH por su unión al receptor (FGFR) y al correceptor Klotho. El aumento de fosfato estimula la liberación de PTH de forma indirecta al disminuir los niveles de calcio.

La liberación de PTH presenta tres patrones diferentes: secreción continua (el más habitual), ritmo circadiano y liberación estocástica. La vida media de esta hormona es muy breve (10 min) y es degradada en los tejidos periféricos (hígado y riñón) a varios tipos de fragmentos: aminoterminal, que conserva la actividad hormonal; carboxiterminal, que es inactivo, y un fragmento largo en el que faltan los seis primeros aminoácidos. La persistencia en sangre circulante es mayor para el fragmento carboxiterminal.

Las acciones de la PTH se ejercen a través de la unión a receptores específicos (PTHR de tipo 1), localizados principalmente en osteoblastos y túbulos renales (fig. 62-2). La unión de PTH al PTHR de tipo 1 activa una proteína G estimuladora (G_s), compuesta por tres subunidades (α, β, γ). La subunidad α ($G_s\alpha$) desencadena en la célula diana un aumento de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc).

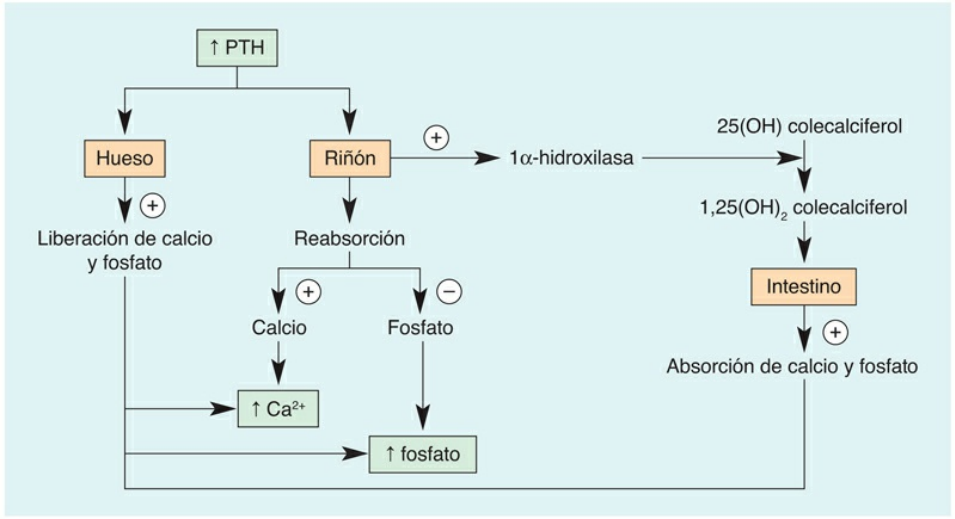


FIGURA 62-2 Efectos metabólicos de la PTH.

Los efectos sobre el *hueso* se ejercen inicialmente sobre los osteoblastos que liberan citocinas activadoras de los osteoclastos y modifican el sistema OPG/RANK (v. cap. 81). El efecto neto es la liberación de calcio y fosfato

hacia la sangre. Las acciones de la PTH sobre los *túbulos renales* son de dos tipos: modificación de la reabsorción de iones y activación enzimática; de este modo, esta hormona estimula la reabsorción de calcio y magnesio, mientras que disminuye la reabsorción de fosfato y bicarbonato. Por otro lado, la PTH estimula la enzima 1α-hidroxilasa, de tal forma que se produce la síntesis de $1,25(OH)_2CC$ a partir de 25(OH)CC. El $1,25(OH)_2CC$ actúa principalmente sobre el intestino, aumentando la absorción de calcio y de fósforo.

Por ello, la suma de las acciones directas (óseas y renales) e indirectas (intestinales) de la PTH conduce a una elevación de la calcemia.

Es importante señalar en este punto la existencia de una molécula relacionada con la PTH *(PTH-related protein),* producida por múltiples tejidos en los que actúa de forma local (a diferencia de la PTH, que ejerce efectos sistémicos). Entre sus acciones fisiológicas se incluyen: *a)* la actuación sobre el *cartílago de crecimiento,* promoviendo su desarrollo y evitando la mineralización posterior; *b)* la estimulación del desarrollo de las *mamas* y su participación en la lactancia; *c)* el desarrollo de los *dientes,* de la *epidermis* y de los *folículos pilosos,* y *d)* el control del *aporte de calcio al feto* a través de la placenta. Esta *PTH-related protein,* cuando se encuentra en concentraciones elevadas, actúa sobre el hueso y el riñón ejerciendo efectos similares a los de la PTH.

Exploración

Las glándulas paratiroides no son accesibles a la exploración física, por lo que su estructura y su función solo pueden evaluarse por métodos complementarios: estudios funcionales y estudios de imagen.

Exploración funcional

La evaluación funcional de las glándulas paratiroides puede realizarse por métodos indirectos (medida de calcemia, fosfatemia, magnesemia, equilibrio ácido-base, calciuria y fosfaturia), que estudiaremos más adelante, o por pruebas directas (determinación de PTH en plasma y respuesta a la inyección de PTH).

La *determinación de PTH en plasma* se realiza en la actualidad mediante radioinmunoanálisis (RIA) empleando un conjunto de anticuerpos dirigidos tanto frente a la porción aminoterminal como frente a la carboxiterminal. Por ello, estos estudios miden «PTH intacta» y no fragmentos de la hormona. En los estudios previos solo se empleaban anticuerpos frente a la porción carboxiterminal, por lo que en presencia de insuficiencia renal se encontraban valores «falsamente» elevados al estar alterada la excreción de este catabolito. Los valores normales de PTH dependen principalmente de la concentración de calcio, por lo que deben interpretarse de forma conjunta (fig. 62-3).

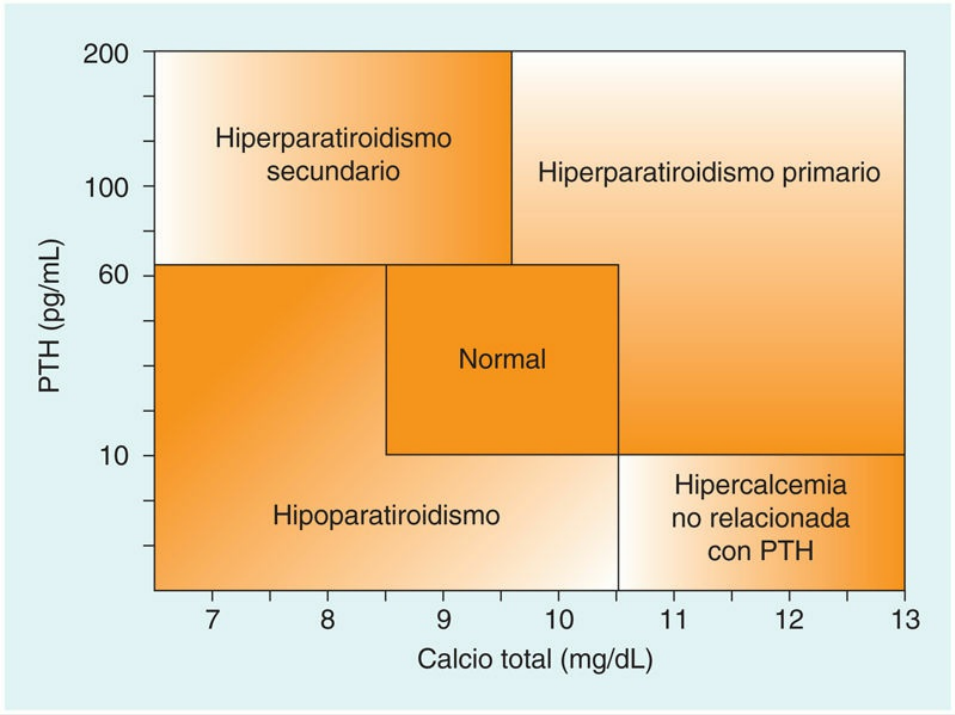


FIGURA 62-3 Valores normales de PTH en relación con el calcio plasmático.

La *medida de la respuesta de los órganos diana* (en particular, el riñón) a la PTH se explora mediante la prueba de Ellsworth-Howard. Esta prueba consiste en administrar una cantidad conocida de PTH y medir la cantidad de AMPc nefrogénico. Para ello, se evalúan la filtración glomerular, la cantidad de AMPc en plasma y la cantidad de AMPc en orina. El AMPc nefrogénico, que depende del efecto de la PTH sobre las células tubulares, se calcula por la diferencia entre el AMPc total y el AMPc filtrado. Una prueba de Ellsworth-Howard normal indica la normalidad de la respuesta tubular a la PTH.

Estudios de imagen

Como en todos los órganos internos, la ecografía y la tomografía computarizada (TC) aportan información interesante en la evaluación de las características anatómicas de las glándulas paratiroides. Los estudios de medicina nuclear también son interesantes en el estudio de las enfermedades paratiroideas. Las dos técnicas más empleadas son la gammagrafía de sustracción con talio 201 (^{201}Tl) y tecnecio 99m (^{99m}Tc) y la gammagrafía con sestamibi (un radiofármaco con afinidad específica por el tejido paratiroideo, en concreto las células oxifílicas).

Síndromes

Los dos síndromes de alteración funcional de las glándulas paratiroides son el hipoparatiroidismo y el hiperparatiroidismo.

Hipoparatiroidismo

El concepto de hipoparatiroidismo indica una disminución de la producción de PTH por las glándulas paratiroides.

Aunque en cualquier situación de hipercalcemia de origen extraparatiroideo se produce una disminución fisiológica de la producción de PTH, no condiciona manifestaciones clínicas, por lo que no será mencionada más adelante.

Mecanismos y causas

El hipoparatiroidismo primario depende de una disminución de la producción de PTH. Esta situación puede deberse a varios mecanismos diferentes:

- **Ausencia de glándulas paratiroides.** Tiene lugar tras la extirpación quirúrgica del tejido glandular en la cirugía de cuello por neoplasias de la zona. También se observa en una embriopatía característica (síndrome de DiGeorge) en la que se asocian otras anomalías de las estructuras derivadas de las bolsas branquiales (p. ej., timo, facies) (v. cap. 13).
- **Agresión glandular.** Puede ser por una alteración física (irradiación del cuello), metabólica (p. ej., hemocromatosis primaria o secundaria) o autoinmune (aislada o asociada a otras glándulas endocrinas; v. cap. 59).
- **Defectos aislados de la producción de PTH.** Puede deberse a formas genéticas o adquiridas. Una situación adquirida en la que tiene lugar este defecto es la hipomagnesemia intensa.
- **Fallo en la regulación de la producción de PTH.** Tiene lugar en una mutación activadora del sensor de calcio (CaR) en las células paratiroideas y renales, que responde a menores concentraciones de calcio. Esta situación se denomina hipocalcemia hipercalciúrica familiar.

Además del hipoparatiroidismo primario, se han demostrado alteraciones hereditarias en otros componentes de este sistema:

- **Alteraciones del receptor de tipo 1 de la PTH** (PHR de tipo 1). Las mutaciones pueden ser activadoras o inhibidoras y ocasionan alteraciones del desarrollo óseo.
- **Alteraciones de los sistemas de transducción de las señales.** Ocasionan los síndromes de seudohipoparatiroidismo, en los que la producción de PTH y los receptores tisulares son normales, pero se altera la transducción de las señales. Las dos formas principales son el seudohipoparatiroidismo de tipo I (en el que se altera la subunidad $G_s\alpha$

y, por lo tanto, no se genera AMPc) y el de tipo II (en el que se genera AMPc, pero no produce el efecto final —fosfaturia— de la activación del sistema). A su vez, el seudohipoparatiroidismo de tipo I se diferencia en dos tipos: Ia (en el que se asocian varios defectos como talla corta, braquidactilia, osificación ectópica, retraso mental, denominados osteodistrofia hereditaria de Albright) y Ib (sin este complejo sindrómico).

Consecuencias y manifestaciones

La deficiencia de PTH —o de su acción sobre los órganos diana— da lugar a varias alteraciones clínicas y biológicas.

Desde el punto de vista clínico, las principales manifestaciones clínicas son las derivadas de la hipocalcemia, que estudiaremos más adelante en este capítulo.

Teóricamente debería aumentar la densidad ósea por el fallo de la acción osteolítica de la PTH, pero los huesos son prácticamente normales, porque los osteoblastos se adaptan a la disminución de la actividad osteoclástica y se establece un equilibrio entre formación y reabsorción óseas.

En los exámenes complementarios aparece hipocalcemia por tres razones: la disminución de la liberación de calcio de los huesos, el descenso de la reabsorción de calcio en los túbulos renales y la menor absorción intestinal de este catión al disminuir la vitamina D activa. La calciuria está disminuida porque predomina la influencia de la reducción de calcio en el filtrado glomerular por la hipocalcemia sobre el fallo de la reabsorción tubular por el descenso de la PTH; de todas formas, la calciuria es más alta que en hipocalcemias semejantes de otro origen. La fosfatemia está elevada por estarlo la reabsorción tubular de fósforo, que es inhibida por la PTH y, lógicamente, la fosfaturia es baja.

Estas alteraciones aparecen también en las diferentes formas de seudohipoparatiroidismo, ya que, aunque exista PTH, no se producen sus efectos.

Exploración funcional

En el hipoparatiroidismo primario, como es lógico, la concentración de PTH está disminuida.

En las diferentes formas de seudohipoparatiroidismo, la PTH se encuentra elevada como consecuencia de la hipocalcemia. La prueba de Ellsworth-Howard permite distinguir entre el tipo I, en el que no aumentan el AMPc nefrogénico ni la fosfaturia al administrar PTH exógena, y el tipo II, en el que

aumenta el AMPc nefrogénico, pero no la fosfaturia. En la figura e62-1 se indican esquemáticamente las pruebas útiles ante una sospecha de hipoparatiroidismo.

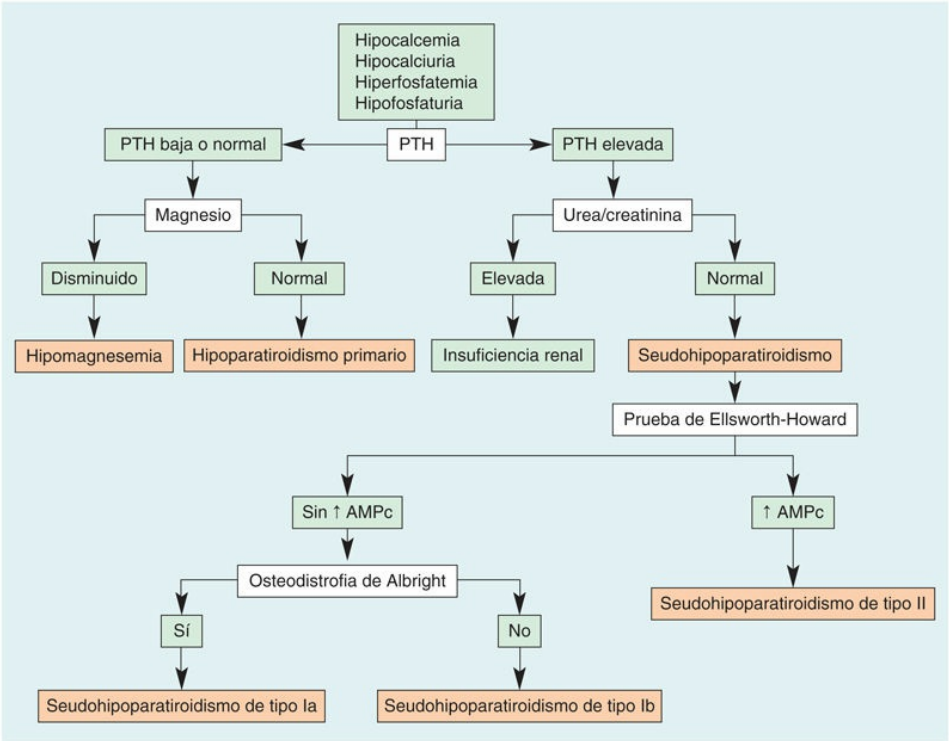


FIGURA E62-1 Pruebas útiles en la sospecha de hipoparatiroidismo.

Hiperparatiroidismo

Se denomina hiperparatiroidismo a todas las situaciones en las que existe un aumento en la concentración plasmática de PTH, con la excepción de los seudohipoparatiroidismos.

Mecanismos y causas

Existen cuatro mecanismos principales de hiperparatiroidismo:

1. **Hiperparatiroidismo primitivo.** Se debe a la hiperproducción de PTH, habitualmente por neoplasias aisladas de las glándulas paratiroides. La forma más frecuente corresponde a adenomas; la incidencia de carcinomas es menor.

En una pequeña proporción de casos, estos tumores aparecen asociados a los de otras células endocrinas y constituyen los síndromes de adenomatosis endocrina múltiple (*multiple endocrine neoplasia* [MEN]). Existen varios tipos de este síndrome: MEN-1 (en que está afectado un antioncogén que codifica la proteína menina), MEN-2 (por mutación activadora del protooncogén *c-*

ret) y MEN-4 (inhibidor de cinasa dependiente de ciclina del aminoácido 196).

2. **Hiperparatiroidismo secundario.** Constituye una situación frecuente, en la que la hiperproducción de PTH se debe al estímulo de la hipocalcemia (p. ej., en la malabsorción intestinal [v. cap. 38], la deficiencia de vitamina D [v. más adelante] o la insuficiencia renal crónica [v. cap. 49]).
3. **Hiperparatiroidismo terciario.** Es una situación peculiar en la que la persistencia del estímulo de un hiperparatiroidismo secundario lleva a una hiperfunción autónoma de las glándulas paratiroides. El rasgo peculiar del hiperparatiroidismo terciario es que la hiperfunción glandular persiste al eliminar el estímulo (p. ej., trasplante renal) y, en este momento, se comporta como un hiperparatiroidismo primario.
4. **Hiperparatiroidismo ectópico.** Es un síndrome paraneoplásico en el que la hiperproducción de PTH deriva de un tumor extraparatiroideo.

Consecuencias y manifestaciones

Únicamente consideraremos en este apartado los efectos de la hiperproducción inadecuada de PTH (hiperparatiroidismos primario, terciario y ectópico); por lo que, para el estudio de las formas secundarias, remitimos al lector a sus capítulos correspondientes.

Las manifestaciones clínicas del hiperparatiroidismo inadecuado dependen de varios mecanismos (fig. 62-4). En primer lugar, son consecuencia de la *hipercalcemia* mantenida durante un período de tiempo más o menos prolongado (v. más adelante). En segundo lugar, el exceso de PTH afecta al hueso y ocasiona dos tipos principales de lesiones: la *osteoporosis de recambio elevado* y la *osteítis fibrosa quística.* La manifestación más frecuente es la primera de ellas, debido a un incremento en la actividad osteoclástica al que sigue una reacción osteoblástica compensadora, aunque insuficiente. Otra forma menos habitual, aunque más característica, es la sustitución de hueso normal por tejido fibroso asociado a la aparición de focos de osteólisis ocupados por masas de osteoclastos, cambios que definen la «osteítis fibrosa quística». La expresión clínica de ambas formas es la que caracteriza a las osteopatías metabólicas: dolor, fracturas y deformidades (v. cap. 81). Otras manifestaciones del hiperparatiroidismo inadecuado son la *miopatía proximal* (atribuida a una acumulación de calcio intracelular) y la *anemia,* en la que influyen el efecto directo de la PTH sobre la eritropoyesis y la osteítis fibrosa, ya que el tejido conjuntivo desplaza al hematopoyético.

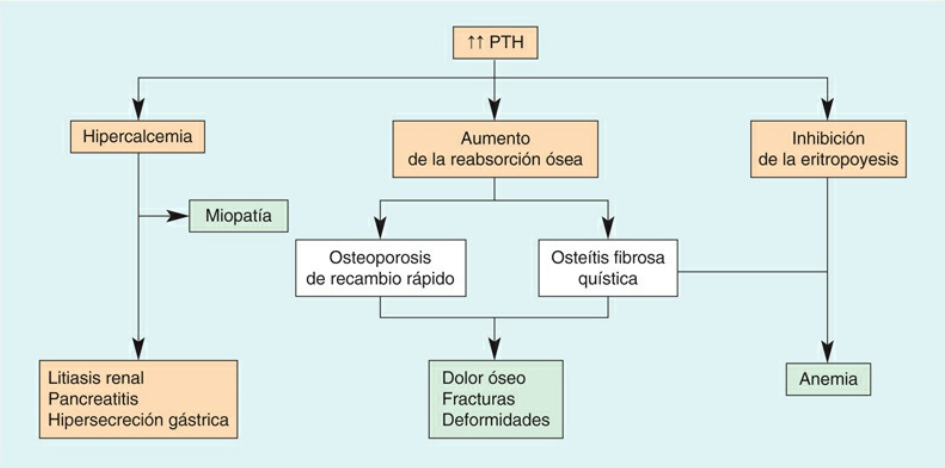


FIGURA 62-4 Consecuencias del hiperparatiroidismo inadecuado.

Las alteraciones de los exámenes complementarios más características son la hipercalcemia, la hipercalciuria, la hipofosfatemia y la hiperfosfaturia. Los mecanismos de producción de hipercalcemia son los siguientes: *a)* la estimulación directa de la liberación de calcio por el hueso; *b)* el aumento de la reabsorción tubular de calcio, y *c)* el aumento en la absorción intestinal de este catión mediado por $1,25(OH)_2CC$. La calciuria también está elevada por el aumento de calcio en el filtrado glomerular, aunque es inferior a la que se observa en hipercalcemias semejantes de otro origen, por estar elevada la reabsorción tubular. Debido a la acción inhibidora de la reabsorción tubular de fósforo ejercida por la PTH, la fosfaturia es alta y la fosfatemia es baja.

Exploración funcional

El dato básico es la presencia de valores de PTH muy elevados para la concentración plasmática de calcio.

Fisiopatología del metabolismo del calcio

Recuerdo fisiológico

La cantidad de calcio corporal es de aproximadamente 1 kg (1.000 g), un 99% del cual se encuentra en el hueso en forma de hidroxiapatita. Solo el 1% del calcio corporal es extraóseo y se encuentra principalmente en el líquido extracelular (la relación entre el calcio intracelular y el calcio extracelular es de 1:10.000). En el líquido extracelular, el calcio se distribuye en tres compartimentos (fig. 62-5): *a) calcio iónico,* que supone aproximadamente un 50% del total; *b) calcio unido a proteínas* (principalmente, albúmina), que supone un 40% del total, y *c) calcio unido a complejos de bajo peso molecular* (citrato, fosfato), que corresponde a un 10% del total.

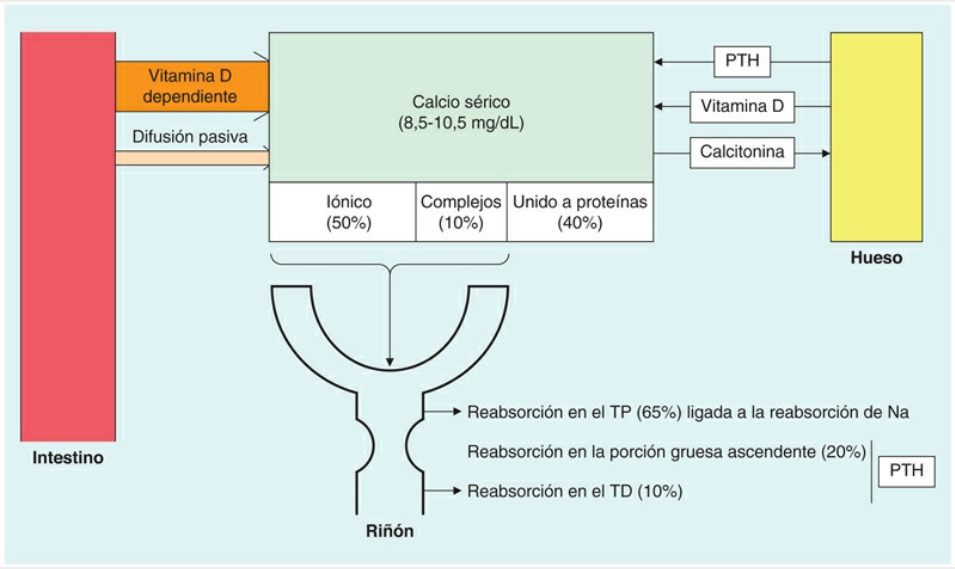


FIGURA 62-5 Balance externo del calcio. *TD*, túbulo distal; *TP*, túbulo proximal.

El balance corporal del calcio se representa en la figura 62-5. La ingesta diaria en la dieta normal es aproximadamente de 1.000 mg. La absorción tiene lugar a lo largo del intestino delgado, siendo más rápida en el duodeno. El mecanismo de absorción más importante depende de la presencia de vitamina D activa, aunque también existe una pequeña absorción por difusión pasiva (v. cap. 38). La eliminación de calcio tiene lugar por las heces (calcio no absorbido y vertido a las secreciones digestivas) y por la orina. Como indicábamos en el capítulo 45, se filtra un 60% del calcio plasmático (calcio libre y unido a complejos de bajo peso molecular). Aproximadamente el 98% del calcio filtrado es reabsorbido por el sistema tubular: una parte en la porción proximal, ligado a la reabsorción de sodio, y el resto en la porción distal (parte gruesa ascendente del asa de Henle y túbulo contorneado

distal), siendo regulado principalmente por PTH y, en menor medida, por calcitonina.

Aunque solo un 1% del calcio óseo está disponible para intercambiarse con el plasma, el hueso constituye la mayor reserva corporal de este catión. Durante la infancia y la adolescencia, predomina la acumulación de calcio en el hueso; en la edad adulta, se equilibran el depósito y la reabsorción de calcio y, en la vejez, predomina este último proceso.

El calcio desempeña un papel fundamental en el organismo, tanto el presente en el tejido óseo y dentario (v. cap. 81) como el extraóseo. Así, el calcio iónico desempeña una función esencial en la conducción nerviosa, la contracción muscular y la coagulación sanguínea. Por ello, el organismo dispone de varios sistemas que regulan de forma constante la concentración de calcio iónico. Los tres elementos principales de este sistema regulador son la PTH (estudiada previamente en este capítulo), la vitamina D activa y la calcitonina.

La *vitamina D* procede de dos fuentes principales: la dieta y la síntesis cutánea (fig. 62-6). En la dieta, las dos formas principales de vitamina D son: *a)* el colecalciferol (vitamina D_3), presente en pescados azules, hígado y huevos, y *b)* el ergocalciferol (vitamina D_2), presente en las verduras. Ambas formas son liposolubles y acceden, por lo tanto, por vía linfática al hígado. La vitamina D_3 también puede ser sintetizada por el ser humano en la piel a partir de un precursor (7-deshidrocolesterol [7-DHC]) bajo el efecto de los rayos ultravioletas de tipo B. La síntesis cutánea de vitamina D_3 depende de muchos factores: la exposición solar anual, la edad (que al ocasionar un engrosamiento de la piel disminuye la síntesis), la presencia de melanina (que compite con el 7-DHC) y el uso de ropa o protectores solares. La vitamina D procedente de la piel accede al hígado por la sangre unida a una proteína específica *(vitamin D binding protein).* En el hígado, las diversas formas de vitamina D sufren una primera hidroxilación en el carbono 25 y se convierten en 25(OH) vitamina D. Posteriormente, tiene lugar una segunda hidroxilación en el riñón y se forma $1,25(OH)_2$ vitamina D, el principal metabolito activo. La regulación de la hidroxilación renal es un elemento clave en este sistema, siendo estimulada por la PTH y la hipofosfatemia, e inhibida por la hipercalcemia, la hiperfosfatemia, $1,25(OH)_2$ vitamina D y FGF 23. La degradación de $1,25(OH)_2$ vitamina D tiene lugar en muchos tejidos y está mediada por la 24-hidroxilasa.

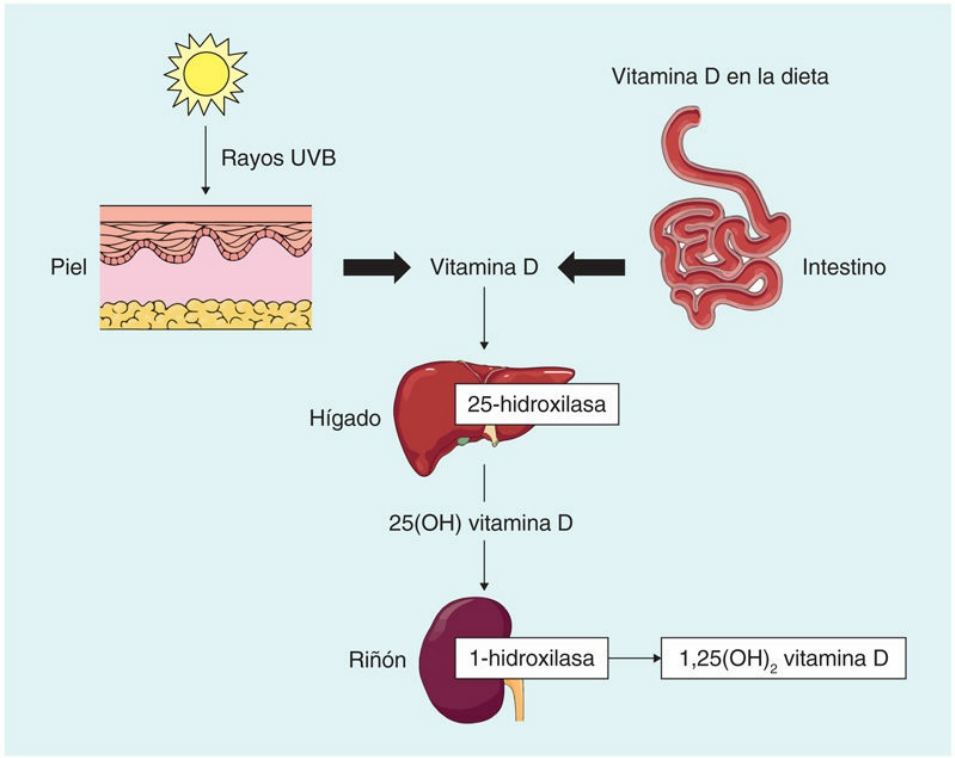


FIGURA 62-6 Metabolismo de la vitamina D.

Los efectos de $1,25(OH)_2$ vitamina D se ejercen por unión a receptores intranucleares específicos. El complejo receptor-vitamina D se une a secuencias específicas del ácido desoxirribonucleico (ADN) (*vitamin D response elements* [VDRE]) y modifica la síntesis proteica. Los dos órganos diana principales de la vitamina D son el intestino, donde promueve la absorción de calcio y fosfato, y el hueso, estimulando la síntesis proteica por los osteoblastos, y, debido al incremento de aporte intestinal de calcio y fósforo, promueve la mineralización ósea. Además de su acción en el metabolismo fosfocálcico, la vitamina D ejerce múltiples acciones que se resumen en el cuadro e62-1.

La *calcitonina* es un polipéptido de 32 aminoácidos, segregada por las células C o parafoliculares del tiroides. El principal estímulo para su liberación es la hipercalcemia aguda. Su efecto principal se ejerce sobre el hueso, inhibiendo la acción de los osteoclastos. El papel fisiológico de esta hormona es poco conocido, ya que ni su ausencia (p. ej., tras tiroidectomía) ni su hiperproducción (en el carcinoma medular de tiroides) se asocian a modificaciones de la calcemia.

Cuadro e62-1 Acciones de la vitamina D activa

Acciones sobre el metabolismo fosfocálcico

- Aumento de la absorción intestinal de calcio y fósforo
- Aumento de la síntesis proteica y la mineralización ósea

Otras acciones

- Activación de la inmunidad innata (catelicidinas)
- Modulación inmune (estimulación de Treg, modulación de citocinas)
- Inhibición de la síntesis de renina
- Estimulación de la producción de insulina
- Acción antitumoral
    - Estimulación de la apoptosis
    - Inhibición de la angiogénesis

Exploración

La exploración elemental del metabolismo del calcio consiste en la determinación de la calcemia total, la concentración de calcio iónico y la calciuria.

La *calcemia* es una medida del *calcio total* en suero y sus valores normales oscilan entre 8,5 y 10,5 mg/dL. Teniendo en cuenta que aproximadamente la mitad del calcio total está unido a proteínas, el aumento o el descenso de la concentración proteica plasmática se asociarán a modificaciones de la calcemia total en el mismo sentido (fig. 62-7). En estas condiciones no se modifica el calcio iónico y, por consiguiente, no aparecen manifestaciones propias de hiper- o hipocalcemia. La medida de calcio total se efectúa por métodos colorimétricos y se altera por la presencia de gadolinio (contraste empleado en resonancia magnética nuclear).

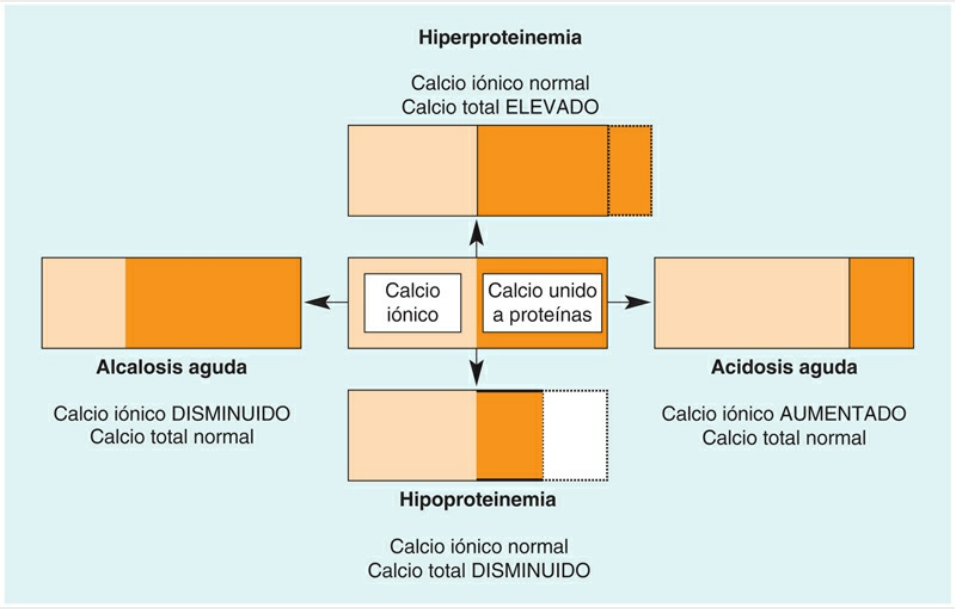


FIGURA 62-7 Variaciones del calcio total y del calcio iónico.

La medida de *calcio iónico* puede realizarse directamente o valorarse de forma indirecta («calcio corregido») conociendo la concentración proteica. Es interesante señalar que, como la unión de calcio a proteínas depende del pH, las alteraciones del equilibrio ácido-base modifican la concentración de calcio iónico sin variar el calcio total (v. fig. 62-7).

La medida de la *calciuria* (excreción de calcio en orina de 24 h) permite evaluar el manejo renal de este catión. También pueden evaluarse el cociente calcio/creatinina (v. cap. 50) y la fracción excretada de calcio.

En presencia de alteraciones de la calcemia es preciso estudiar las hormonas que regulan el metabolismo fosfocálcico, principalmente, la PTH y los metabolitos de la vitamina D. La medida de *25(OH) vitamina D* es útil en la evaluación de los depósitos corporales, mientras que la determinación de *1,25(OH)$_2$ vitamina D* indica la cantidad de vitamina D activa.

Síndromes

Las principales alteraciones del metabolismo del calcio afectan a la concentración de este catión en el espacio extracelular, particularmente en el suero, y son la hipocalcemia y la hipercalcemia.

Hipocalcemia

Se denomina hipocalcemia al descenso de la concentración plasmática de calcio total por debajo de 8,5 mg/dL no debido a una disminución de las proteínas sanguíneas.

Mecanismos y causas

La disminución de calcio sanguíneo puede deberse a las siguientes circunstancias:

Desplazamiento de calcio hacia los tejidos

Así, se produce un desplazamiento *hacia el hueso* en situaciones de hiperparatiroidismo tras la extirpación de un adenoma, ya que el calcio intenta remineralizar el «hueso hambriento», o en algunos tumores productores de metástasis osteoblásticas. En la pancreatitis aguda se produce un desplazamiento de calcio *hacia el tejido inflamatorio-necrótico,* uniéndose a los ácidos grasos para formar jabones. Finalmente, se produce un desplazamiento *hacia los tejidos blandos,* apareciendo calcificaciones ectópicas en las situaciones de hiperfosfatemia (v. más adelante), ya que aumenta el producto calcio-fósforo.

Disminución del aporte de calcio a la sangre

Tiene lugar cuando existe una alteración del sistema de la PTH (hipoparatiroidismo y seudohipoparatiroidismos) o de la vitamina D. Esta última situación, responsable del raquitismo en la infancia y de la

osteomalacia en el adulto, se estudia en el capítulo 81.

En la figura e62-2 se muestra un esquema útil en la orientación causal de la hipocalcemia.

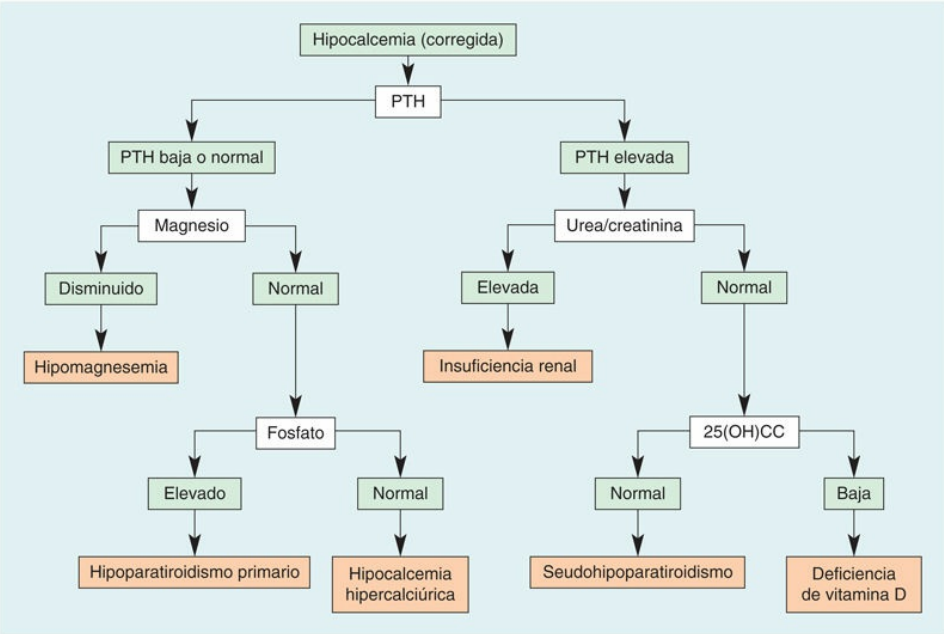


FIGURA E62-2 Orientación causal de una hipocalcemia.

Consecuencias y manifestaciones

Las manifestaciones clínicas de la hipocalcemia van a depender de su gravedad y duración. De este modo, en las formas agudas o graves van a predominar las manifestaciones derivadas de la alteración neuromuscular, mientras que en las formas crónicas las alteraciones neuromusculares son más sutiles, apareciendo alteraciones tróficas y calcificaciones ectópicas.

Las *alteraciones neuromusculares* se deben a que el potencial umbral se aproxima al de reposo (fig. 62-8), lo que ocasiona una hiperexcitabilidad sensitiva, motora y vegetativa, que se manifiesta de la siguiente forma:

- Alteraciones sensitivas, siendo características las parestesias (sensación de hormigueo en manos, pies y alrededor de la boca).
- Manifestaciones motoras en forma de contracción muscular sostenida (tetania). Aunque la hiperexcitabilidad afecta a todos los grupos musculares, el predominio de los más potentes lleva a las manifestaciones características: la «mano de comadrón» (con aducción del pulgar, con aproximación del resto de los dedos, articulaciones metacarpofalángicas flexionadas, articulaciones interfalángicas extendidas, muñeca y codo flexionados) y el espasmo pedal (con flexión de los dedos y extensión del pie). En ocasiones, la

hiperexcitabilidad del sistema nervioso central se manifiesta en forma de convulsiones (v. cap. 77).

Si la intensidad de la excitabilidad anormal no es suficiente para que se manifieste espontáneamente, la tetania, en este caso latente, puede ser demostrada con estas maniobras: *a)* indicando al paciente que hiperventile para que, por la alcalosis respiratoria, se fije más calcio a las proteínas y disminuya el ionizado; *b)* percutiendo con el martillo de reflejos por delante de la oreja para estimular al nervio facial, lo que provoca la contracción de los músculos de la cara (signo de Chvostek), o *c)* colocando en el brazo un torniquete o el manguito del esfigmomanómetro insuflado, lo que supone un estímulo mecánico de los nervios de la extremidad superior, apareciendo una «mano de comadrón» (signo de Trousseau).

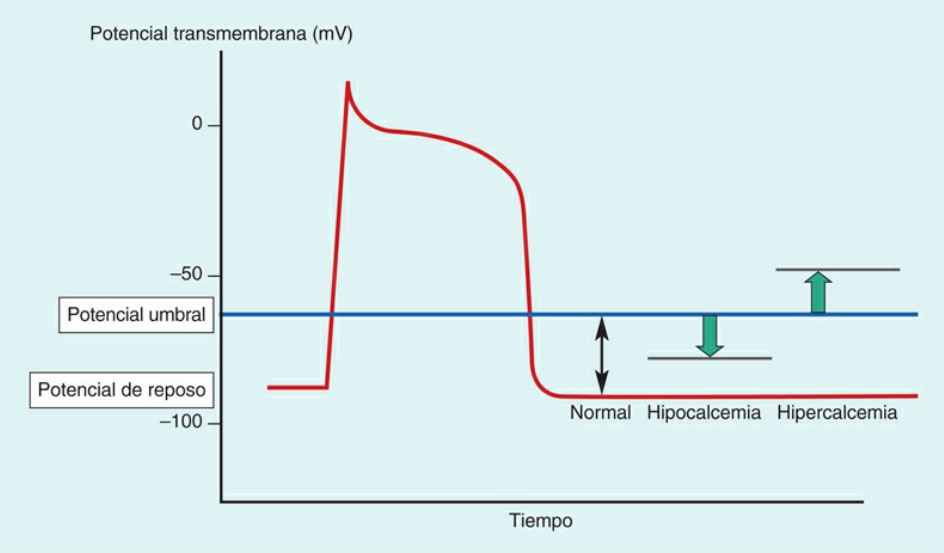


FIGURA 62-8 Efecto de las modificaciones de la calcemia sobre el potencial umbral y, por lo tanto, sobre la excitabilidad.

- Manifestaciones vegetativas, caracterizadas por la contracción espasmódica del músculo liso laríngeo (estridor), bronquial (broncoespasmo), esofágico (disfagia), intestinal (dolor cólico) o biliar.

En la hipocalcemia aparecen dos formas de *afectación cardíaca*. Así, por un lado, se prolonga la fase 2 del potencial de acción transmembrana, lo que alarga el intervalo QT. Por otro lado, si la hipocalcemia es muy intensa, se altera la contractilidad miocárdica y se desarrolla una insuficiencia cardíaca.

Las *calcificaciones y los trastornos tróficos* aparecen en situaciones de hipocalcemia crónica. Las manifestaciones más características son las cataratas, las calcificaciones de los núcleos grises de la base, la hipoplasia de

los dientes si tiene lugar en la infancia y las alteraciones de la piel y de sus anejos (alopecia, piel seca y onicorrexis). La génesis de estas alteraciones es desconocida.

Hipercalcemia

Se denomina hipercalcemia a la elevación de la concentración plasmática de calcio total por encima de 10,5 mg/dL no debida a un aumento de las proteínas sanguíneas.

Mecanismos y causas

De forma similar a la hipocalcemia, aumenta la concentración de calcio plasmático cuando disminuye el paso de calcio a los tejidos o cuando se produce un aumento de aporte de este catión hacia la sangre.

Disminución del desplazamiento de calcio hacia los tejidos

Esta situación tiene lugar cuando un paciente con un recambio óseo elevado (p. ej., adolescencia, enfermedad de Paget) permanece inmovilizado, por lo que disminuye la mineralización ósea.

Aumento de aporte de calcio a la sangre

Este aporte puede proceder del hueso o del intestino. El aumento del aporte óseo aparece en tres situaciones: el hiperparatiroidismo inadecuado (v. previamente), la hipercalcemia tumoral y el hipertiroidismo (en el que se estimula el recambio óseo).

Existen tres mecanismos por los que los tumores producen hipercalcemia: *a)* la producción de *PTH-related protein,* característica de los tumores epiteliales, que actúa de forma similar a la PTH; *b)* la liberación local de citocinas (p. ej., TNF-α, IL-1) que estimulan a los osteoclastos, característica de los tumores hematológicos (p. ej., mieloma), y *c)* la destrucción directa de hueso por metástasis (en la que se implican factores liberados por el tumor, probablemente, citocinas o la propia *PTH-related protein*), característica de los tumores de mama.

El aumento de calcio procedente del intestino depende de la elevación de la concentración de vitamina D activa y aparece en tres situaciones: *a)* hipervitaminosis D (al ser una vitamina liposoluble, se acumula en el organismo); *b)* aumento de síntesis en las enfermedades granulomatosas (p. ej., sarcoidosis, tuberculosis), ya que los macrófagos activados expresan 1α-hidrohidroxilasa, y *c)* fallo en la inactivación de 1,25$(OH)_2$ vitamina D.

Disminución de la eliminación urinaria de calcio

Tiene lugar durante el empleo de tiacidas y en la hipercalcemia hipocalciúrica familiar en la que existe una mutación inactivadora del CaSR.

Consecuencias y manifestaciones

La hipercalcemia ocasiona manifestaciones por dos mecanismos diferentes: directamente por la hipercalciuria o por la elevación del producto calcio-fósforo. Por otro lado, las consecuencias son diferentes si se establece de forma aguda o crónica.

El *síndrome hipercalcémico agudo* se caracteriza por tres tipos de manifestaciones derivadas directamente de la hipercalcemia: *a)* lesión renal aguda, por vasoconstricción de los vasos renales; *b)* alteraciones de la frecuencia y el ritmo cardíacos, debido al acortamiento del intervalo QT, a la disminución del automatismo y la velocidad de conducción de los estímulos, así como al acortamiento del período refractario, y *c)* alteraciones neurológicas como apatía, confusión mental, delirio y coma.

El *síndrome hipercalcémico crónico* incluye manifestaciones digestivas, renales, hipertensión arterial y calcificaciones metastásicas.

Las principales manifestaciones digestivas son de tipo inespecífico (náuseas, vómitos, estreñimiento), debido a la disminución de la excitabilidad neuromuscular por el aumento del potencial umbral (v. fig. 62-8). Otras manifestaciones digestivas son la aparición de úlceras pépticas (por aumento de la liberación de gastrina) y la pancreatitis (por activación del tripsinógeno y la formación de cálculos en los conductos pancreáticos).

La afectación renal crónica se caracteriza por poliuria (y polidipsia) por incapacidad para concentrar la orina, debido a la insensibilidad de los segmentos distales de la nefrona a la ADH. Otras manifestaciones renales son la nefrolitiasis, debida a la hipercalciuria, y la nefrocalcinosis, por precipitación de calcio en los túbulos renales.

La hipertensión arterial se atribuye a la arterioloconstricción por el aumento de calcio.

Finalmente, aparecen calcificaciones en los tejidos blandos, debidas al aumento de producto calcio-fósforo. Las principales zonas de depósito son aquellas en las que el pH es alcalino (como la submucosa gástrica, debajo del túbulo renal y la córnea) y los cartílagos articulares (condrocalcinosis).

Fisiopatología del metabolismo del fosfato

Recuerdo fisiológico

El organismo contiene aproximadamente 700-800 g de fósforo en dos compartimentos: intracelular y extracelular. En el *medio intracelular* es el segundo ion más importante después del potasio y desempeña importantes funciones; por ejemplo, forma parte estructural de los ácidos nucleicos, constituye enlaces de elevada energía como trifosfato de adenosina o de guanosina (ATP o GTP), participa en la señalización intracelular a través de la formación de enlaces covalentes y regula el aporte de oxígeno a los tejidos a través de la regulación de 2,3-difosfoglicerato. En el *medio extracelular*, la mayor parte de los fosfatos se encuentra en los huesos (80% del fosfato total corporal) y en el líquido extracelular (intersticio y plasma). Existe un balance interno del fósforo entre los medios intra- y extracelular modulado por insulina y cambios en el pH.

La concentración plasmática de fosfatos, de forma similar a la de calcio, está finamente controlada, de tal forma que se evite la calcificación metastásica y se produzca la mineralización ósea. Sin embargo, el «punto de control» es diferente, ya que en el caso del calcio es la absorción intestinal, y en el metabolismo de los fosfatos, la eliminación renal.

El fósforo de la dieta se encuentra en forma orgánica (productos animales y vegetales) y principalmente como preservantes en forma inorgánica. La biodisponibilidad es máxima para el fósforo inorgánico y mínima para el contenido en vegetales. La absorción intestinal de fosfato es muy variable y tiene lugar en el yeyuno. La mayor parte del fósforo es absorbido por vía paracelular de forma pasiva. Además, existe un mecanismo activo mediado por el cotransportador NaPi2b, regulado positivamente por vitamina D activa y negativamente por FGF 23 (fig. 62-9). El 90% del fosfato es filtrado libremente en los glomérulos y se reabsorbe en el túbulo proximal (60-70%) y en el túbulo distal (10-20%). Los principales transportadores son NaPi2a y NaPi2c, que son regulados de forma positiva por la concentración de fosfato y de forma negativa por PTH y FGF 23.

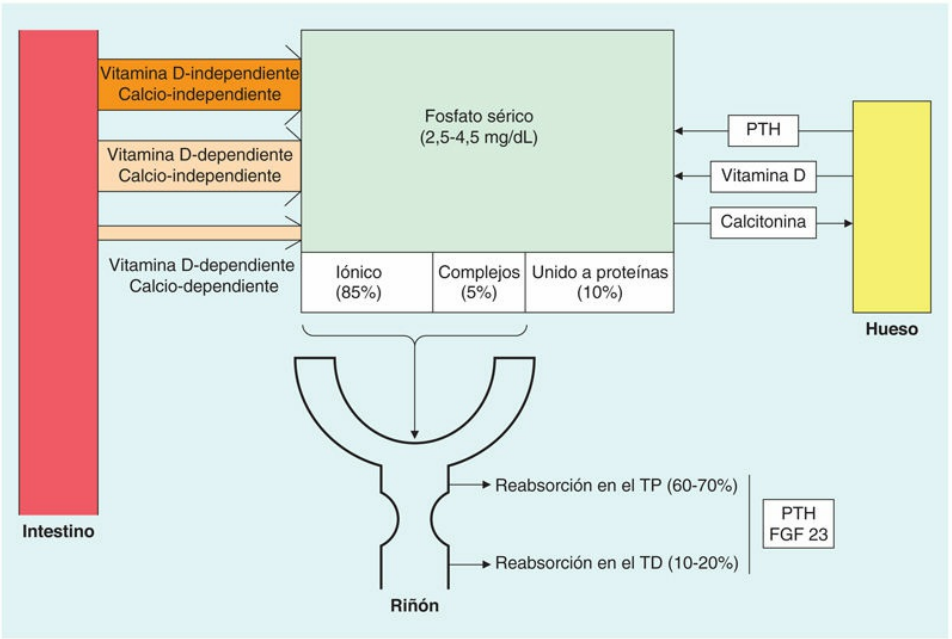


FIGURA 62-9 Balance externo del fosfato. *TD,* túbulo distal; *TP,* túbulo proximal.

El FGF 23 es una molécula importante en el metabolismo mineral (v. fig. e62-3). Esta molécula está producida por los osteocitos, siendo la elevación del fosfato y el aumento de 1,25$(OH)_2$CC los principales estímulos para su liberación. Por otro lado, su síntesis es inhibida por dos tipos de moléculas: PHEX *(phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome)* y DMP1 *(dentin matrix protein 1).* Los efectos principales de FGF 23 se ejercen sobre el riñón, estimulando la fosfaturia e inhibiendo la hidroxilación de 25(OH)CC, el intestino (inhibiendo la absorción de fosfato) y la PTH (inhibiendo su secreción). Los efectos se deben a la interacción con el receptor FGFR1 *(fibroblast growth factor receptor 1)* y su correceptor Klotho.

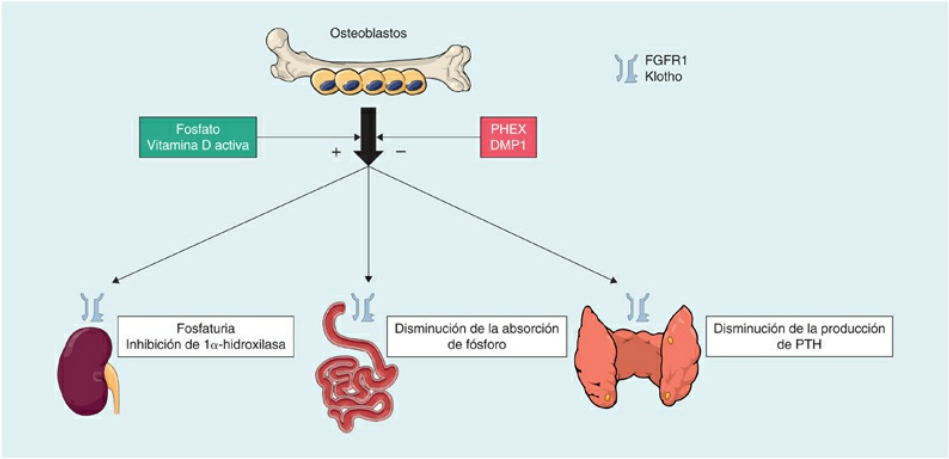


FIGURA E62-3 Biología general del FGF 23.

Exploración

Las principales pruebas útiles en el estudio del metabolismo del fósforo son las determinaciones de fosfatemia y fosfaturia, así como la medida simultánea de calcemia y calciuria. Tiene interés señalar que, aunque en plasma el fósforo se encuentra en forma de fosfatos, la medida se expresa como fósforo elemental. En presencia de alteraciones de estas magnitudes son útiles la medida de las hormonas reguladoras, principalmente PTH, y el estudio de la función renal.

Síndromes

Las dos alteraciones principales del metabolismo del fósforo son la hipofosfatemia y la hiperfosfatemia.

Hipofosfatemia

Se denomina de esta forma a aquella situación en la que la concentración sérica de fósforo es menor de 2,5 mg/dL.

Mecanismos y causas

Existen tres mecanismos principales por los que desciende la concentración sérica:

1. **Disminución de la entrada en el organismo.** Puede deberse a una disminución en el aporte alimentario, a la presencia de quelantes en la luz intestinal (p. ej., antiácidos), a la malabsorción de origen mucoso y a la deficiencia de vitamina D activa.
2. **Aumento de pérdidas renales.** Tiene lugar en el hiperparatiroidismo (por la acción fosfatúrica de la PTH), en las alteraciones globales del túbulo proximal (p. ej., síndrome de Fanconi) y en defectos tubulares aislados y en alteraciones del metabolismo del FGF 23 (v. cap. 81).
3. **Redistribución con desplazamiento desde el espacio extracelular al intracelular.** Tiene lugar de forma característica en la alcalosis respiratoria y tras la administración de insulina en la cetoacidosis diabética (ya que, junto con la entrada de glucosa en la célula, se produce la de fosfatos).

Consecuencias y manifestaciones

Las consecuencias de la hipofosfatemia se producen por dos mecanismos:

1. **Disminución del producto calcio-fósforo,** por lo que se altera la mineralización ósea. Las consecuencias son, dependiendo de la edad, el raquitismo y la osteomalacia (v. cap. 81).
2. **Disminución de las fuentes de energía,** ya que disminuyen tanto el ATP, del que el fosfato es componente, como la liberación de oxígeno

de la hemoglobina (al disminuir la concentración de 2,3-difosfoglicerato). Las consecuencias se ejercen sobre todos los tejidos; en primer lugar, sobre los más activos desde el punto de vista metabólico. De este modo, aparecen alteraciones del músculo esquelético (miopatía proximal, debilidad de la musculatura respiratoria y, en casos graves, rabdomiólisis), el cardíaco (disminución de la contractilidad) y el visceral (disfagia, íleo paralítico). También se altera la función de todos los elementos formes de la sangre, apareciendo anemia hemolítica (por descenso de ATP), alteración de la función antibacteriana de los leucocitos y trombopenia. Por último, se altera de forma difusa el sistema nervioso central, y aparecen irritabilidad, confusión y coma.

Hiperfosfatemia

Se considera que existe hiperfosfatemia cuando la concentración sérica de fósforo es superior a 4,5 mg/dL.

Mecanismos y causas

Los dos principales mecanismos de hiperfosfatemia son el fallo en la eliminación renal de fosfato y la excesiva liberación de fosfato desde el medio intracelular:

1. **Disminución de la eliminación renal de fosfato.** Tiene lugar en dos circunstancias: la insuficiencia renal, ya que la disminución de filtrado glomerular reduce la eliminación de fosfato, y el hipoparatiroidismo, que disminuye la acción fosfatúrica de la PTH y la calcinosis tumoral, producida por mutaciones de FGF 23 o Klotho.
2. **Aporte excesivo de fosfato desde el medio intracelular.** Aparece de forma característica cuando se destruye una gran masa de células que liberan su contenido al plasma (p. ej., quemaduras extensas, lisis de tumores, rabdomiólisis).

Sin embargo, un exceso de aporte de fosfato en la dieta es rápidamente eliminado, no se acumula en el organismo y, por lo tanto, no ocasiona hiperfosfatemia.

Consecuencias y manifestaciones

La principal consecuencia de la hiperfosfatemia es la elevación del producto calcio-fósforo, lo que tiene dos consecuencias: la hipocalcemia y la aparición de calcificaciones ectópicas.

Fisiopatología del metabolismo del magnesio

Recuerdo fisiológico

El magnesio es el cuarto catión más abundante en el organismo, después del sodio, el potasio y el calcio. En un adulto sano, el contenido total de magnesio es de 20-25 g; un 99% se distribuye en el medio intracelular (50% hueso, 30% músculo y 19% tejidos blandos) y solo un 1% en el líquido extracelular.

La distribución de magnesio en el líquido extracelular comparte características con el calcio (un tercio se encuentra unido a albúmina y dos tercios se encuentran en forma ionizada) y con los fosfatos (la insulina y las catecolaminas modifican la distribución intra-/extracelular de este catión).

El balance externo del magnesio depende de la ingesta, pero fundamentalmente del manejo renal de este catión. La absorción tiene lugar en porciones distales del intestino (íleon y colon) y depende del transporte pasivo transcelular y del transporte activo mediado por TRPM6/7 *(transient receptor potential melastatin 6/7).* El magnesio filtrado es reabsorbido en un 20% en el túbulo proximal, un 70% en la porción gruesa ascendente del asa de Henle y el resto en el túbulo distal (v. fig. e62-4). La absorción en la porción gruesa del asa de Henle está ligada al manejo de otros iones. Así, la acción combinada del cotransportador Na-K-2Cl y ROMK lleva a la liberación de K^+, lo que establece un gradiente eléctrico transtubular que promueve la absorción de calcio y magnesio por vía transcelular mediado por proteínas de la familia claudina (paracelina). En presencia de hipercalcemia, la unión de Ca al sensor tubular inhibe ROMK impidiendo la absorción de ambos cationes. En el túbulo distal, la reabsorción de magnesio se produce a través del TRPM6/7. El magnesio intracelular inhibe ROMK evitando la secreción de potasio.

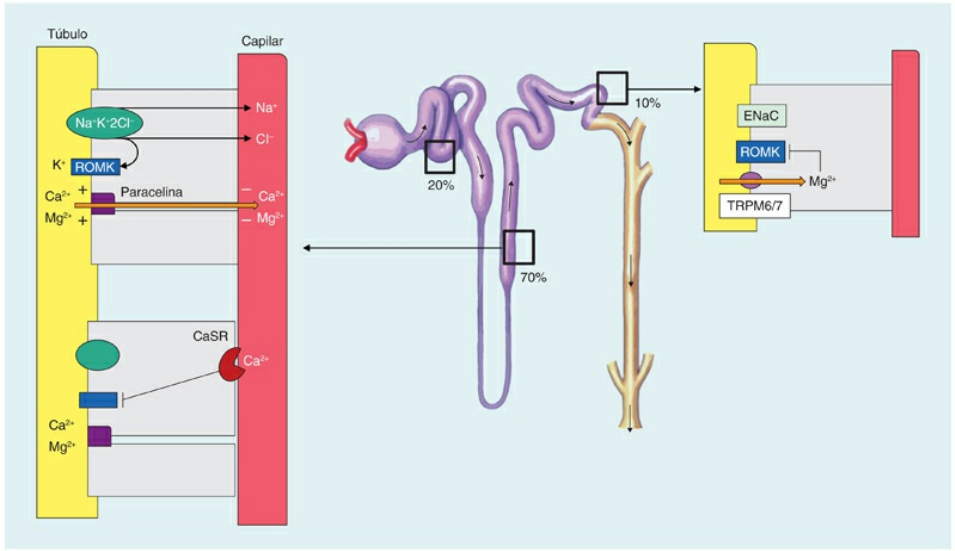


FIGURA E62-4 Manejo renal del magnesio.

El magnesio desempeña importantes funciones en el organismo, de las que señalaremos únicamente las más importantes: *a)* estabiliza el ATP; *b)* participa en la actividad de múltiples sistemas enzimáticos, implicados en la duplicación, la transcripción y la traducción del ADN o la síntesis energética; *c)* inhibe la entrada de calcio en la región presináptica de la placa motora y, por lo tanto, la liberación de acetilcolina; *d)* modifica la excitabilidad de las fibras musculares al modificar los canales de potasio y de calcio, y *e)* modula la secreción y la acción de la PTH.

Exploración

La exploración del metabolismo del magnesio se suele limitar a la determinación de la concentración sérica.

Síndromes

Los dos síndromes principales son la hipomagnesemia y la hipermagnesemia.

Hipomagnesemia

Se denomina de esta forma al descenso de la concentración de magnesio en plasma por debajo de 1,5 mg/dL.

Mecanismos y causas

Los tres mecanismos principales que llevan a la hipomagnesemia son:

1. **Disminución del ingreso en el medio interno.** Por malnutrición o pérdidas excesivas (p. ej., diarrea crónica, malabsorción).
2. **Incremento en la eliminación renal.** Como tiene lugar en los pacientes con alcoholismo, ya que el alcohol inhibe la reabsorción

tubular, en el uso excesivo de diuréticos y en algunas tubulopatías (síndrome de Gitelman y síndrome de Bartter) (v. cap. 48).

3. **Redistribución con desplazamiento del espacio extracelular al intracelular.** Tiene lugar en la fase de recuperación de los pacientes malnutridos y cuando se instaura el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Consecuencias y manifestaciones

El cuadro clínico incluye las manifestaciones descritas en la hipocalcemia (v. previamente) y las de la hipopotasemia (v. cap. 68). El aumento de la excitabilidad neuromuscular se debe a dos mecanismos. Por un lado, la depleción de magnesio inhibe la secreción de PTH y ocasiona un estado de resistencia a los efectos de esta hormona, por lo que aparece hipocalcemia real. Además, por su efecto sobre la unión neuromuscular, se produce un aumento de la liberación de acetilcolina en la placa motora. En lo que respecta a la hipopotasemia, se debe a que la depleción de magnesio estimula la liberación de potasio por la porción distal de la nefrona. Las manifestaciones de la hipopotasemia se estudian en el capítulo 68.

Hipermagnesemia

Se considera que existe hipermagnesemia cuando la concentración plasmática de este catión es superior a 2,2 mg/dL.

Mecanismos y causas

Teniendo en cuenta la elevada capacidad del riñón para eliminar magnesio, solo se acumula en el suero en la insuficiencia renal, cuando el individuo es sometido a una sobrecarga digestiva (p. ej., antiácidos o catárticos) o intravenosa de este catión.

Consecuencias y manifestaciones

Al contrario que en la hipomagnesemia, está inhibida la liberación de acetilcolina en la región presináptica de la placa motora y deprimida la excitabilidad neuromuscular, lo que se traduce en hipotensión arterial, parálisis flácida, hiporreflexia, alteraciones electrocardiográficas, confusión mental y letargia.

Bibliografía de la parte 8

Basaria S. Male hypogonadism. *Lancet*. 2014;383:1250–1263.

Beste LA, Moseley RH, Saint S, Cornia PB. Too Much of a Good Thing. *N Engl J Med*. 2016;374:873–878.

Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, Cusano NE. Hyperparathyroidism. *Lancet*. 2018;391:168–178.

Bilezikian JP, Cusano NE, Khan AA, Liu JM, Marcocci C, Bandeira F. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16033.

Bockenhauer D, Bichet DG. Pathophysiology, diagnosis and management of nephrogenic diabetes insipidus. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11:576–588.

Bolignano D, Cabassi A, Fiaccadori E, Ghigo E, Pasquali R, Peracino A, et al. Copeptin (CTproAVP), a new tool for understanding the role of vasopressin in pathophysiology. *Clin Chem Lab Med*. 2014;52:1447–1456.

Capozzi A, Scambia G, Pontecorvi A, Lello S. Hyperprolactinemia: pathophysiology and therapeutic approach. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31:506–510.

Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet*. 2017;390:1550–1562.

Charmandari E, Nicolaides NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. *Lancet*. 2014;383:2152–2167.

De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *Lancet*. 2016;388:906–918.

Eggers S, Ohnesorg T, Sinclair A. Genetic regulation of mammalian gonad development. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10:673–683.

Felsenfeld AJ, Levine BS, Rodriguez M. Pathophysiology of Calcium, Phosphorus and Magnesium dysregulation in chronic kidney disease. *Semin Dial*. 2015;28:564–577.

Glezer A, Bronstein MD. Pituitary apoplexy: pathophysiology, diagnosis and management. *Arch Endocrinol Metab*. 2015;59:259–264.

Handelsman DJ. Mechanisms of action of testosterone-unraveling a Gordian knot. *N Engl J Med*. 2013;369:1058–1059.

Higham CE, Johannsson G, Shalet SM. Hypopituitarism. *Lancet*. 2016;388:2403–2415.

Insogna KL. Primary Hyperparathyroidism. *N Engl J Med*. 2018;379:1050–1059.

Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet*. 2015;386:913–927.

Loriaux DL. Diagnosis and Differential Diagnosis of Cushing's Syndrome. *N Engl J Med*. 2017;376:1451–1459.

Lucas-Herald AK, Bashamboo A. Gonadal development. *Endocr Dev*.

2014;27:1–16.

Magill SB. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of mineralocorticoid disorders. *Compr Physiol*. 2014;4:1083–1119.

Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol*. 2016;213:8–14.

Mannstadt M, Bilezikian JP, Thakker RV, Hannan FM, Clarke BL, Rejnmark L, et al. Hypoparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17055.

McCabe MJ, Dattani MT. Genetic aspects of hypothalamic and pituitary gland development. *Handb Clin Neurol*. 2014;124:3–15.

Mercado-Asis LB, Wolf KI, Jochmanova I, Taïeb D. Pheochromocytoma: a genetic and diagnostic update. *Endocr Pract*. 2018;24:78–90.

Mitchell AL, Pearce SH. Autoimmune Addison disease: pathophysiology and genetic complexity. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8:306–316.

Morel Y, Roucher F, Mallet D, Plotton I. Genetic of gonadal determination. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2014;75:32–39.

Narula HS, Carlson HE. Gynaecomastia-pathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10:684–698.

Pacak K, Wimalawansa SJ. Pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Pract*. 2015;21:406–412.

Peeters RP. Subclinical Hypothyroidism. *N Engl J Med*. 2017;376:2556–2565.

Rance NE, Dacks PA, Mittelman-Smith MA, Romanovsky AA, Krajewski-Hall SJ. Modulation of body temperature and LH secretion by hypothalamic KNDy (kiss peptin, neurokinin B and dynorphin) neurons: a novel hypothesis on the mechanism of hot flushes. *Front Neuroendocrinol*. 2013;34:211–227.

Saleem M, Martin H, Coates P. Prolactin biology and laboratory measurement: An update on physiology and current analytical issues. *Clin Biochem Rev*. 2018;39:3–16.

Sargis RM, Davis AM. Evaluation and Treatment of Male Hypogonadism. *JAMA*. 2018;319:1375–1376.

Sassarini J, Anderson RA. New pathways in the treatment for menopausal hot flushes. *Lancet*. 2017;389:1775–1777.

Shan SJ, Douglas RS. The pathophysiology of thyroid eye disease. *J Neuroophthalmol*. 2014;34:177–185.

Sheehan MT. Biochemical Testing of the Thyroid: TSH is the best and, often times, only test needed - A review for primary care. *Clin Med Res*. 2016;14:83–92.

Smith TJ, Hegedüs L. Graves' Disease. *N Engl J Med*. 2016;375:1552–1565.

Soh SB, Aw TC. Laboratory Testing in Thyroid Conditions - Pitfalls and clinical utility. *Ann Lab Med*. 2019;39:3–14.

Stowasser M, Gordon RD. Primary aldosteronism: changing definitions and

new concepts of physiology and pathophysiology. Both inside and outside the kidney. *Physiol Rev*. 2016;96:1327–1384.

Williams TA, Reincke M. Diagnosis and management of primary aldosteronism: the Endocrine Society guideline 2016 revisited. *Eur J Endocrinol*. 2018;179:R19–R29.

Autoevaluación

Preguntas

1. Inhibe la liberación de PTH:
    a) Hipercalcemia
    b) Hipomagnesemia extrema
    c) 1,25$(OH)_2$ vitamina D
    d) FGF 23
    e) Todos los anteriores
2. La prueba de Ellsworth-Howard, útil en el diagnóstico diferencial de las hipercalcemias, consiste en la medida de:
    a) Calciuria
    b) Fosfaturia
    c) AMPc nefrogénico
    d) Todos los anteriores
    e) Ninguno de los anteriores
3. Aparecen datos de osteodistrofia de Albright en:
    a) Hipoparatiroidismo autoinmune
    b) Seudohipoparatiroidismo de tipo Ia
    c) Seudohipoparatiroidismo de tipo Ib
    d) Seudohipoparatiroidismo de tipo II
    e) Ninguno de los anteriores
4. No es un dato característico del hiperparatiroidismo:
    a) Litiasis urinaria
    b) Osteoporosis
    c) Policitemia
    d) Miopatía
    e) Úlcera péptica
5. El signo de Trousseau es característico de:
    a) Hipocalcemia
    b) Hipercalcemia
    c) Hipofosfatemia
    d) Hiperfosfatemia
    e) Hipermagnesemia
6. El principal mecanismo de producción de hipercalcemia en las neoplasias epiteliales es la hiperproducción de:
    a) PTH
    b) Calcitonina

c) Vitamina D activa
d) *PTH-related protein*
e) Citocinas inflamatorias

7. No es un dato característico de la hipercalcemia aguda:
   a) Insuficiencia renal
   b) Hipertensión
   c) Arritmias
   d) Delirio
   e) Ninguna de las anteriores
8. El FGF 23 *(fibroblast growth factor 23)*, molécula reguladora de la fosfatemia, se produce en:
   a) Hígado
   b) Intestino
   c) Riñón
   d) Hueso
   e) Tiroides
9. La mayor parte del magnesio filtrado se reabsorbe en:
   a) Túbulo contorneado proximal
   b) Porción gruesa ascendente del asa de Henle
   c) Túbulo contorneado distal
   d) Túbulo colector
   e) Ninguno de los anteriores
10. La hipermagnesemia prácticamente siempre se debe a:
    a) Aumento de ingesta
    b) Insuficiencia hepatocelular
    c) Insuficiencia renal
    d) Diabetes
    e) Ninguno de los anteriores

Respuestas

1. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: la liberación de PTH depende principalmente de la concentración de calcio iónico en el plasma y, en menor medida, de la concentración de magnesio. La hipocalcemia estimula la liberación de PTH, mientras que la hipercalcemia la inhibe. Las variaciones de la magnesemia siguen el mismo patrón, aunque la hipomagnesemia extrema puede inhibir, en vez de estimular, la liberación de PTH. Finalmente, la vitamina D activada (1,25-dihidroxicolecalciferol [1,25$(OH)_2$CC]) y FGF 23 inhiben la secreción de PTH.

2. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: la medida de la respuesta de los órganos diana (en particular, el riñón) a la PTH se explora mediante la prueba de Ellsworth-Howard. Esta prueba consiste en administrar una cantidad conocida de PTH y medir la cantidad de AMPc nefrogénico. Para ello, se evalúan la filtración glomerular, la cantidad de AMPc en plasma y la cantidad de AMPc en orina.

3. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: en los síndromes de seudohipoparatiroidismo, la producción de PTH y los receptores tisulares son normales, pero se altera la transducción de las señales. Las dos formas principales son el seudohipoparatiroidismo de tipo I (en el que se altera la subunidad $G_s\alpha$, y, por lo tanto, no se genera AMPc) y el de tipo II (en el que se genera AMPc, pero no produce el efecto final —fosfaturia— de la activación del sistema). A su vez, el seudohipoparatiroidismo de tipo I se diferencia en dos tipos: Ia (en el que se asocian varios defectos como talla corta, braquidactilia, osificación ectópica, retraso mental, denominados osteodistrofia hereditaria de Albright) y Ib (sin este complejo sindrómico).

4. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: las manifestaciones clínicas del hiperparatiroidismo inadecuado dependen de varios mecanismos. Por un lado, son consecuencia de la hipercalcemia mantenida durante un período de tiempo más o menos prolongado (litiasis, úlcera). En segundo lugar, el exceso de PTH afecta al hueso y ocasiona dos tipos principales de lesiones: la osteoporosis de recambio elevado y la osteítis fibrosa quística. Otras manifestaciones del hiperparatiroidismo inadecuado son la miopatía proximal (atribuida a una acumulación de calcio intracelular) y la anemia, en la que influyen el efecto directo de la PTH sobre la eritropoyesis y la osteítis fibrosa, ya que el tejido conjuntivo desplaza al hematopoyético.

5. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: si la intensidad de la excitabilidad anormal no es suficiente para que la hipocalcemia se manifieste espontáneamente, la tetania, en este caso latente, puede ser demostrada con estas maniobras: 1) indicando al paciente que hiperventile para que, por la alcalosis respiratoria, se fije más calcio a las proteínas y disminuya el ionizado; 2) percutiendo con el martillo de reflejos por delante de la oreja para estimular al nervio facial, lo que provoca la contracción de los músculos de la cara (signo de Chvostek), o 3) colocando en el brazo un torniquete o el manguito del esfigmomanómetro insuflado, lo que supone un estímulo mecánico de los nervios de la extremidad superior, apareciendo una «mano de comadrón» (signo de

Trousseau).

6. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: existen tres mecanismos por los que los tumores producen hipercalcemia: 1) la producción de *PTH-related protein,* característica de los tumores epiteliales, que actúa de forma similar a la PTH; 2) la liberación local de citocinas (p. ej., TNF-α, IL-1) que estimulan a los osteoclastos, característica de los tumores hematológicos (p. ej., mieloma), y 3) la destrucción directa de hueso por metástasis (en la que se implican factores liberados por el tumor, probablemente, citocinas o la propia *PTH-related protein*), característica de los tumores de mama.

7. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: el síndrome hipercalcémico agudo se caracteriza por tres tipos de manifestaciones derivadas directamente de la hipercalcemia: 1) insuficiencia renal aguda, por vasoconstricción de los vasos renales; 2) alteraciones de la frecuencia y el ritmo cardíacos, debido al acortamiento del intervalo QT, a la disminución del automatismo y la velocidad de conducción de los estímulos, y al acortamiento del período refractario, y 3) alteraciones neurológicas como apatía, confusión mental, delirio y coma.

8. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: la proteína FGF 23 *(fibroblast growth factor 23)* es producida por los osteocitos, siendo la elevación del fosfato y el aumento de $1,25(OH)_2CC$ los principales estímulos para su liberación.

9. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: el magnesio filtrado es reabsorbido en un 20% en el túbulo proximal, un 70% en la porción gruesa ascendente del asa de Henle y el resto en el túbulo distal.

10. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: teniendo en cuenta la elevada capacidad del riñón para eliminar magnesio, solo se acumula en el suero en la insuficiencia renal, cuando el individuo es sometido a una sobrecarga digestiva (p. ej., antiácidos o catárticos) o intravenosa de este catión.

PARTE 9

Fisiopatología y Patogenia General del Metabolismo, la Nutrición y el Equilibrio Ácido-Base

Capítulo 63: Fisiopatología del metabolismo de los glúcidos

Capítulo 64: Fisiopatología del metabolismo de los lípidos

Capítulo 65: Fisiopatología del metabolismo de las proteínas y de los aminoácidos. Amiloidosis

Capítulo 66: Fisiopatología del metabolismo de los nucleótidos y de las porfirinas

Capítulo 67: Fisiopatología del metabolismo de los oligoelementos

Capítulo 68: Fisiopatología del balance hidrosalino y del manejo del potasio

Capítulo 69: Fisiopatología del equilibrio ácido-base

Capítulo 70: Fisiopatología general de la nutrición

CAPÍTULO 63

Fisiopatología del metabolismo de los glúcidos

Las alteraciones del metabolismo de los glúcidos incluyen los trastornos de digestión, absorción y manejo por los principales órganos internos. En este capítulo nos centraremos de manera preferente en el metabolismo glucídico y, principalmente, en las alteraciones del control de la glucosa plasmática (síndrome hiperglucémico e hipoglucémico) y sus complicaciones (agudas y crónicas). En la parte final del capítulo describiremos brevemente otros síndromes metabólicos menos habituales.

Recuerdo fisiológico

En este apartado revisaremos en primer lugar los aspectos básicos del metabolismo glucídico y citaremos algunos aspectos del metabolismo lipídico y proteico, necesarios para la comprensión de los síndromes hiper- e hipoglucémicos. Además, consideraremos los principios básicos del control de la glucosa plasmática.

Metabolismo de los glúcidos

El aporte y el manejo de los glúcidos con la dieta han sido revisados previamente en el capítulo 38. La consecuencia final del procesamiento de los glúcidos por el tubo digestivo es la absorción de tres monosacáridos (glucosa, galactosa y fructosa) que acceden al hígado a través de la circulación portal.

Manejo hepático de los glúcidos

El *hígado* es un órgano central en el control glucídico, metabolizando el 80% de los glúcidos absorbidos. En esta víscera tienen lugar varios procesos importantes: *a)* entrada de la fructosa y la galactosa en diferentes puntos de la vía glucolítica; *b)* utilización de glucosa para diferentes actividades, y *c)* síntesis de glucosa.

Incorporación de la fructosa y la galactosa al metabolismo de la glucosa

Estos procesos tienen lugar a través de la transformación enzimática de los monosacáridos (fig. 63-1). La *galactosa* es inicialmente fosforilada a galactosa 1-fosfato mediante galactocinasa y, posteriormente, se transforma en glucosa 1-fosfato mediante galactosa 1-fosfato uridil transferasa. La *fructosa* es fosforilada a fructosa 1-fosfato mediante la fructocinasa y, posteriormente, hidrolizada a gliceraldehído 3-fosfato mediante la fructosa 1-fosfato aldolasa.

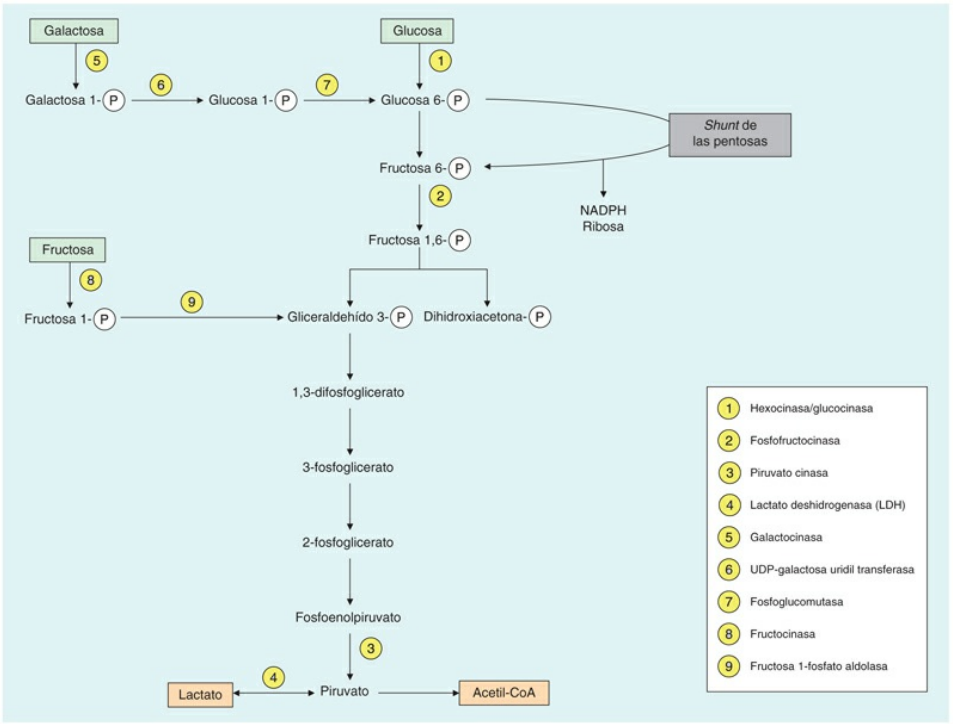


FIGURA 63-1 Glucólisis y fases iniciales del metabolismo glucídico. *P*, fosfato.

Destino de la glucosa

En el hígado, la glucosa puede seguir varias rutas metabólicas: glucólisis (formando acetil-CoA o lactato), glucogenogénesis (sintetizando glucógeno de reserva), *shunt* de las pentosas, síntesis de lípidos (triacilglicéridos y colesterol) y síntesis del esqueleto hidrocarbonado de aminoácidos no esenciales.

La *glucólisis (vía de Embden-Meyerhof)* es una vía metabólica extramitocondrial que se encuentra en todos los tejidos, revistiendo mayor importancia en los eritrocitos y, en situaciones de estrés, en el músculo esquelético y el cardíaco (v. fig. 63-1). La conversión de glucosa en glucosa 6-fosfato es la primera fase de esta vía y está catalizada por dos tipos de enzimas (glucocinasa y hexocinasa) (v. tabla e63-1). Las dos enzimas clave que regulan la glucólisis son, en este orden, fosfofructocinasa y piruvato cinasa, y los factores reguladores son la tasa relativa de ATP/ADP y la insulina. En condiciones anaerobias, el producto final de esta vía es el lactato, mientras que en aerobiosis se sintetiza acetil-CoA.

La *glucogenogénesis* tiene lugar en situaciones anabólicas (predominio vagal, exceso de glucosa e insulina) en cuatro fases (fig. 63-2): *a)* la entrada en el «circuito», por transformación de glucosa 6-fosfato en glucosa 1-fosfato; *b)* la activación de la glucosa 1-fosfato a UDP-glucosa; *c)* la formación de glucógeno lineal (mediante la glucógeno sintasa activa), y *d)* la actuación de la enzima ramificante.

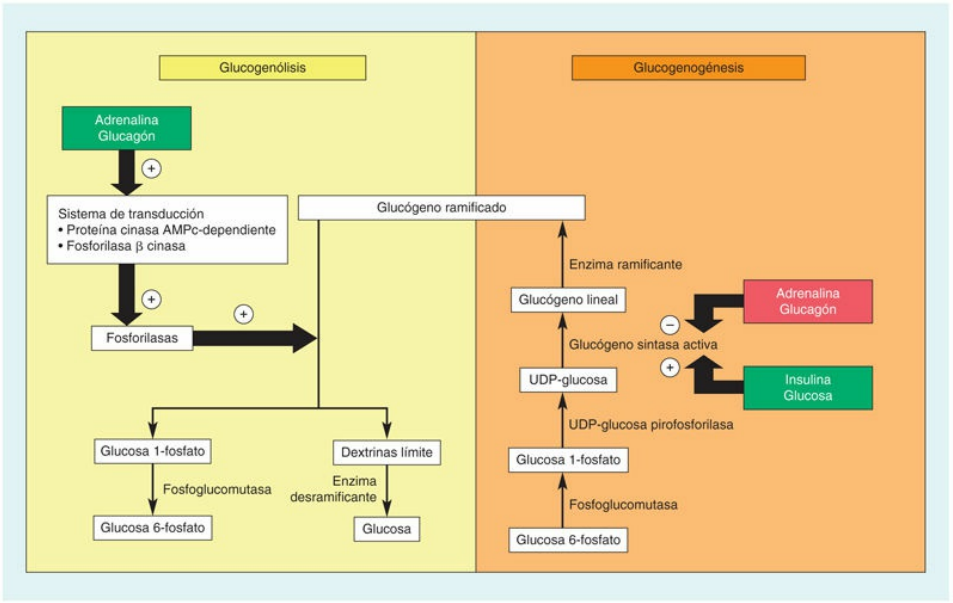


FIGURA 63-2 Metabolismo del glucógeno.

El *shunt de las pentosas (vía de Warburg-Dickens)* desempeña varias funciones esenciales: *a)* síntesis de NADPH, molécula esencial para la producción de ácidos grasos, esteroides y radicales libres de oxígeno; *b)* formación de ribosa (imprescindible para la síntesis de ácidos nucleicos), y *c)* entrada en la glucólisis de glúcidos de entre tres y siete átomos de carbono. Las dos enzimas básicas de esta vía son la glucosa 6-fosfato deshidrogenasa y la translocasa (dependiente de vitamina B_1).

Tabla e63-1

Diferencias entre la glucocinasa y la hexocinasa

Hexocinasa	Glucocinasa
Presente en todos los tejidos	Limitada a los hepatocitos
Puede fosforilar otras hexosas	Específica de glucosa
Regulada por glucosa 6-fosfato	No regulada por glucosa 6-fosfato
No modulada por insulina	Modulada por insulina
Actúa en el ayuno y el período postabsortivo inmediato	Actúa en sobrecargas de glucosa

Generación de glucosa

En el hígado puede producirse glucosa por dos mecanismos principales: la glucogenólisis y la gluconeogénesis.

La *glucogenólisis* se estimula en situaciones de estrés (adrenalina, glucagón) a través de cuatro fases (v. fig. 63-2): *a)* transducción de las señales (proteína cinasa, fosforilasa cinasa); *b)* actuación de la fosforilasa (que hidroliza enlaces 1,4 dando lugar a glucosa 1-fosfato y a dextrinas límites); *c)* actuación de la enzima desramificante, que rompe los enlaces 1,6, y *d)* conversión de glucosa 1-fosfato en glucosa 6-fosfato.

La *gluconeogénesis,* o formación de nueva glucosa, solo tiene lugar en tres órganos: hígado, riñón y epitelio intestinal. Los sustratos a partir de los cuales se sintetiza glucosa son el lactato (procedente de tejidos extrahepáticos), el esqueleto carbonado de los aminoácidos (principalmente alanina procedente del músculo) y el glicerol. Las enzimas implicadas son las de la glucólisis, con tres excepciones: la piruvato carboxilasa (que inicia el sistema por el que el piruvato se convierte en fosfoenolpiruvato), la fructosa 1,6-difosfatasa y la glucosa 6-fosfatasa.

Manejo de los glúcidos por otros tejidos

El manejo de los glúcidos por otros tejidos es diferente. Así, en el *músculo esquelético* no existen enzimas del *shunt* de las pentosas, no existe glucosa 6-fosfatasa (por lo que no se libera glucosa) ni existe gluconeogénesis. Por otro lado, la glucólisis emplea hexocinasa como enzima inicial y predominan las isoenzimas LDH_4 y LDH_5, de tal forma que existe mayor tendencia a fabricar lactato. La glucogenogénesis es de menor intensidad que la hepática y la glucogenólisis presenta una fosforilasa diferente a la presente en el hígado. También el *músculo cardíaco* maneja los glúcidos de forma diferente. Así, predominan las isoenzimas LDH_1 y LDH_2, por lo que el piruvato se transforma preferencialmente en acetil-CoA y existe un depósito escaso de glucógeno. Finalmente, el *sistema nervioso central* requiere de glucosa de forma continuada y posee poco glucógeno. La glucosa se metaboliza en un 95% por la glucólisis y el 5% por el *shunt* de las pentosas.

Transporte de glúcidos a través de las membranas

Los glúcidos no atraviesan libremente la membrana plasmática de los órganos, por lo que requieren sistemas *transportadores específicos.* Existen dos tipos fundamentales: los cotransportadores, que requieren energía y van ligados a movimientos del sodio (SGLUT) y los facilitadores (GLUT). Los dos principales cotransportadores son SGLUT1 (localizado en intestino y segmento S3 del túbulo proximal renal) y SGLUT2 (segmentos S1 y S2 de la nefrona) (v. caps. 38 y 45). Además de su efecto sobre la reabsorción tubular, SGLUT2 se expresa en las células α de los islotes de Langerhans facilitando el acceso de glucosa que inhibe la secreción de glucagón. Se han descrito hasta 14 sistemas específicos denominados GLUT, clasificados en tres clases, con una distribución tisular y afinidad por los sustratos diferente. Dentro de ellos, GLUT2 desempeña un papel esencial en la liberación de insulina por las células β de los islotes de Langerhans en respuesta al aumento de glucemia y es responsable del transporte de la glucosa a la sangre desde los enterocitos y las células tubulares renales. El transportador GLUT4, en

ausencia de insulina, está secuestrado en vesículas intracelulares, que contienen otras moléculas como la sinaptobrevina. En presencia de insulina o ejercicio, estas vesículas se desplazan hasta la membrana plasmática, se produce la unión entre la sinaptobrevina de la vesícula y la sintaxina de la membrana y se expresa GLUT4, con lo que se facilita la entrada de glucosa. La molécula GLUT1 es muy importante en el transporte de la glucosa al sistema nervioso central y a los eritrocitos y no requiere de la presencia de insulina. GLUT3 también contribuye al paso de glucosa al sistema nervioso central. GLUT5 es el principal transportador de fructosa en el intestino (y en algunas células tumorales), mientras que GLUT9 desempeña un papel importante en el transporte de uratos.

Hormonas reguladoras del metabolismo de los glúcidos

La glucemia plasmática es regulada por dos tipos de hormonas con acciones contrapuestas: la insulina y las hormonas contrainsulares (glucagón, catecolaminas, glucocorticoides y hormona del crecimiento [GH]).

La *insulina* es una hormona polipeptídica sintetizada por las células β de los islotes de Langerhans pancreáticos. Inicialmente se sintetiza una molécula precursora (preproinsulina) que se transforma en el aparato de Golgi en proinsulina. Posteriormente, la proinsulina se disocia en dos productos: insulina (formada por dos péptidos [A y B] unidos por puentes disulfuro) y péptido C, que se liberan en cantidades equimoleculares. Además, la secreción de insulina se asocia a la liberación de una proteína amiloide denominada amilina. El principal estímulo para la secreción de insulina es la hiperglucemia (v. fig. e63-1). La glucosa penetra en la célula β a través del GLUT2 y es fosforilada a glucosa 6-fosfato, iniciándose la glucólisis y sintetizándose ATP. El ATP inhibe los canales de potasio ATP-dependientes, lo que da lugar a acumulación de K, con despolarización celular y entrada de calcio, que promueve la liberación de insulina. También ejercen un efecto estimulante los aminoácidos, la acción vagal y los agentes β-adrenérgicos. Tiene interés destacar que algunos péptidos gastrointestinales denominados de forma genérica incretinas, como GIP (polipéptido inhibidor gástrico o péptido insulinotrópico glucosa-dependiente) y GLP-1 (péptido 1 análogo al glucagón), también promueven la secreción, lo que explica que la glucosa administrada por vía oral dé lugar a una mayor liberación de insulina que si fuera aportada por vía intravenosa. Ambas incretinas son rápidamente degradadas por la enzima dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV). Por el contrario, inhiben la secreción de insulina los estímulos α-adrenérgicos y la somatostatina (producida por las células δ y actuando por un mecanismo paracrino).

Los efectos de la insulina se ejercen por la interacción con receptores específicos, que presentan actividad tirosina cinasa. Las consecuencias

globales de la interacción insulina/receptor se ejercen sobre la síntesis proteica, modificando la actividad de sistemas enzimáticos y modificando la expresión de los transportadores GLUT4.

Las acciones de la insulina en los tres tejidos más activos desde el punto de vista metabólico, que son el hepático, el adiposo y el muscular, son las siguientes:

- **Hígado.** Aunque la insulina no es necesaria para que la glucosa penetre en los hepatocitos, dentro de ellos promueve su utilización para la síntesis de ácidos grasos y la glucogenogénesis e inhibe la glucogenólisis, la gluconeogénesis y la cetogénesis.
- **Tejido adiposo.** Es una hormona lipogénica y antilipolítica. Así, por un lado, activa la lipoproteína lipasa endotelial, por lo que libera ácidos grasos de los quilomicrones y de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL); por otro lado, al promover la entrada de glucosa en el adipocito, facilita la generación de glicerol-fosfato. La unión de ácidos grasos y glicerol lleva a la formación de triacilglicéridos. Finalmente, inhibe la lipólisis, actuando sobre la lipasa hormonosensible. En el capítulo 64 se indican de forma más precisa estos procesos.
- **Músculo.** La insulina es necesaria para que la glucosa penetre en las fibras musculares y también promueve un balance negativo de aminoácidos, estimulando su captación y frenando el catabolismo proteico.

La desactivación de la insulina tiene lugar en el hígado, que la aclara activamente y la desintegra en los lisosomas. Sin embargo, la vida media del péptido C es mucho más larga.

El *glucagón* es sintetizado, en forma de proglucagón, en las células α de los islotes pancreáticos. Los principales estímulos para su liberación son la hipoglucemia y la presencia de aminoácidos. Este último hecho es importante porque evita la hipoglucemia tras una comida rica en proteínas y pobre en glúcidos, ya que aparecería hipoglucemia por la hiperinsulinemia. Por el contrario, los ácidos grasos, los cuerpos cetónicos, GLP-1 y el ácido γ-aminobutírico (GABA) inhiben su liberación. El glucagón tiene una vida media muy breve (3-6 min) y actúa principalmente sobre los hepatocitos, estimulando la glucogenólisis, la gluconeogénesis y la cetogénesis.

La *GH,* los *glucocorticoides* y las *catecolaminas,* ya descritos en los capítulos 57 y 59, actúan de la siguiente forma: los glucocorticoides promueven la gluconeogénesis, las catecolaminas son glucogenolíticas modulando la liberación de insulina y las tres estimulan la lipólisis activando la lipasa hormonosensible; además, la GH y los glucocorticoides generan una situación de resistencia a la acción de la insulina.

En líneas generales, la insulina es una hormona posprandial y anabolizante, ya que, al ser liberada por la glucosa absorbida en el intestino,

favorece el depósito de glucógeno en el hígado y en el músculo, la síntesis de ácidos grasos y de triacilglicéridos en el hígado, la de triacilglicéridos en el tejido adiposo y la de proteínas en el músculo. Por el contrario, las hormonas contrainsulares son las del ayuno y, salvo excepciones como la GH en cuanto a anabolizante proteica, son catabólicas, ya que son glucogenolíticas, promotoras de la gluconeogénesis hepática consumiendo aminoácidos de procedencia muscular y lipolíticas para liberar ácidos grasos, que el músculo utiliza como fuente de energía y el hígado utiliza para sintetizar lipoproteínas y cuerpos cetónicos. De esta forma, se asegura en todo momento que la glucemia se mantenga normal para la provisión del encéfalo y de otros tejidos que no pueden prescindir de este glúcido.

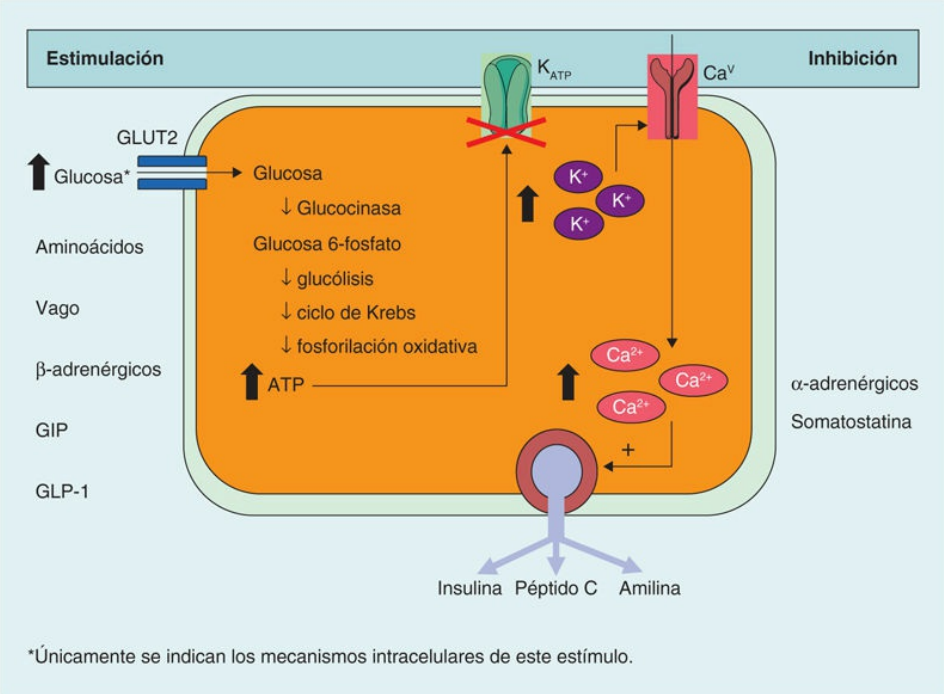


FIGURA E63-1 Liberación de insulina por las células β de los islotes de Langerhans. *GIP, gastric inhibitory polypeptide; GLP-1, glucagon-like peptide 1*.

Control de la glucemia plasmática y fenómenos asociados

La alimentación en el ser humano es discontinua, en la que alternan períodos de alimentación y de ayuno. Sin embargo, tanto la hiperglucemia como la hipoglucemia son nocivas para el organismo. Por ello, es preciso que se produzca una regulación fina en ambos períodos, que revisaremos brevemente.

Control de la glucemia en el período posprandial

En este período se produce la entrada de glucosa (aproximadamente 100-200 g) por comida principal. La hiperglucemia y el aporte de aminoácidos son estímulos para la liberación de insulina, que es la hormona esencial en esta fase, disminuyendo las hormonas contrainsulares. Las consecuencias son de varios tipos (fig. 63-3):

- Aumento de la glucemia plasmática.
- Entrada de glucosa en el hígado, con estímulo de la glucogenogénesis, y lógicamente se inhibe la producción de glucosa por las dos vías habituales (glucogenólisis y gluconeogénesis).
- Expresión de GLUT4 en células musculares con entrada de glucosa que se utiliza para la glucogenogénesis.
- Expresión de GLUT4 en las células del tejido adiposo, con lo que se facilita la entrada de glucosa, que se metaboliza a glicerol 3-fosfato. Asimismo, se estimulan la producción de ácidos grasos a partir de acetil-CoA y la captación de estos ácidos grasos a partir de las lipoproteínas plasmáticas. Las consecuencias son un aumento de la síntesis de triacilglicéridos y la inhibición de la cetogénesis (por la propia insulina y por el malonil-CoA).

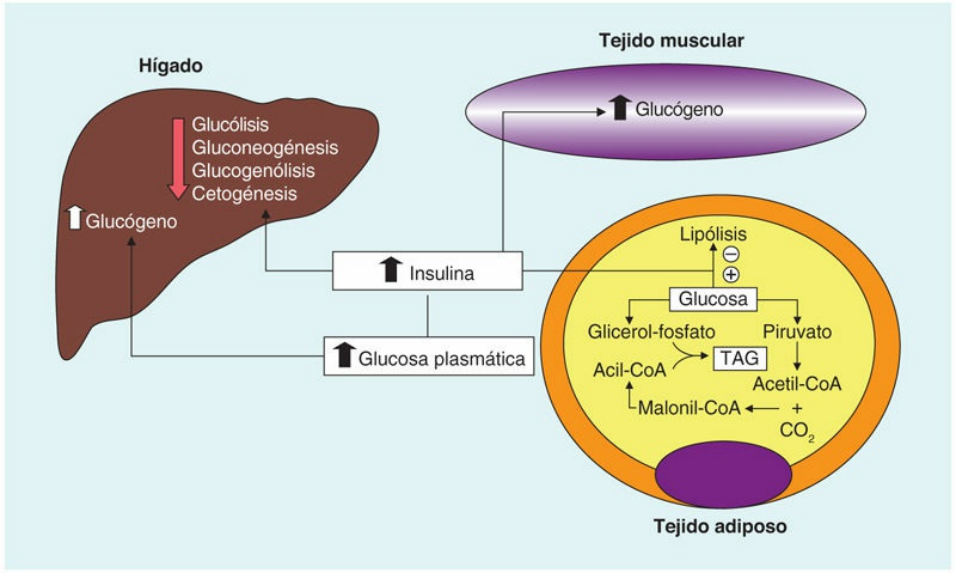


FIGURA 63-3 Control de la glucemia en el período posprandial.

Control de la glucemia en la fase de ayuno

En esta fase cesa el aporte de glucosa, aunque el organismo sigue consumiéndola a razón de 9-10 g/h. Por ello, si no se dispusiera de

mecanismos reguladores, en aproximadamente 30 min se consumiría toda la glucosa plasmática. El control de esta fase tiene lugar a cargo de las hormonas contrainsulares, que están elevadas, en presencia de valores basales de insulina.

El aporte de glucosa en esta fase depende en un 80% de la glucogenólisis y en un 20% de la gluconeogénesis (principalmente hepática). Para que tenga lugar esta gluconeogénesis, es preciso el aporte de sustratos por tejidos extrahepáticos (fig. 63-4). De este modo, en el músculo se produce un estímulo de la glucólisis con generación de lactato y la liberación de aminoácidos, en particular, alanina. Tanto el lactato como los aminoácidos son utilizados por el hígado para la síntesis de glucosa. En el tejido adiposo se produce la lipólisis de los triacilglicéridos, que da lugar a la producción de glicerol (utilizado para la gluconeogénesis) y ácidos grasos libres. Los ácidos grasos libres son, en parte, utilizados para la obtención de energía (p. ej., por el músculo esquelético, el músculo cardíaco o el riñón) y el resto son captados por los hepatocitos. En estas últimas células, una parte de los ácidos grasos libres se emplea para la síntesis de cuerpos cetónicos (cetogénesis). Un paso clave en la cetogénesis es la entrada de los ácidos grasos (en forma de acil-CoA) en la mitocondria, proceso catalizado por la enzima carnitina-palmitoílo transferasa de tipo I y regulado de forma negativa por insulina y malonil-CoA. Una vez en el interior de la mitocondria, se produce la β-oxidación de los ácidos grasos formando inicialmente acetil-CoA. La unión de tres moléculas de acetil-CoA condiciona la formación de β-hidroximetilglutaril-CoA que, por acción de la enzima β-hidroximetilglutaril-CoA liasa, genera los cuerpos cetónicos acetoacetato y β-hidroxibutirato. Estos cuerpos cetónicos son empleados como combustible por el sistema nervioso central y el músculo, eliminándose por el aliento (acetona) y por el riñón.

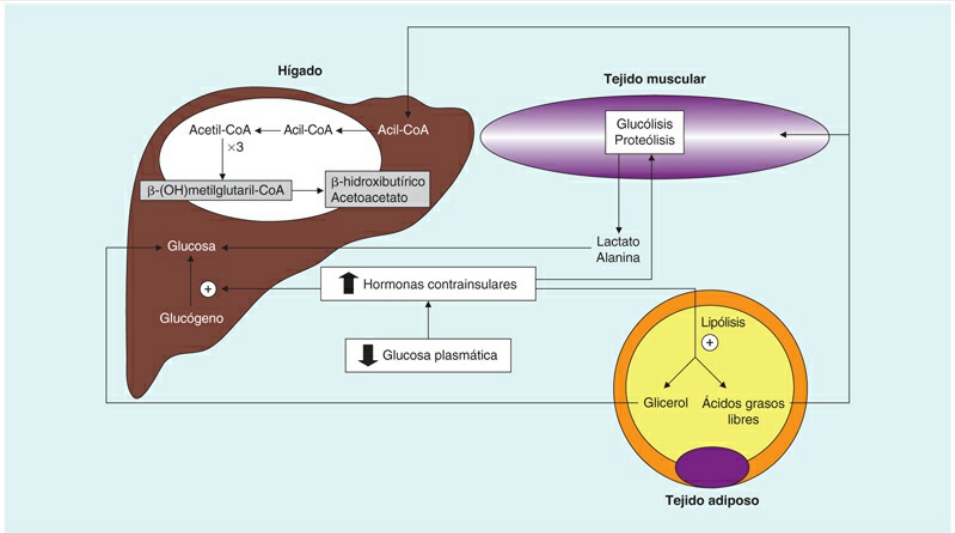


FIGURA 63-4 Control de la glucemia en el ayuno.

Exploración

En este apartado nos centraremos exclusivamente en las pruebas de laboratorio útiles en el estudio del metabolismo de los glúcidos, ya que las manifestaciones clínicas son muy numerosas y afectan a la mayoría de los aparatos y sistemas. A continuación, se indican las más utilizadas.

Determinación de la glucemia

La medida de la glucosa sanguínea puede realizarse sobre una muestra de sangre venosa (en la que se mide realmente la glucosa en suero) y sobre sangre total obtenida por punción digital (midiendo la concentración de glucosa en sangre capilar). Teniendo en cuenta que la concentración de glucosa en los eritrocitos es menor que en el suero, la medida de glucemia en la sangre capilar es un 10% menor que la obtenida en sangre venosa.

Por otro lado, la concentración de glucosa depende de la ingesta, por lo que los valores obtenidos deben ser interpretados de acuerdo con el momento en el que fueron obtenidos. Así, valores de glucemia en ayunas (basal) iguales o superiores a 126 mg/dL o glucemia en cualquier momento (glucemia casual) superior a 200 mg/dL en presencia de síntomas de diabetes (poliuria, polidipsia o pérdida inexplicada de peso) se consideran diagnósticos de diabetes mellitus. Por otro lado, en presencia de valores de glucemia en ayunas entre 100 y 125 mg/dL se considera que existe intolerancia a la glucosa. La detección de una concentración sanguínea de glucosa menor de 50 mg/dL define la hipoglucemia.

Determinación de la glucosa en orina o glucosuria

En condiciones normales es negativa, ya que la glucosa solo aparece en la orina cuando la cantidad filtrada en el glomérulo supera la capacidad del túbulo para reabsorberla, lo que ocurre cuando la glucemia es de 160-180 mg/100 mL.

Determinación de cuerpos cetónicos en sangre y orina

La medida tradicional de los cuerpos cetónicos en sangre y orina se realiza mediante la prueba del nitroprusiato, que detecta principalmente

acetoacetato, pero no ácido β-hidroxibutírico. Recientemente, se han descrito técnicas de fácil realización que permiten medir de forma directa ácido β-hidroxibutírico. Se considera que existe hipercetonemia cuando la concentración de cuerpos cetónicos es superior a 1 mM y cetoacidosis si es mayor de 3 mM. Además de la concentración total de cuerpos cetónicos, es interesante medir la relación 3β-hidroxibutírico/acetoacetato. Esta relación se encuentra aumentada en la cetoacidosis diabética, alcohólica y si existe acidosis láctica.

Prueba de sobrecarga oral con glucosa

Esta prueba consiste en medir la glucemia basal y, después de administrar 75 g de glucosa por vía oral, determinar la glucemia cada media hora durante 2 h. Si la glucemia a las 2 h es superior a 200 mg/dL, se puede realizar el diagnóstico de diabetes. Cuando los valores a las 2 h están entre 140 y 199 mg/dL, se define como intolerancia oral a la glucosa. Es evidente que no tiene sentido su realización si el paciente ya cumple criterios de diabetes.

Hemoglobina glicada (HbA_{1c})

La glucosa se une de forma no enzimática (glicación) a diversas proteínas (p. ej., la hemoglobina) en relación directa con su concentración. Por ello, la determinación de hemoglobina glicada (HbA_{1c}) es una medida aproximada del control de la glucemia en los últimos meses, ya que la vida media de los eritrocitos es de 90-120 días. Se considera que existe un buen control de la glucemia cuando la hemoglobina glicada es menor del 7% (v. fig. e63-2). Esta magnitud se modifica por otros factores como el consumo de alcohol, la presencia de hemoglobinopatías, diferentes formas de anemia o los elevados niveles de vitamina C.

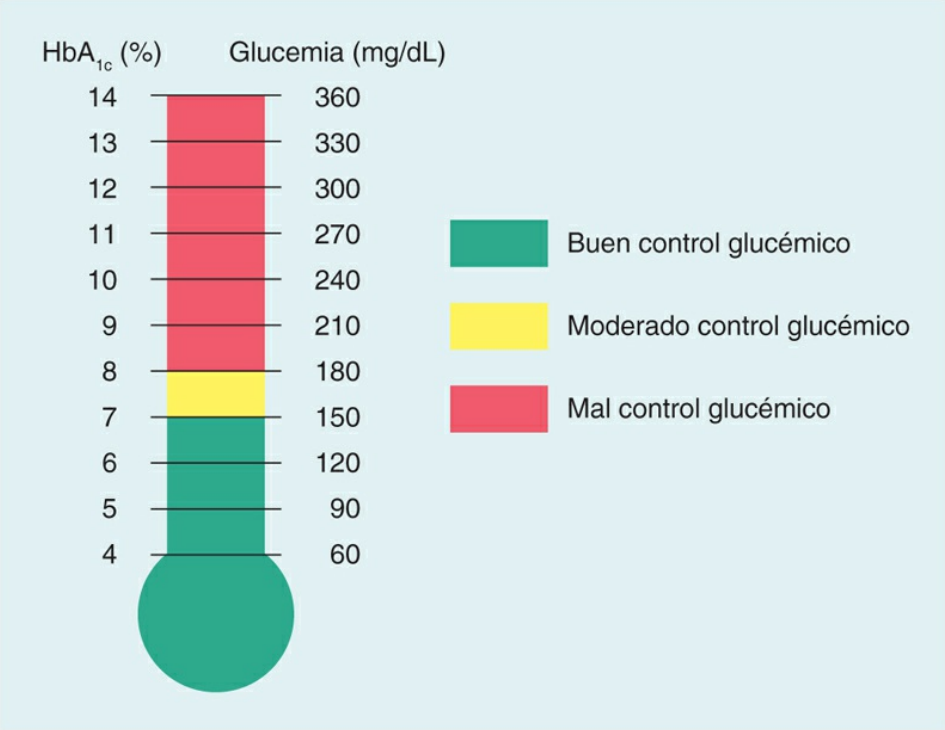


FIGURA E63-2 Relación entre la HbA_{1c} y los niveles medios de glucemia.

Determinación de hormonas

La determinación de insulina y de las hormonas contrainsulares tiene valor en el estudio de pacientes con hipoglucemia y con diabetes secundaria. Estas determinaciones deben realizarse de forma simultánea con el nivel de glucemia.

Determinación de péptido C

La medida de las concentraciones de péptido C es una prueba útil para evaluar si un hiperinsulinismo es de origen endógeno (en el que estará elevado) o exógeno (en el que estará disminuido).

Determinación de enzimas y sustratos hidrocarbonados en células y tejidos

Tiene interés en el estudio de alteraciones del metabolismo intermediario de los glúcidos. Para ello, se requiere la obtención de células sanguíneas y muestras de diferentes tejidos obtenidas por biopsia.

Síndromes

Estudiaremos, sucesivamente, el síndrome hiperglucémico o diabético, el hipoglucémico y algunos ejemplos de trastornos congénitos.

Síndrome hiperglucémico (diabetes mellitus)

El síndrome diabético se define por un dato fisiopatológico, la deficiencia absoluta o relativa de insulina, que condiciona una alteración bioquímica característica, la hiperglucemia, así como las manifestaciones clínicas derivadas de la hiperglucemia (poliuria, polidipsia y polifagia) y de sus complicaciones (micro- y macroangiopáticas).

Mecanismos y causas

El mecanismo común a todos los tipos de diabetes mellitus es la deficiencia de insulina, ya que en todos los casos las manifestaciones se corrigen con la administración de cantidades mayores o menores de esta hormona. La deficiencia de insulina puede ser absoluta (cuando la secreción es insuficiente para controlar la glucemia) o relativa (cuando la cantidad de insulina segregada, independientemente de la cantidad, es incapaz de controlar la glucemia, generalmente por resistencia a su acción).

La clasificación actual de los síndromes diabéticos incluye dos formas «primarias» y varias formas secundarias.

Formas primarias

Se incluyen en este grupo la diabetes de tipo 1 y la diabetes de tipo 2, cuyas principales diferencias se indican en la tabla 63-1.

Esta clasificación presenta algunas limitaciones, ya que existe un subtipo de diabetes con características clínicas de diabetes de tipo 2 y autoanticuerpos frente a los islotes de Langerhans denominada LADA *(latent autoimmune diabetes of adults).*

Tabla 63-1

Diferencias entre las diabetes primarias

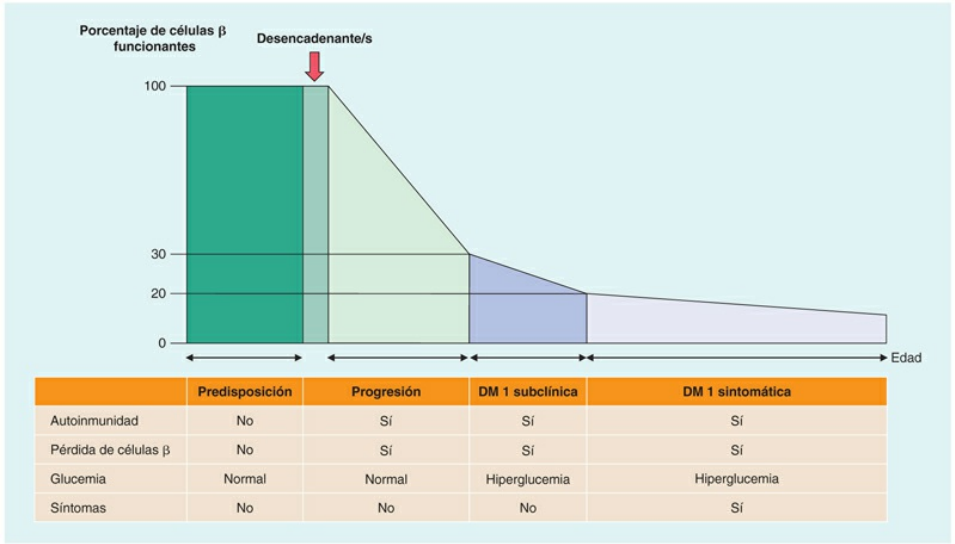
	Diabetes de tipo 1	Diabetes de tipo 2
Frecuencia relativa	10%	90%
Edad de inicio	< 30 años	> 40 años
Obesidad	No	Sí
Asociación a HLA	Sí	No
Anticuerpos antiinsulares	Sí	No

Cetoacidosis	Sí	No

Diabetes de tipo 1

En esta forma de diabetes existe una deficiencia absoluta de insulina debida a la destrucción de los islotes de Langerhans.

En la mayoría de los casos existe un componente autoinmune (tipo 1a), mientras que en algunos casos no se objetivan datos de autoinmunidad (1b). En la patogenia de la diabetes de tipo 1 pueden distinguirse varios períodos evolutivos (fig. 63-5). Un aspecto previo al inicio del desarrollo de este síndrome es la presencia de una *predisposición genética.* Los haplotipos mejor caracterizados son HLADR3-DQ2 y HLADR4-DQ8, aunque difieren dependiendo de las regiones geográficas. El inicio de las lesiones tiene lugar por la aparición de *factores desencadenantes* de diversos tipos: virus (especialmente, enterovirus), factores nutricionales diversos o tóxicos, que llevarían a la exposición de neoantígenos. El siguiente paso es la inducción de una *respuesta autoinmune* que progresivamente lleva a la destrucción de las células β. Existen dos tipos de pruebas del papel de la autoinmunidad en la DM de tipo 1: la presencia de insulinitis (inflamación de los islotes de Langerhans) y la presencia de anticuerpos frente a las células de los islotes de Langerhans (ICA, *islet-cell antibodies*). Los principales tipos de células que infiltran los islotes son los linfocitos CD8(+), los macrófagos y los linfocitos CD4. Por otro lado, los principales autoanticuerpos se dirigen frente a cuatro moléculas: *a)* insulina (*insulin antibodies* [IAA]); *b)* anticuerpos frente a GAD *(glutamic acid decarboxilase); c)* anticuerpos frente a las tirosina fosfatasas (*insulinoma-associated autoantigen 2* [IA-2A]), y *d)* transportador de cinc 8 *(ZnT8A).* Los primeros en aparecer suelen ser IAA y anti-GAD, además asociados a HLADR4-DQ8 y HLADR3-DQ2. Aunque estos autoanticuerpos no parecen desempeñar un papel esencial en la destrucción, son marcadores de la lesión de los islotes de Langerhans.



	Predisposición	Progresión	DM 1 subclínica	DM 1 sintomática
Autoinmunidad	No	Sí	Sí	Sí
Pérdida de células β	No	Sí	Sí	Sí
Glucemia	Normal	Normal	Hiperglucemia	Hiperglucemia
Síntomas	No	No	No	Sí

FIGURA 63-5 Patocronía de la diabetes de tipo 1.

Diabetes de tipo 2

En esta forma de diabetes existe una deficiencia absoluta o relativa de insulina debido a la coexistencia de varios factores que se representan en la figura 63-6. Los más característicos son la deficiencia de producción de insulina y la resistencia a los efectos de la misma. Existe un importante componente genético en la diabetes de tipo 2, aunque poligénico y no asociado a HLA concretos (con excepción de algunos grupos étnicos, como los indios pima).

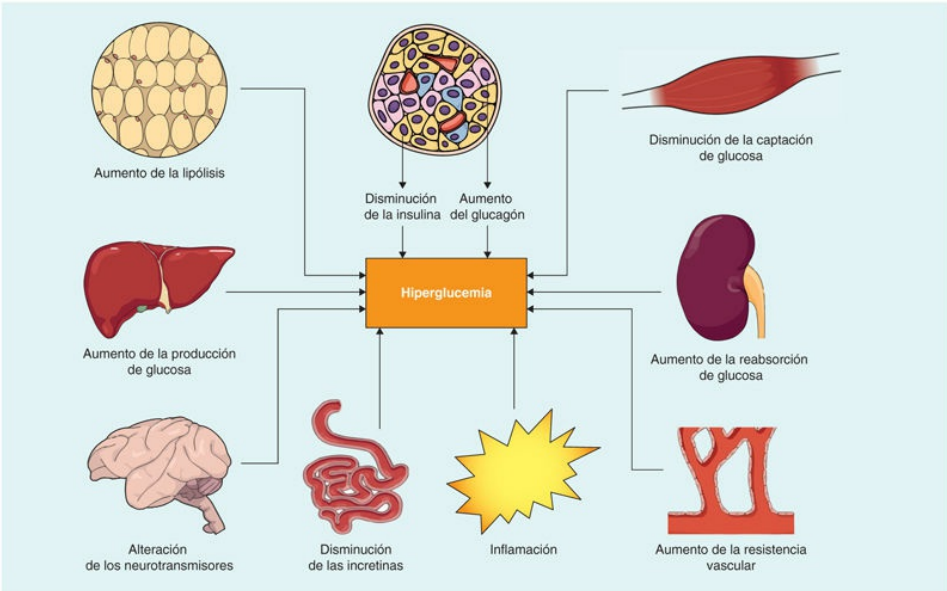


FIGURA 63-6 Patogenia de la diabetes de tipo 2.

Formas secundarias

Dentro de las causas «secundarias» se incluyen varios tipos de procesos, de los que destacaremos los mediados por tres tipos de mecanismos:

1. **Defectos genéticos de las células β pancreáticas.** El más característico es la diabetes del adulto de inicio en la juventud (*madurity onset diabetes of the young* [MODY]), una forma heredada con carácter autosómico dominante, de inicio precoz (generalmente antes de los 25 años), con un curso clínico similar al de la diabetes de tipo 2.

En una de las formas más frecuentes (MODY 2) existe una deficiencia heterocigótica de glucocinasa en los islotes de Langerhans y en hepatocitos. Por ello, la liberación de insulina en respuesta a la glucemia es infranormal y está disminuida la acumulación de glucógeno en el hígado.

2. **Alteraciones pancreáticas.** Tiene lugar en la afectación pancreática global (p. ej., pancreatitis crónica, neoplasia pancreática, hemocromatosis).
3. **Aumento de la producción de hormonas contrainsulares.** Aparece diabetes secundaria en los síndromes de hiperproducción de glucocorticoides (síndrome de Cushing), GH (acromegalia), catecolaminas (feocromocitoma) o glucagón (glucagonoma).

Consecuencias y manifestaciones

La diabetes mellitus puede manifestarse por un síndrome metabólico de inicio subagudo, por complicaciones agudas o por complicaciones crónicas. En la diabetes de tipo 2 no es excepcional que esta enfermedad se detecte en un análisis rutinario o cuando aparezca una complicación crónica.

Diabetes no complicada

La deficiencia de insulina altera el metabolismo de los tres principios inmediatos e, indirectamente, el balance hidrosalino y el equilibrio ácido-base. Las consecuencias de estas alteraciones son las siguientes:

- **Metabolismo hidrocarbonado.** La deficiencia de insulina disminuye la entrada de glucosa en el músculo y en el tejido adiposo. Por otro lado, el aumento de las hormonas contrainsulares estimula la glucogenólisis y la gluconeogénesis. Las consecuencias clínicas de estas alteraciones son la hiperglucemia y la glucosuria.
- **Metabolismo lipídico.** La disminución de insulina y el aumento de hormonas contrainsulares inhibe la lipogénesis y estimula la lipólisis. La consecuencia inmediata es el aumento de la producción de ácidos grasos, que son captados por los hepatocitos. En estas células, los ácidos grasos son transformados en cuerpos cetónicos, al estar

facilitado el paso al interior de la mitocondria por el aumento del cociente glucagón/insulina. El aumento de los cuerpos cetónicos da lugar a hipercetonemia y cetonuria. Por otro lado, el incremento del aporte de ácidos grasos al hígado da lugar a modificaciones del metabolismo de las lipoproteínas (v. cap. 64).

- **Metabolismo proteico.** Existe una exaltación del catabolismo proteico muscular con liberación de los aminoácidos a la sangre y captación por el hígado, para ser utilizados en la gluconeogénesis.
- **Balance hidrosalino.** La glucosuria provoca una diuresis osmótica, lo cual supone que se pierdan por la orina agua y electrólitos. Por otro lado, los cuerpos cetónicos, que son aniones, al ser eliminados también por la orina, arrastran cationes que los neutralizan. La consecuencia global es que los pacientes presentan una depleción de agua y de sodio.
- **Equilibrio ácido-base.** Como los cuerpos cetónicos son ácidos fijos, su acumulación en el medio interno origina una acidosis metabólica (v. cap. 69).

Las manifestaciones que la caracterizan son las siguientes: *poliuria* atribuible a la diuresis osmótica y la *polidipsia* subsiguiente. La *astenia* y la *disminución injustificada de peso* se deben a la pérdida de glucosa por la orina y al predominio del catabolismo sobre el anabolismo. La *polifagia* es otro dato característico de la diabetes mellitus, relacionado con la disminución de actividad del centro de la saciedad.

Complicaciones agudas

Los tres tipos principales de complicaciones agudas en el paciente diabético son la cetoacidosis, el síndrome hiperglucémico hiperosmolar y la hipoglucemia (v. más adelante). En general, la cetoacidosis y el síndrome hiperglucémico hiperosmolar tienen los mismos desencadenantes: ausencia de producción endógena de insulina (en la diabetes de tipo 1), administración insuficiente de insulina o hipoglucemiantes, y situaciones de estrés que aumentan la producción de hormonas contrainsulares (p. ej., infecciones, infarto agudo de miocardio, traumatismos). Las características diferenciales entre ambas situaciones se indican en la tabla 63-2.

Tabla 63-2

Complicaciones agudas en la diabetes mellitus

	Cetoacidosis diabética	Síndrome hiperglucémico hiperosmolar
Tipo de diabetes	Más frecuente en tipo 1	Más frecuente en tipo 2
Respiración de Kussmaul	Sí	No
***Foetor* cetonémico**	Sí	No
Coma	Menos frecuente	Más frecuente

Glucemia	Elevada	Muy elevada
Deshidratación	Presente	Muy importante
Trombosis	Poco frecuente	Muy frecuente

Cetoacidosis diabética

En esa situación, los dos fenómenos patogénicos esenciales son la disminución de insulina y el aumento de hormonas contrainsulares. Las consecuencias principales se ejercen sobre el tejido adiposo y el hígado (fig. 63-7).

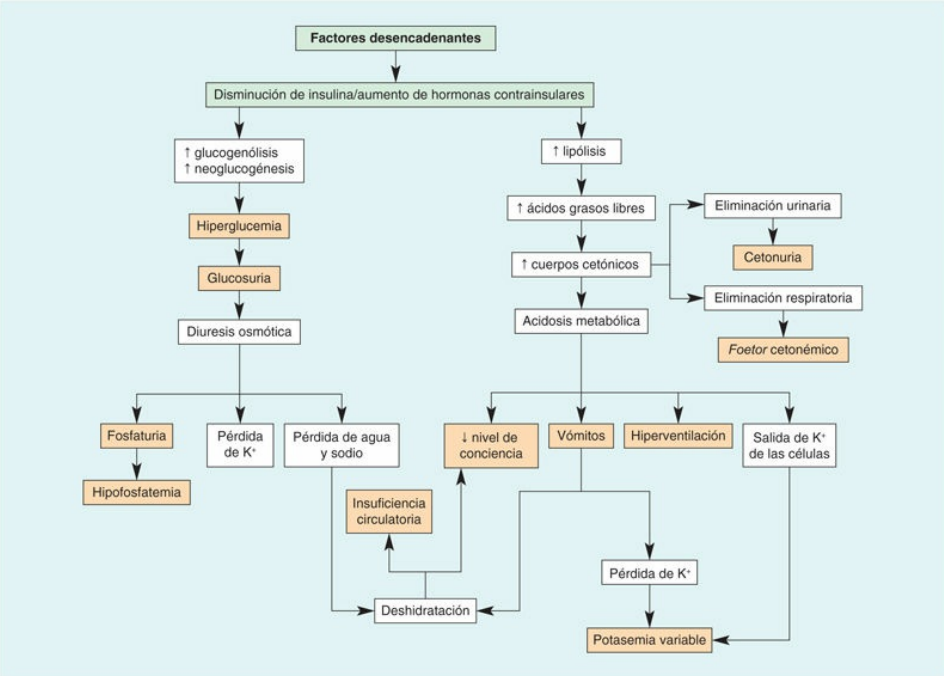


FIGURA 63-7 Patogenia de la cetoacidosis diabética.

Así, se estimula la lipólisis en el tejido adiposo, generando glicerol (que será utilizado para la gluconeogénesis) y ácidos grasos libres. Estos, captados por el hígado, son transformados en cuerpos cetónicos que pasan al plasma y son utilizados, en parte, por el músculo y el sistema nervioso. Los restantes cuerpos cetónicos se eliminan por la orina (cetonuria) o el aliento (dando lugar al *foetor* cetonémico, con olor a manzanas), o bien se acumulan en el organismo y ocasionan una acidosis metabólica. Las consecuencias de esa acidosis metabólica son de varios tipos: hiperventilación (respiración de Kussmaul), vómitos (que contribuyen a la deshidratación y pérdida de potasio) y desplazamiento del potasio desde el medio intracelular hasta el extracelular.

Las alteraciones hormonales modifican el metabolismo glucídico hepático, estimulando la glucogenólisis y la gluconeogénesis. La consecuencia inmediata es la hiperglucemia, que, cuando supera el dintel de reabsorción tubular, ocasiona glucosuria y diuresis osmótica. Las consecuencias de la

diuresis osmótica son la deshidratación, la pérdida de fosfatos y la pérdida de potasio.

La pérdida de agua y sodio lleva a la sequedad de la piel y las mucosas, a la insuficiencia circulatoria por hipovolemia y altera, junto con la acidosis metabólica, el nivel de conciencia.

Síndrome hiperglucémico hiperosmolar

Es otra situación crítica en la que existen manifestaciones de una profunda depleción hidrosalina, pero sin cetoacidosis. No existe una explicación aceptada de la inhibición de la cetogénesis, aunque se han postulado tres mecanismos: *a)* la presencia de niveles suficientes de insulina para inhibir la cetogénesis; *b)* la inhibición de la síntesis de cuerpos cetónicos por la hiperosmolalidad, y *c)* el bloqueo del paso de ácidos grasos a la mitocondria por la hiperglucemia extrema.

Las manifestaciones clínicas dependen de la pérdida de agua y sodio, pero predominantemente de agua, por lo que aumenta la osmolalidad del plasma y sale agua del interior de las células. La consecuencia más importante de esta deshidratación intracelular es la que aparece en el sistema nervioso central, disminuyendo el nivel de conciencia, lo cual puede ocasionar un coma (de hecho, la denominación clásica de este síndrome es coma hiperosmolar).

Complicaciones tardías

En la diabetes de larga evolución no controlada es habitual el desarrollo de complicaciones micro- y macroangiopáticas, así como lesiones directas del sistema nervioso periférico (fig. 63-8).

Varios tipos de datos sugieren la intervención tanto de factores metabólicos (el control de la hiperglucemia disminuye la incidencia de lesiones crónicas) como de factores genéticos (así, en algunos pacientes con un control estricto de la glucemia también aparecen complicaciones tardías).

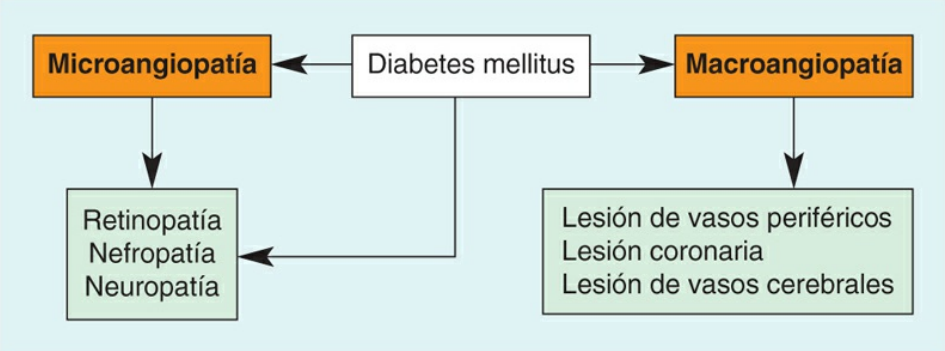


FIGURA 63-8 Complicaciones crónicas de la diabetes mellitus.

En la aparición de estas lesiones intervienen diferentes *mecanismos* (fig. 63-

9):

- **Alteración de la vía de los polioles.** En presencia de hiperglucemia mantenida, se activa la transformación de glucosa en sorbitol mediante la enzima aldosa reductasa. El aumento de sorbitol condiciona dos efectos nocivos: *a)* la acumulación intracelular, con retención osmótica de agua, lo que explica la desestructuración del cristalino, base de las cataratas, y *b)* por otro lado, se produce una deficiencia de mioinositol intracelular, por lo que se altera la síntesis de fosfatidilinositol. La consecuencia inmediata es una anomalía funcional de la proteína cinasa C y de la bomba Na^+-K^+-ATPasa, por lo que se alteran la función celular y la conducción nerviosa.
- **Alteraciones hemorreológicas.** En la diabetes mellitus aumenta la viscosidad plasmática, disminuye la deformabilidad de los eritrocitos y se incrementa la agregabilidad plaquetaria. Por estas razones existe un estado de hipercoagulabilidad que facilita el desarrollo de macroangiopatía.
- **Glicación no enzimática de proteínas.** En presencia de hiperglucemia crónica, se produce la glicación no enzimática de muchos tipos de proteínas. Las consecuencias más importantes se deben a la alteración de: *a)* colágeno de tipo IV y otras proteínas de la matriz extracelular (que ocasionan engrosamiento de las membranas basales); *b)* hemoglobina (que aumenta la afinidad por el oxígeno y altera la respuesta al 2,3-difosfoglicerato), y *c)* lipoproteínas (generando LDL anormales que son captadas por el sistema mononuclear fagocítico, promoviendo la aterosclerosis y alterando la captación de HDL).
- **Aumento de proteínas angiogénicas.** En formas evolucionadas de nefropatía y retinopatía diabética, se ha observado el papel patogénico de varias sustancias con propiedades angiogénicas, principalmente, VEGF y TGF-β.

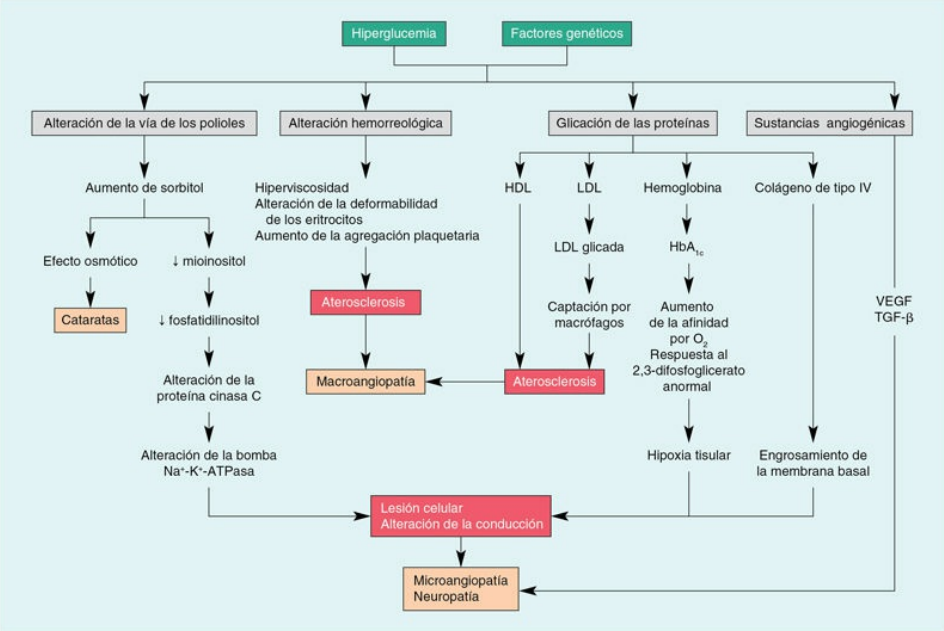


FIGURA 63-9 Mecanismos de las complicaciones tardías de la diabetes mellitus.

Las *manifestaciones clínicas* de la *microangiopatía* afectan a tres tipos de tejidos: retina, glomérulos renales y sistema nervioso periférico.

La *afectación retiniana* lleva a alteraciones visuales progresivas, que pueden culminar en la ceguera. En los momentos iniciales aparecen microaneurismas, exudados y microhemorragias que reciben la denominación de retinopatía simple. En fases evolucionadas aparece neoformación vascular (retinopatía proliferativa) y, posteriormente, se desarrollan complicaciones como hemorragias vítreas, glaucoma o desprendimiento de retina.

La *nefropatía diabética* es un proceso progresivo en el que, en un primer momento, aparecen lesiones funcionales (hiperfiltración) y, posteriormente, lesiones estructurales. El aumento del filtrado glomerular se produce por un doble mecanismo: un aumento de la presión de filtración porque se eleva el flujo sanguíneo del glomérulo, manteniéndose el calibre de la arteriola aferente mayor que el de la eferente, y aumento del Kf porque los glomérulos se hipertrofian, lo que supone un incremento de la superficie de membrana filtrante. Estos cambios son inducidos por la hiperglucemia, que estimula la síntesis de factores de crecimiento. Las lesiones estructurales de la nefropatía diabética afectan al glomérulo (siendo característica la glomeruloesclerosis nodular de Kimmelstiel-Wilson), al túbulo proximal (células de Armani-Ebstein) y a la arteriola.

La *neuropatía diabética* puede afectar al sistema de relación, adoptando una forma simétrica (polineuropatía sensitivomotora) o asimétrica (de origen isquémico), o al sistema autonómico.

Las *manifestaciones de la macroangiopatía* son las características de la aterosclerosis de los vasos periféricos (v. cap. 34), coronarios (v. cap. 30) y del sistema nervioso central (v. cap. 79).

Síndrome hipoglucémico

Se denomina síndrome hipoglucémico a aquella situación caracterizada por una disminución de la glucemia (< 50 mg/dL) asociada a manifestaciones de neuroglucopenia y/o respuesta adrenérgica.

Mecanismos y causas

Atendiendo al momento de aparición, se distinguen dos tipos principales de hipoglucemias.

Hipoglucemias reactivas (inducidas por la ingesta)

Se deben a una alteración en la regulación de la respuesta insulínica a la ingesta. Las formas más características se deben a:

- **Formas iniciales de diabetes.** En las que la respuesta pancreática a la elevación de la glucemia posprandial es tardía y, por ello, excesiva para el momento en que tiene lugar.
- **Alteraciones anatómicas del tubo digestivo.** Por ejemplo, en personas con gastrectomía parcial, el vaciamiento rápido del resto del estómago supone la absorción brusca de la glucosa que contienen los alimentos, de tal forma que la hiperglucemia resultante desencadena una secreción excesiva de insulina.
- **Ingesta de alcohol sin hidratos de carbono** (p. ej., *gin-tonic*).
- **Metabolopatías congénitas** (p. ej., fructosemia o galactosemia).

Hipoglucemias del ayuno

La aparición de hipoglucemia durante el ayuno, una vez consumidos los glúcidos de la dieta, puede deberse a:

- **Aumento del consumo de glucosa.** Esta forma puede deberse a tumores extrapancreáticos consumidores de glucosa o a situaciones en las que la síntesis de cuerpos cetónicos es deficiente (p. ej., deficiencia de hidroximetilglutaril-CoA liasa).
- **Disminución de la producción de glucosa.** Esta circunstancia aparece en presencia de insuficiencia hepatocelular aguda (p. ej., hepatitis fulminante), un fallo específico de la glucogenólisis (p. ej., glucogenosis) o una alteración de la gluconeogénesis, tanto por inhibidores del proceso (p. ej., alcohol) como por deficiencia de sustratos (p. ej., en el embarazo existe una disminución de alanina).
- **Alteraciones de las hormonas reguladoras de la glucemia plasmática.** Pueden corresponder a un aumento en la secreción de insulina, a una disminución del aclaramiento de esta hormona o a una disminución de hormonas contrainsulares. El aumento en la producción de insulina puede deberse a la administración de

fármacos exógenos (p. ej., pentamidina, insulina o hipoglucemiantes orales) o a la producción endógena (p. ej., insulinoma). Disminuye el aclaramiento de insulina en el síndrome de Hirata por la presencia de anticuerpos antiinsulina, que secuestran la hormona y la liberan de forma errática. Finalmente, disminuye el efecto de hormonas contrainsulares en presencia de β-bloqueantes, en la insuficiencia suprarrenal o en la deficiencia de GH.

Consecuencias y manifestaciones

Los dos grupos de *manifestaciones clínicas* de la hipoglucemia dependen de mecanismos diferentes:

1. **Reacción adrenérgica.** Con aumento del tono simpático y de la liberación de catecolaminas. Esta respuesta rápida se caracteriza por ansiedad, temblor, palidez, sudación, palpitaciones, taquicardia e hipertensión. Estas manifestaciones son precoces y tanto más intensas cuanto más bruscamente se establece la caída de la glucemia.
2. **Neuroglucopenia.** Es decir, el trastorno de la función de las neuronas por la falta de glucosa. Esta manifestación es característica de las situaciones en las que el inicio de la hipoglucemia es gradual y cuando existen un bloqueo adrenérgico o una neuropatía autonómica. Las manifestaciones de la neuroglucopenia siguen una progresión craneocaudal característica; en un primer momento, aparecen manifestaciones corticales (somnolencia, sedación), subcorticales-diencefálicas (pérdida de conciencia, movimientos de liberación frontal, espasmos clónicos), mesencefálicas (movimientos tónicos), protuberanciales (espasmos en extensión) y bulbares (bradicardia, miosis, respiración atáxica, coma profundo).

Los *exámenes complementarios* útiles en este contexto son de varios tipos:

- **Momento de aparición de la clínica.** Permite distinguir las hipoglucemias reactivas, que aparecen antes de las 5 h posteriores a la última comida, de las hipoglucemias del ayuno, que aparecen después.

Tiene interés señalar en este contexto la denominada «tríada de Whipple», que consiste en la coexistencia de tres datos: la detección bioquímica de hipoglucemia, la presencia de sintomatología en ese momento y la corrección de la clínica al administrar glucosa.

- **Medida de la cantidad de glucosa diaria para mantener un estado de euglucemia.** Para ello se realizará una prueba de ayuno prolongado (72 h) administrando cantidades controladas de glucosa

para evitar la hipoglucemia. Unas necesidades diarias inferiores a 200 g/día indican un fallo en los sistemas protectores frente a la hipoglucemia (fallo hepático, deficiente glucogenólisis o gluconeogénesis, deficiencia de sistemas contrainsulares), mientras que un consumo superior a 200 g/día indica una sobreutilización.

- **Cociente insulina/glucosa** (μg/mL de insulina/mg/dL de glucosa). Permite distinguir entre el hiperinsulinismo (en el que dicho cociente es > 0,4) y el hiperconsumo de glucosa (por tumor extrapancreático o fallo de formación de cuerpos cetónicos, donde este índice es < 0,4).
- **Medida del péptido C.** Permite distinguir, dentro de los hiperinsulinismos, si este es endógeno (p. ej., insulinoma), en cuyo caso estarán elevados los niveles de péptido C, o exógeno (p. ej., administración *factitia* de insulina), en el que la concentración de péptido C será normal. En el síndrome de Hirata los niveles de péptido C también son normales, pero existe un aumento de anticuerpos antiinsulina.

Trastornos congénitos del metabolismo de los glúcidos

En otras partes de este manual se han considerado los defectos de la digestión y la absorción de glúcidos (v. cap. 38), del manejo renal de la glucosa (v. cap. 48) y de las enzimas del *shunt* de las pentosas (v. cap. 52). Por ello, únicamente señalaremos las alteraciones del metabolismo de la fructosa, la galactosa y el glucógeno.

Alteraciones del metabolismo de la fructosa

Existen dos defectos: la fructosuria benigna esencial y la fructosemia.

En la *fructosuria benigna esencial* existe una deficiencia de fructocinasa, por lo que se acumula fructosa que es eliminada por la orina, sin que aparezcan manifestaciones clínicas.

La *fructosemia* se debe a una deficiencia de fosfofructocinasa, acumulándose fructosa 1-fosfato y fructosa. El aumento de fructosa 1-fosfato tiene varias consecuencias nocivas: *a) acumulación en los hepatocitos,* produciendo cirrosis; *b) inhibición de la gluconeogénesis,* por lo que tras la ingesta de frutas aparece hipoglucemia, lo que explica la aversión a las frutas en estos pacientes, y *c) estimulación de la glucólisis,* con aumento en la producción de lactato, que compite con la excreción renal de ácido úrico, ocasionando hiperuricemia.

Alteraciones del metabolismo de la galactosa

Existen dos defectos: la deficiencia de galactocinasa y la galactosemia.

En la *deficiencia de galactocinasa* se produce una acumulación de galactosa,

que se transforma en galactitol. La acumulación de este producto en el cristalino ocasiona retención de sodio y aparición de cataratas.

En la *galactosemia* existe un defecto de galactosa 1-fosfato uridil transferasa. La acumulación de galactosa 1-fosfato ocasiona importantes consecuencias: *a) cataratas,* por el mismo mecanismo que en la deficiencia de galactocinasa; *b) hepatopatía,* por acumulación en los hepatocitos; *c) retraso mental,* por acumulación en el sistema nervioso; *d) síndrome renal de Fanconi,* por lesión tubular, y *e)* elevación falsa de los niveles de HbA_{1c}.

Alteraciones del metabolismo del glucógeno

Las glucogenosis son defectos hereditarios del metabolismo del glucógeno. Existen nueve defectos descritos, la mayoría de los cuales corresponden a alteraciones en la degradación (solo en el tipo IV o enfermedad de Andersen está afectada la síntesis).

Desde un punto de vista fisiopatológico, existen cuatro variedades:

1. **Formas hepático-hipoglucémicas** (p. ej., la enfermedad de Von Gierke). En estas formas se acumula glucógeno en los órganos gluconeogénicos (hígado y riñón) y es frecuente la aparición de hipoglucemia durante el ayuno o tras la ingesta de alimentos pobres en glucosa. Este último hecho condiciona una continua estimulación de las hormonas contrainsulares y, por lo tanto, un aspecto cushingoide.
2. **Formas musculares** (p. ej., la enfermedad de McArdle). En este grupo, durante el ejercicio intenso, el músculo es incapaz de generar ATP a partir del glucógeno o de sintetizar lactato. Por ello, aparecen datos que indican el sufrimiento muscular, como la aparición de calambres, dolor muscular y rotura muscular (con aumento de mioglobina y creatina cinasa [CK] en sangre).
3. **Enfermedad de Pompe.** Es una lisosomopatía.
4. **Enfermedad de Andersen.** En ella, la enzima ramificante es deficitaria y se acumula glucógeno anormal en los hepatocitos, con la aparición de cirrosis.

Autoevaluación

Preguntas

1. Con respecto a la glucólisis, es falso que:
    a) Es un proceso metabólico que tiene lugar en todas las células (incluidos los eritrocitos)
    b) El paso inicial es catalizado en todas las células por la glucocinasa

c) Las dos enzimas claves que regulan esta vía son la fosfofructocinasa y la piruvato cinasa
d) El producto final en aerobiosis es acetil-CoA
e) El producto final en anaerobiosis es lactato

2. ¿Cuál de los siguientes transportadores de la familia GLUT es el responsable de la regulación de la glucemia por su expresión en las células β de los islotes de Langerhans?
a) GLUT1
b) GLUT2
c) GLUT3
d) GLUT4
e) GLUT5

3. ¿Cuál de las siguientes sustancias es una incretina?
a) Glucagón
b) GLP-1 (péptido 1 análogo al glucagón)
c) Cortisol
d) GH
e) Noradrenalina

4. La principal utilidad clínica de la medida de péptido C es:
a) Distinguir la hipoglucemia reactiva de la hipoglucemia del ayuno
b) Distinguir entre diabetes de tipo 1 y diabetes de tipo 2
c) Distinguir entre cetoacidosis diabética y síndrome hiperglucémico hiperosmolar
d) Distinguir entre hiperinsulinismo exógeno e hiperinsulinismo endógeno
e) Ninguna de las anteriores

5. La presencia de anticuerpos frente a islotes, insulina, GAD e IA es característica de:
a) Diabetes de tipo 1a
b) Diabetes de tipo 1b
c) Diabetes de tipo 2
d) Diabetes de tipo MODY
e) Ninguna de las anteriores

6. En la cetoacidosis diabética no esperaría encontrar:
a) Cetonuria
b) Hiperventilación
c) Hiperfosfatemia
d) Vómitos
e) Deshidratación

7. En el síndrome hiperglucémico hiperosmolar es más frecuente, con respecto a la cetoacidosis diabética, encontrar:
a) Coma
b) Deshidratación
c) Trombosis

d) Todas las anteriores
e) Ninguna de las anteriores

8. ¿Cuál de los siguientes mecanismos es el responsable de la aparición de cataratas en la diabetes mellitus?
   a) Formación de sorbitol
   b) Disminución de mioinositol
   c) Alteraciones hemorreológicas
   d) Glucación no enzimática de proteínas
   e) Aumento de factores angiogénicos
9. No es una causa de hipoglucemia reactiva:
   a) Gastrectomía parcial
   b) Insulinoma
   c) Galactosemia
   d) Ingesta de alcohol sin hidratos de carbono
   e) Fructosemia
10. Paciente con hipoglucemia del ayuno que requiere > 200 g/día de glucosa para mantener cifras de glucosa normales. El cociente insulina/glucosa es > 0,4 y los niveles de péptido C son normales. Sospechará:
   a) Deficiencia de hormonas contrainsulares
   b) Tumor extrapancreático consumidor de glucosa
   c) Deficiencia de generación de cuerpos cetónicos
   d) Insulinoma
   e) Ninguno de los anteriores

Respuestas

1. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: la glucólisis (vía de Embden- Meyerhof) es una vía metabólica extramitocondrial que se encuentra en todos los tejidos, revistiendo mayor importancia en los eritrocitos y, en situaciones de estrés, en el músculo esquelético y el cardíaco. La conversión de glucosa en glucosa 6-fosfato es la primera fase de esta vía y está catalizada por dos tipos de enzimas (glucocinasa y hexocinasa). Las dos enzimas clave que regulan la glucólisis son, en este orden, fosfofructocinasa y piruvato cinasa, y los factores reguladores son la tasa relativa de ATP/ADP y la insulina. En condiciones anaerobias, el producto final de esta vía es el lactato, mientras que en la aerobiosis se sintetiza acetil-CoA.

2. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: se han descrito hasta 14 sistemas específicos denominados GLUT, clasificados en tres clases, con una distribución tisular y

afinidad por los sustratos diferente. Dentro de ellos, GLUT2 desempeña un papel esencial en la liberación de insulina por las células β de los islotes de Langerhans en respuesta al aumento de glucemia y es responsable del transporte de la glucosa a la sangre desde los enterocitos y las células tubulares renales.

3. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: algunos péptidos gastrointestinales denominados de forma genérica incretinas, como GIP (polipéptido inhibidor gástrico o péptido insulinotrópico glucosa-dependiente) y GLP-1 (péptido 1 análogo al glucagón), también promueven la secreción de insulina, lo que explica que la glucosa administrada por vía oral dé lugar a una mayor liberación de esta hormona que si fuera aportada por vía intravenosa.

4. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: la medida de las concentraciones del péptido C es una prueba útil para evaluar si un hiperinsulinismo es de origen endógeno (en el que estará elevado) o exógeno (en el que estará disminuido).

5. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: existen dos tipos de pruebas del papel de la autoinmunidad en la DM de tipo 1: la presencia de insulinitis (inflamación de los islotes de Langerhans) y la presencia de anticuerpos frente a las células de los islotes de Langerhans (ICA, *islet-cell antibodies*). Los principales tipos de células que infiltran los islotes son los linfocitos CD8(+), los macrófagos y los linfocitos CD4. Por otro lado, los principales autoanticuerpos se dirigen frente a cuatro moléculas: 1) insulina (*insulin antibodies* [IAA]); 2) anticuerpos frente a GAD *(glutamic acid decarboxilase);* 3) anticuerpos frente a las tirosina fosfatasas (*insulinoma-associated autoantigen 2* [IA-2A]), y 4) transportador de cinc 8 (ZnT8A).

6. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: una parte de los cuerpos cetónicos se elimina por la orina (cetonuria) o el aliento (dando lugar al *foetor* cetonémico, con olor a manzanas) y otra se acumula en el organismo y ocasiona una acidosis metabólica. Las consecuencias de esa acidosis metabólica son de varios tipos: hiperventilación (respiración de Kussmaul), vómitos (que contribuyen a la deshidratación y pérdida de potasio) y desplazamiento del potasio desde el medio intracelular hasta el extracelular. La consecuencia inmediata es la hiperglucemia, que, cuando supera el dintel de reabsorción tubular, ocasiona

glucosuria y diuresis osmótica. Las consecuencias de la diuresis osmótica son la deshidratación, la pérdida de fosfatos y la pérdida de potasio.

7. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: las manifestaciones clínicas dependen de la pérdida de agua y sodio, pero predominantemente de agua, por lo que aumenta la osmolalidad del plasma y sale agua del interior de las células. La consecuencia más importante de esta deshidratación intracelular es la que aparece en el sistema nervioso central, disminuyendo el nivel de conciencia, lo cual puede ocasionar un estado de coma (de hecho, la denominación clásica de este síndrome es la coma hiperosmolar

8. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: en presencia de hiperglucemia mantenida, se activa la transformación de glucosa en sorbitol mediante la enzima aldosa reductasa. El aumento de sorbitol condiciona dos efectos nocivos: 1) la acumulación intracelular, con retención osmótica de agua, lo que explica la desestructuración del cristalino, base de las cataratas, y 2) por otro lado, se produce una deficiencia de mioinositol intracelular.

9. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: las hipoglucemias reactivas se deben a una alteración en la regulación de la respuesta insulínica a la ingesta. Las formas más características se deben a: 1) formas iniciales de diabetes; 2) alteraciones anatómicas del tubo digestivo; 3) consumo de alcohol sin hidratos de carbono *(gin-tonic)*, y 4) metabolopatías congénitas (galactosemia, fructosemia).

10. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: en presencia de hipoglucemia del ayuno, un consumo superior a 200 g/día para mantener cifras normales de glucemia indica una sobreutilización. Un cociente insulina/glucosa elevado sugiere hiperinsulinismo y un péptido C normal descarta un origen endógeno del mismo (insulinoma). En este caso, lo más probable es una administración excesiva de insulina exógena. Otra opción menos frecuente es la presencia de anticuerpos antiinsulina.

CAPÍTULO 64

Fisiopatología del metabolismo de los lípidos

Los lípidos son moléculas de una gran importancia biológica, ya que participan en múltiples funciones corporales. Así, son una fuente energética esencial, forman parte de estructuras básicas (p. ej., constituyen la membrana celular) y participan en la regulación de múltiples sistemas biológicos (p. ej., hormonas esteroideas, prostaglandinas). En este capítulo, tras un breve recuerdo fisiológico, estudiaremos las principales alteraciones de las lipoproteínas plasmáticas, que son la forma de transporte de los lípidos en la sangre. En la última parte revisaremos brevemente algunos trastornos derivados de la acumulación de lípidos tisulares, con la excepción de la aterosclerosis, ya considerada con detalle en el capítulo 29.

Recuerdo fisiológico

Tipos de lípidos

Los lípidos son compuestos diversos que tienen en común que no se disuelven en medios polares (acuosos) y sí en los de polaridad baja. De acuerdo con su capacidad de saponificación, se clasifican en dos tipos: lípidos simples y lípidos complejos (fig. 64-1).

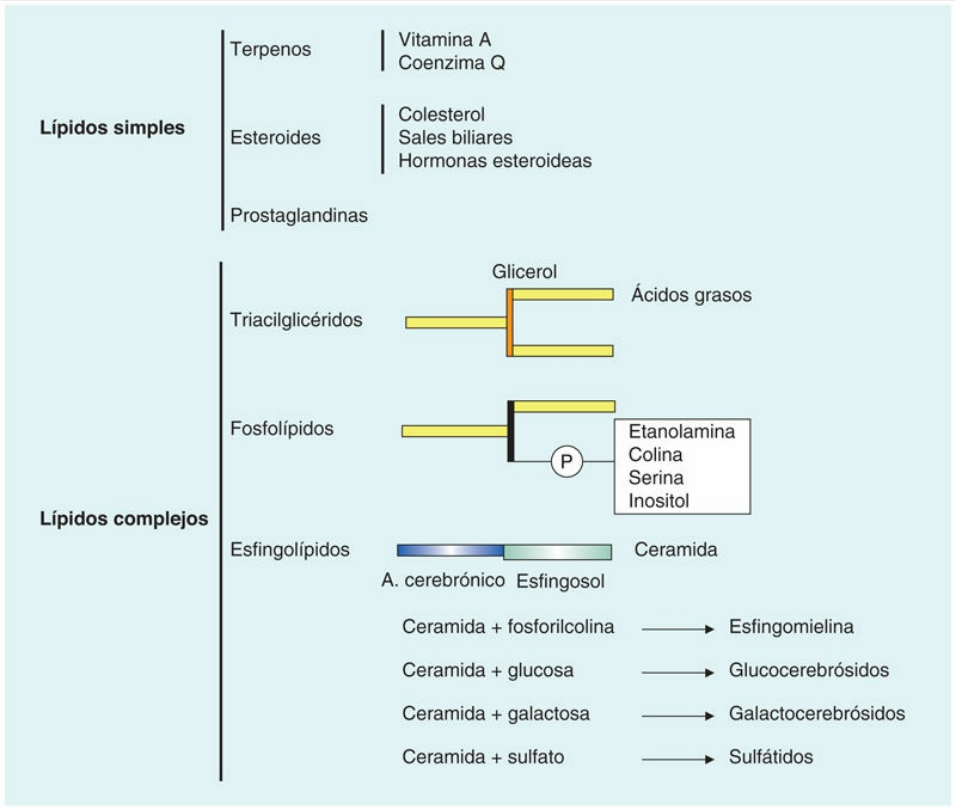


FIGURA 64-1 Clasificación de los lípidos.

Los *lípidos simples* (no saponificables) de mayor interés biológico son los terpenos, el colesterol (v. más adelante), las hormonas esteroideas (v. cap. 57) y las prostaglandinas (v. cap. 10). Los terpenos son compuestos de isopreno. Pertenecen a este grupo la vitamina A y la coenzima Q (esencial en la cadena transportadora de electrones).

Los *lípidos complejos* son sustancias saponificables, formadas por dos componentes esenciales: un alcohol y uno o varios ácidos grasos, además de otros elementos en proporción variable. Los dos *alcoholes* fundamentales que participan en la síntesis de lípidos complejos son el glicerol y el esfingosol. Los *ácidos grasos* son sustancias con un radical ácido (COOH) por el que se unen al alcohol. Poseen un número par de átomos de carbono y un número

de dobles enlaces variable, lo que permite su clasificación en tres tipos: saturados, monoinsaturados (un doble enlace) y poliinsaturados (más de un doble enlace). La nomenclatura de los ácidos grasos incluye el número de átomos de carbono, seguido del número de dobles enlaces. Así, por ejemplo, el ácido oleico se representa por C18:1 (n 9), indicando que posee 18 átomos de carbono y un doble enlace situado a nueve átomos de carbono del grupo COOH. Los *triacilglicéridos* (denominación más correcta que el término habitual de triglicéridos) están formados por un alcohol (glicerol) y tres ácidos grasos (habitualmente palmítico, esteárico y oleico). Los *fosfolípidos* son similares a los anteriores, aunque uno de los tres ácidos grasos es sustituido por un puente de fosfato y una base nitrogenada (etanolamina, colina, serina o inositol). Los *esfingolípidos* están formados por un alcohol diferente (esfingosol) y un ácido graso peculiar (ácido cerebrónico). Este «núcleo» se denomina ceramida, al que van unidos otros compuestos (fosforilcolina, hexosas, sulfatos), y da lugar a las diferentes moléculas: esfingomielina, glucocerebrósidos y sulfátidos.

Lipoproteínas. Concepto y tipos

La insolubilidad de los lípidos en medios acuosos (como el plasma) hace necesario que estas moléculas sean vehiculadas de tal manera que se facilite su transporte. De hecho, los lípidos son los compuestos biológicos más abundantes del plasma y, dentro de ellos, los esteroles constituyen aproximadamente el 50% (v. fig. e64-1). Las *lipoproteínas* son complejos de lípidos y proteínas, estructurados de una forma específica que permite este transporte.

La estructura general de una lipoproteína se indica en la figura 64-2. Todas las lipoproteínas constan de un núcleo *(core)* formado por proporciones variables de triacilglicéridos y colesterol esterificado (insoluble) y una corteza constituida por fosfolípidos, colesterol no esterificado (más soluble) y apolipoproteínas.

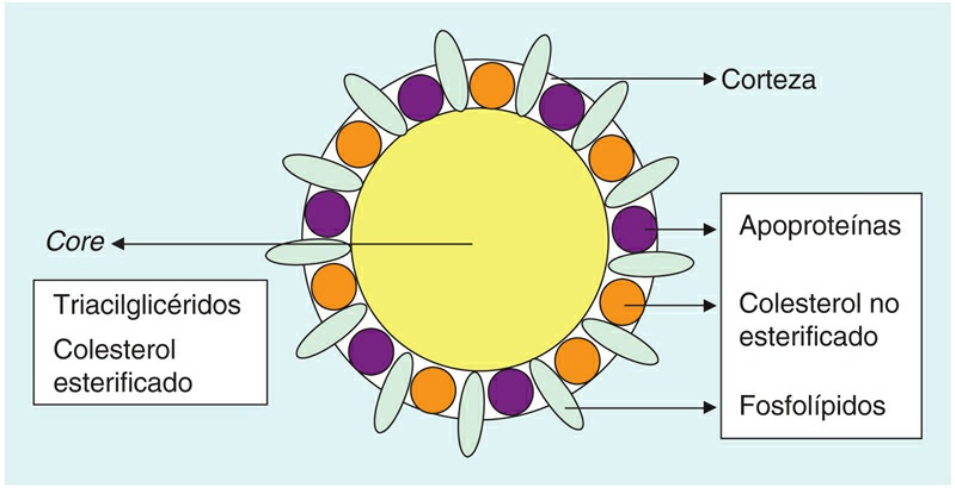


FIGURA 64-2 Estructura general de las lipoproteínas.

A partir de la composición lipídica, el tamaño y el tipo de apolipoproteínas presentes, se distinguen cinco tipos principales de lipoproteínas (tabla 64-1). La nomenclatura deriva principalmente de su densidad, lo que se relaciona de forma inversa con su tamaño.

Tabla 64-1

Tipos principales de lipoproteínas

Lipoproteína	Tamaño (Å)	Movilidad electroforética	Relación TAG/colesterol	Apolipoproteínas importantes	Origen
Quilomicrones	5.000-2.000	Ausente	> 5	Apo-B48, apo-E, apo-C2	Intestino
VLDL	800-500	Pre-β	> 5	Apo-B100, apo-E, apo-C2	Hígado
IDL	300	Pre-β lenta	< 5	Apo-B100, apo-E	Hígado
LDL	200	β	< 5	Apo-B100	Hígado
HDL	80	α	< 5	Apo-A1, apo-A2	Complejo

HDL, *high density lipoprotein;* IDL, *intermediate density lipoprotein;* LDL, *low density lipoprotein;* VLDL, *very low density lipoprotein.*

La formación y aclaramiento de las lipoproteínas depende de tres elementos fundamentales: las apolipoproteínas presentes en su superficie, la acción de varios sistemas enzimáticos y la presencia de receptores celulares específicos.

Los principales tipos de apolipoproteínas son de cuatro tipos: A, B, C y E. Las *apolipoproteínas A* (apo-A1, apo-A2, apo-A4) se sintetizan en el intestino delgado y el hígado y se encuentran principalmente en las lipoproteínas de alta densidad (HDL, *high density lipoprotein*). Sus dos papeles principales son el mantenimiento de la integridad de las HDL y, sobre todo, en el caso de la apo-A1, la activación de la lecitina-colesterol aciltransferasa (LCAT, *lecithin cholesterol acyl transferase*). La apo-A5 presente en los quilomicrones facilita la acción de la lipoproteína lipasa. Existen dos formas principales de

apolipoproteínas B: apo-B100 y apo-B48. La apo-B100 se sintetiza en el hígado y es el constituyente apoproteico fundamental de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL, *very low density lipoprotein*), densidad intermedia (IDL, *intermediate density lipoprotein*) y baja densidad (LDL, *low density lipoprotein*). El papel biológico de la apo-B100 es doble: es esencial para la formación de VLDL y sirve como ligando para el receptor de las LDL. Existen tres *apolipoproteínas C* (apo-C1, apo-C2 y apo-C3), todas ellas sintetizadas por los hepatocitos. Las funciones mejor caracterizadas son las de la apo-C2, que activa la lipoproteína lipasa, y las de la apo-C3, que inhibe a esta enzima. La *apolipoproteína E,* sintetizada por los hepatocitos, se encuentra en todos los tipos de lipoproteínas, excepto en LDL. Su papel fundamental es la captación por los hepatocitos de las lipoproteínas que la poseen. El locus que codifica apo-E puede estar ocupado, en la población, por tres alelos diferentes (E2, E3 y E4). Como la afinidad de apo-E2 por sus receptores es menor, las personas homocigóticas para este alelo desarrollan hiperlipidemia.

Existen cinco enzimas clave en el metabolismo de las lipoproteínas. La *lipoproteína lipasa (LPL)* es producida por el tejido adiposo y el muscular, segregada localmente, uniéndose a la cara vascular del endotelio de estos órganos. Su función es la hidrólisis de los triacilglicéridos, siendo la apo-C2 el principal activador. Esta enzima es estimulada por insulina e inhibida por estrógenos. La administración de heparina es capaz de liberar LPL al plasma. La *triacilglicérido lipasa hepática* (HTGL, *hepatic triglyceride lipase*) se sintetiza en el hígado y se encuentra en los capilares hepáticos. Ejerce dos funciones principales: elimina los triacilglicéridos de las IDL y facilita la transformación de HDL_2 en HDL_3. La LCAT es producida por los hepatocitos y es liberada al plasma, donde se une a las HDL. En estas lipoproteínas, la LCAT es activada por apo-A1, produciéndose la esterificación del colesterol. La *proteína de transferencia de ésteres de colesterol* (CETP, *cholesteryl ester transfer protein*), sintetizada por los hepatocitos y circulante en el plasma unida a HDL, cataliza la transferencia de ésteres de colesterol entre las HDL y las VLDL. Finalmente, la proteína transportadora de fosfolípidos (PLTP, *phospholipid transfer protein*), sintetizada en el hígado y el pulmón, es la responsable de aportar fosfolípidos a las HDL iniciales.

Los principales receptores para lipoproteínas son los receptores para LDL (LDLr), los receptores LRP1 *(low-density lipoprotein receptor-related protein 1),* los receptores para HDL (también conocidos como SR-B1) y los receptores para LDL oxidadas presentes en las células del sistema mononuclear fagocítico (CD36 y SR-A). Los *receptores para LDL* intactas están localizados en todos los tejidos, aunque en proporción variable (v. fig. e64-2). Tras la unión de LDL se produce la internalización del complejo LDL-LDLr y en el endosoma se libera colesterol, que accede al citoplasma, y el LDLr es reciclado a la superficie. En este proceso es necesaria la participación de una proteína acopladora denominada LDLRAP *(LDL receptor adaptor protein).* La expresión de LDLr es regulada por el *pool* intracelular de colesterol, de tal forma que su descenso incrementa la expresión de receptores. Por otro lado,

la molécula PCSK9 *(proprotein convertase subtiline-kexine 9)* desempeña un papel negativo en su regulación, uniéndose al LDLr e internalizándose, siendo destruida por los lisosomas. Finalmente, la proteína SREBP2 *(sterol regulatory element binding 2)* estimula la expresión de LDLr por un lado, pero por otro aumenta la síntesis de PCSK9, aunque el efecto neto es un aumento de la expresión de LDLr. Los *receptores LRP1* se localizan en los hepatocitos y son los encargados del aclaramiento de los remanentes de quilomicrones. Los *receptores hepáticos para HDL (SR-B1)* son los encargados, en parte, de la captación del colesterol vehiculado por estas proteínas. Finalmente, los *receptores macrofágicos (CD36 y SR-A)* son los responsables de la eliminación del plasma de las LDL oxidadas.

Además de las lipoproteínas implicadas en el metabolismo lipídico normal, se han descrito otros dos tipos: lipoproteína (a) (v. más adelante) y lipoproteína X (v. cap. 41).

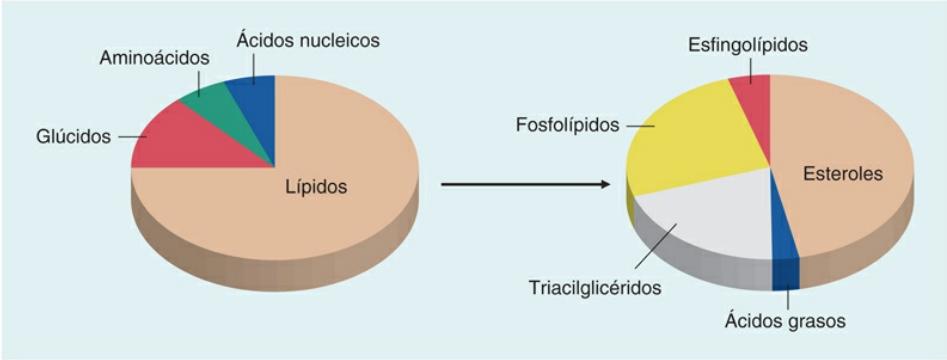


FIGURA E64-1 Distribución (en peso) de los principios inmediatos plasmáticos.

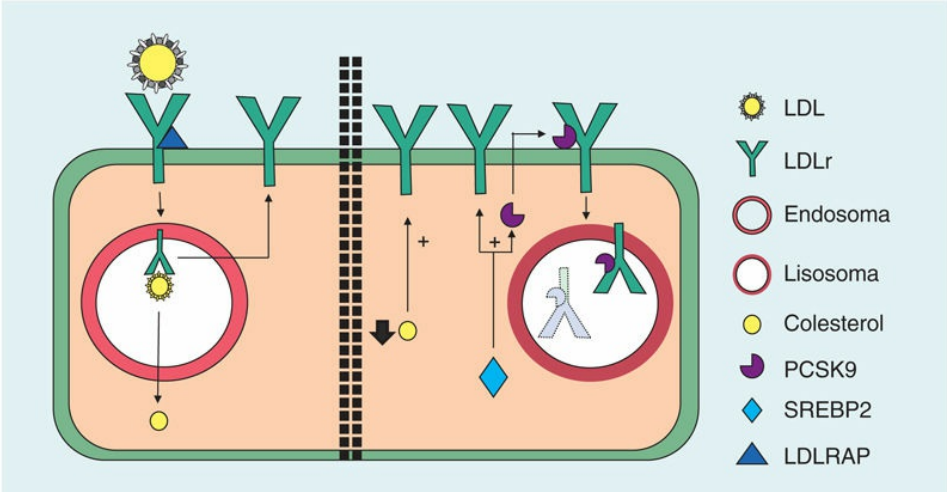


FIGURA E64-2 Regulación del receptor LDL. *LDL, low density lipoprotein; LDLr, low density lipoprotein receptor; LDLRAP, LDL receptor adaptor protein; PCSK9, proprotein convertase subtiline-kexine 9; SREBP2, sterol regulatory element binding 2.*

Metabolismo de las lipoproteínas

Tradicionalmente se describen tres vías metabólicas: la *vía exógena* (encargada del transporte de los lípidos de la dieta), la *vía endógena* (responsable del transporte de los lípidos desde el hígado hasta los órganos periféricos) y la *vía inversa* (mediante la cual el colesterol de los tejidos es transportado hasta el hígado).

Vía exógena (fig. 64-3)

Como se revisa en el capítulo 38, los dos tipos principales de lípidos aportados en la dieta son los triacilglicéridos y el colesterol. Con excepción de los triacilglicéridos de cadena media, que son transportados al hígado por vía portal, el resto de los lípidos son captados por los enterocitos mediante difusión pasiva o empleando los sistemas transportadores CD36 y NPC1L1 *(Niemann-Pick C1-Like 1 protein).* En el enterocito, gracias a una proteína transportadora *MTP (microsomal TG transfer protein)* se incorporan triacilglicéridos a los quilomicrones en formación a los que se incorpora apo-B48. Estos quilomicrones poseen un núcleo rico en triacilglicéridos con una menor proporción de colesterol y una corteza rica en apo-B48, apo-A1 y apo-A2. Al acceder al plasma, se produce un intercambio de apolipoproteínas con las HDL. Así, los quilomicrones adquieren de las HDL apo-E y apo-C2, y aportan a estas lipoproteínas apo-A1 y apo-A2. Los quilomicrones maduros se dirigen por vía linfática hacia los tejidos adiposo y muscular. En el endotelio de estos tejidos, la apo-C2 activa la LPL, por lo que se produce la hidrólisis de los triacilglicéridos a monoacilglicéridos y ácidos grasos libres. En el tejido adiposo ambos componentes son captados por los adipocitos y empleados para resintetizar triacilglicéridos, mientras que en el músculo son utilizados como fuente energética. En ambos tejidos, la apo-C2 es transferida de nuevo a las HDL. Como resultado de estas transformaciones se generan los remanentes de quilomicrones, cuyo núcleo está formado por colesterol y en la superficie presentan apo-B48 y apo-E. Estos remanentes de quilomicrones son captados por los hepatocitos a través de los receptores LRP1.

En resumen, la vía exógena proporciona triacilglicéridos al tejido adiposo y músculo, y aporta colesterol al hígado.

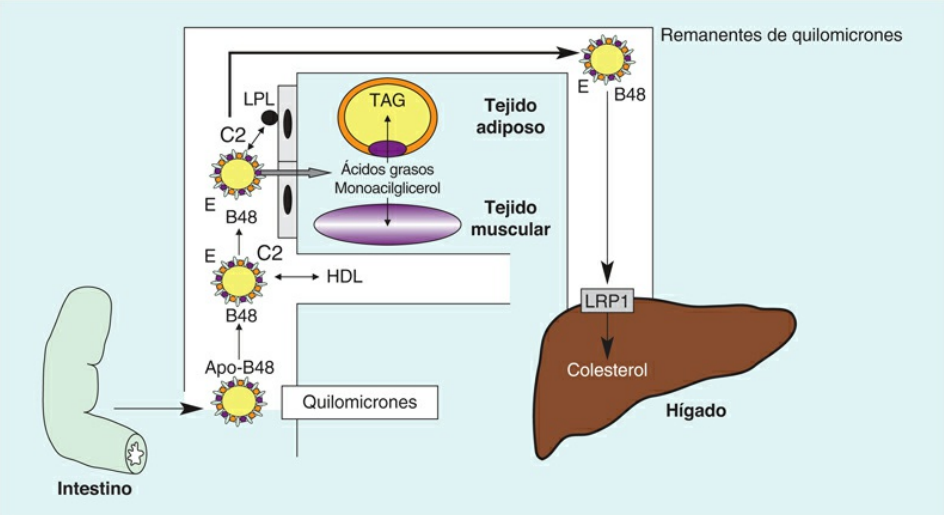


FIGURA 64-3 Vía exógena del metabolismo lipídico. *HDL, high density lipoprotein; LPL,* lipoproteína lipasa; *LRP1, low-density lipoprotein receptor-related protein 1; TAG,* triacilglicéridos.

Vía endógena (fig. 64-4)

El hígado es un órgano central en el metabolismo lipídico. En concreto, sintetiza la mayor parte de las apolipoproteínas (con excepción de apo-B48 y algunas apo-A). Por otro lado, posee la mayor parte de los receptores para lipoproteínas (con excepción de receptores para LDL oxidadas). Los hepatocitos sintetizan VLDL a expensas de triacilglicéridos y colesterol; para este proceso es esencial la apo-B100 y la proteína transportadora *MTP*. En el plasma, las VLDL adquieren nuevas apolipoproteínas (apo-C2 y apo-E). El destino inicial de las VLDL es el mismo que el de los quilomicrones: el tejido adiposo y el tejido muscular, en los que se produce el mismo proceso, es decir, la activación de la LPL y la pérdida de triacilglicéridos. Las moléculas resultantes son las IDL con un menor contenido en triacilglicéridos y una mayor proporción de colesterol en su núcleo, y con la presencia externa de apo-B100 y apo-E. Una pequeña parte de las IDL son captadas por el receptor LDL hepático y el resto son transformadas por la HTGL, que hidroliza el resto de los triacilglicéridos y genera LDL. Las LDL son moléculas muy simples, con un núcleo formado de forma exclusiva por colesterol y una corteza formada por apo-B100. Las LDL, de forma fisiológica, son captadas en su mayor parte (70%) a través del receptor para LDL por los tejidos periféricos (glándulas encargadas de la síntesis de esteroides, linfocitos, riñón) y por los propios hepatocitos. El resto son oxidadas y captadas a través de los receptores del sistema mononuclear fagocítico.

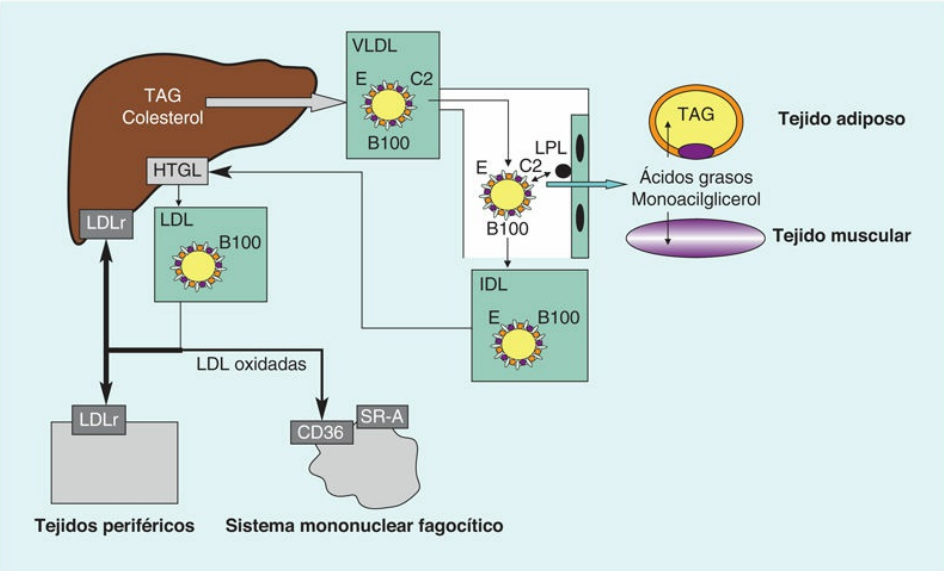


FIGURA 64-4 Vía endógena del metabolismo lipídico. *CD36 y SR-A,* receptores *scavengers; HTGL, hepatic triglyceride lipase; IDL, intermediate density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein; LDLr,* receptor de LDL; *LPL,* lipoproteína lipasa; *TAG,* triacilglicéridos; *VLDL, very low density lipoprotein.*

Globalmente, la vía endógena es la encargada de aportar, por un lado, los triacilglicéridos endógenos a los tejidos adiposo y muscular y, por otro, el colesterol a los tejidos periféricos.

Vía inversa (fig. 64-5)

La vía inversa se inicia por la generación de HDL en el hígado y el intestino. Las HDL «nacientes» son discos bicóncavos en cuya formación son esenciales tres componentes: fosfolípidos (aportados por la proteína PLTP), apo-A1 y colesterol, aportado a través de una proteína denominada ABC1 *(ATP binding cassette protein).* Estas HDL iniciales (HDL_3) adquieren del plasma LCAT, responsable de la esterificación del colesterol, que pasa al interior de la molécula, formándose las HDL_2, de aspecto globular. Las HDL_2 aportan el colesterol periférico al hígado de dos formas: *a)* son captadas por el receptor hepático para HDL (SR-B1), o *b)* transfieren el colesterol mediante la CETP a las proteínas que contienen apo-B100 (VLDL, IDL y LDL). En este proceso, el colesterol periférico llega al hígado a través de los receptores LDL. Por otro lado, durante el proceso de intercambio, las HDL_2 se enriquecen en triacilglicéridos y adquieren apo-C2. Por actuación de la LPL y la HTGL, se eliminan los triacilglicéridos y se restaura la estructura inicial de las HDL_2.

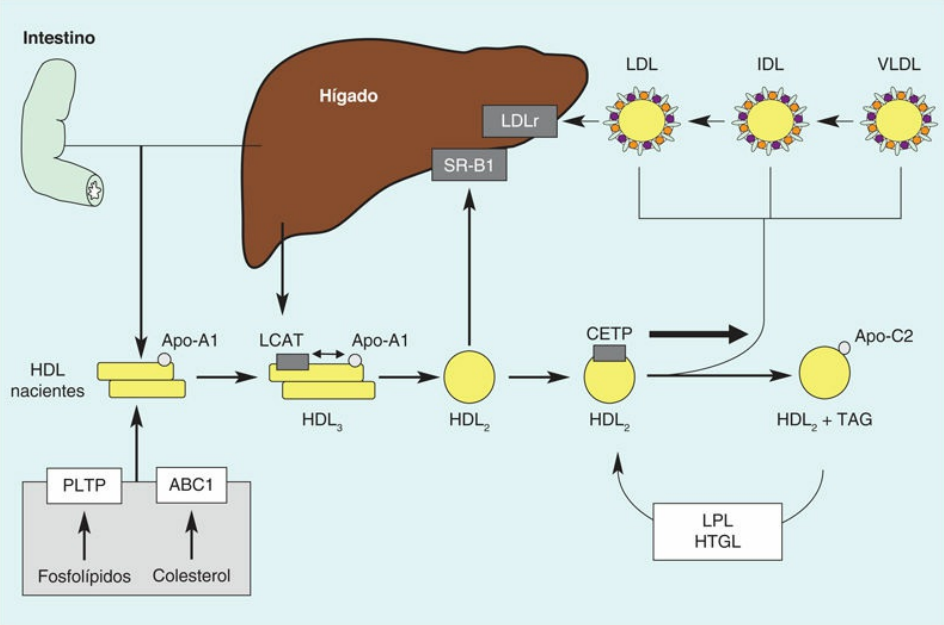


FIGURA 64-5 Vía inversa del metabolismo lipídico. *ABC1, ATP binding cassette protein; CETP, cholesteryl ester transfer protein; HTGL, hepatic triglyceride lipase; IDL, intermediate density lipoprotein; LCAT, lecithin cholesterol acyl transferase; LDL, low density lipoprotein; LDLr,* receptor de LDL; *LPL,* lipoproteína lipasa; *PLTP, phospholipid transfer protein; TAG,* triacilglicéridos; *VLDL, very low density lipoprotein.*

Receptores nucleares activados por lípidos

Una de las múltiples funciones de los lípidos, especialmente, los ácidos grasos y sustancias derivadas, es la unión a unos receptores nucleares específicos denominados PPAR *(peroxisome proliferator-activated receptors)* debido a su capacidad para inducir la multiplicación de peroxisomas en roedores. La activación de los PPAR lleva a la formación de heterodímeros con miembros de la familia de receptores de retinoides RXR *(retinoid X receptors)* y a la transcripción de diversos genes. Se describen tres tipos principales de PPAR: α, β/δ y γ. Los PPAR-α se localizan principalmente en hígado y músculo, los PPAR-γ en adipocitos y los PPAR-β/δ tienen una distribución ubicua. La activación de PPAR-α da lugar a un incremento en la destrucción de triacilglicéridos (por activación de LPL y HTGL) y a una estimulación en la síntesis de HDL. Por otro lado, la estimulación de PPAR-γ aumenta la sensibilidad a la insulina, la adipogénesis y ocasiona efectos antiinflamatorios.

Exploración

Las alteraciones del metabolismo lipídico se expresan por lesiones de diferentes órganos y sistemas (tubo digestivo, hígado, páncreas, vasos sanguíneos, ojos y piel). Sin embargo, antes de que las alteraciones metabólicas se manifiesten clínicamente, se producen alteraciones en los estudios bioquímicos. Revisaremos brevemente ambos tipos de manifestaciones.

Exploración física

Además de las manifestaciones organoespecíficas ya descritas en los capítulos 29, 38, 41 y 44 de este manual (síndrome de malabsorción, hepatopatía, pancreatitis, aterosclerosis), las alteraciones del metabolismo de los lípidos pueden expresarse por lesiones cutáneas y oculares.

Lesiones cutáneas

Se deben al depósito en la piel de colesterol o triacilglicéridos. Las características morfológicas del depósito pueden sugerir el tipo de lípido acumulado o evocar entidades concretas.

Así, por ejemplo, los *xantomas eruptivos* sugieren la presencia de hiperaciltrigliceridemia, mientras que los *xantelasmas* sugieren la acumulación de colesterol. Por otro lado, los *xantomas tuberosos* o el *xantoma estriado palmar* son característicos de la deficiencia de apo-E; los *xantomas planos* indican una deficiencia homocigótica de receptores para LDL, y los *xantomas tendinosos* sugieren una deficiencia heterocigótica de receptores para LDL o, más rara vez, una sitosterolemia.

Lesiones oculares

Traducen la acumulación de los principales lípidos: triacilglicéridos o colesterol. En concreto, la *lipidemia retinalis* (v. más adelante) es muy sugestiva de una hipertriacilgliceridemia, mientras que la aparición precoz (antes de los 30 años) de *arco corneal* sugiere una hipercolesterolemia.

Estudios bioquímicos

Incluyen varios tipos de pruebas que, de más simples a más complejas, consideramos a continuación.

Observación del suero

La simple observación del suero obtenido en ayunas y mantenido en el frigorífico (a 4 °C) permite una primera aproximación al paciente con hiperlipidemia (fig. 64-6). Así, la presencia de una capa cremosa en el sobrenadante indica la presencia de quilomicrones, mientras que el aspecto turbio del suero indica la presencia de triacilglicéridos presentes en otras lipoproteínas (VLDL y/o IDL). El aumento de colesterol no modifica las características organolépticas del suero.

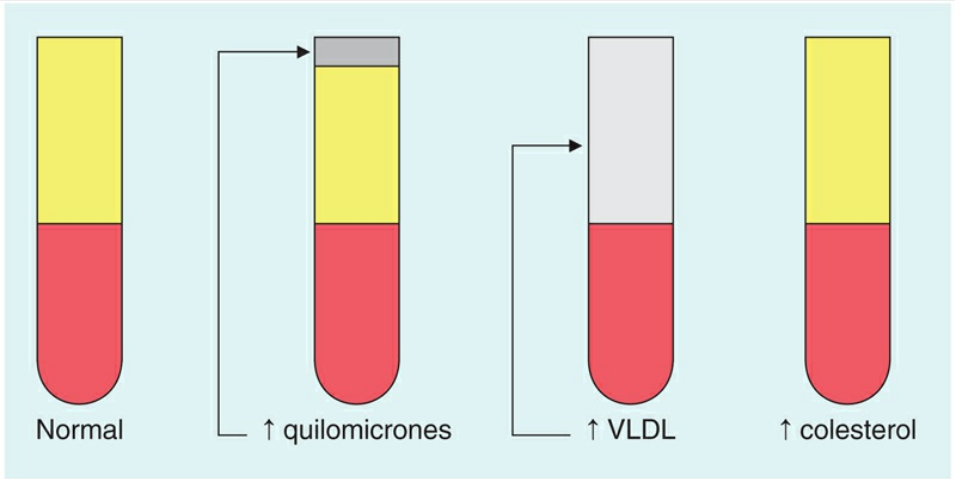


FIGURA 64-6 Características del suero e hiperlipidemia.

Cuantificación de los lípidos circulantes

Incluye la medida del colesterol total, el colesterol HDL, el colesterol LDL y los triacilglicéridos.

Puede determinarse la *concentración total de colesterol,* que incluye el presente en todos los tipos de lipoproteínas, esté esterificado o no. En esta determinación no influye de forma significativa la dieta. A diferencia de otras magnitudes sanguíneas, no son lo mismo los valores «normales» de colesterol (basados en la distribución en la población) que los valores «ideales» de colesterol (que indican un bajo riesgo de aterosclerosis).

La *medida de HDL* puede realizarse directamente empleando manganeso y heparina (que hacen precipitar todas las lipoproteínas que contienen apo-B).

La *determinación de LDL* puede realizarse directamente o, como es más habitual, calculando esta magnitud a expensas de las otras determinaciones empleando la fórmula de Friedwald:

$$\text{Colesterol LDL} = \text{colesterol total} - \text{colesterol HDL} - \text{TAG}/5$$

El último término de la ecuación se basa en que el contenido de colesterol en las VLDL es aproximadamente una quinta parte del de los triacilglicéridos.

La *cantidad total de triacilglicéridos* debe realizarse tras ayuno de al menos 12 h y después de 3 días de abstinencia alcohólica.

Si existe hiperlipidemia, el *cociente TAG/colesterol* orienta hacia el tipo de lipoproteínas presentes. Así, un cociente superior a 5 sugiere un aumento de VLDL y/o quilomicrones, mientras que un cociente inferior a 5 indica un aumento de IDL, LDL o HDL.

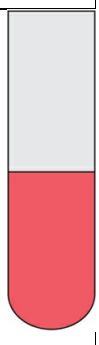
Lipidograma

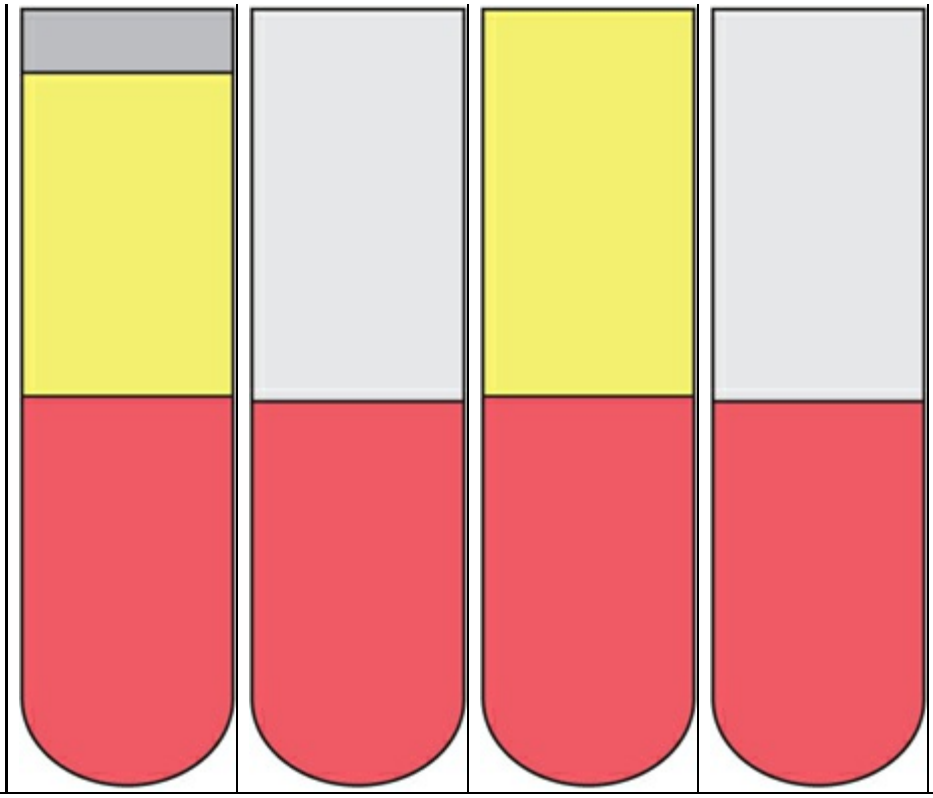
El lipidograma (separación y cuantificación electroforética) de las lipoproteínas permite la clasificación de las alteraciones lipídicas en cinco grandes tipos, base de la clasificación de Fredrickson (tabla 64-2). Esta clasificación es puramente descriptiva y no se basa en mecanismos patogénicos ni tiene una traducción etiológica:

- El *tipo I* se caracteriza por un aumento aislado de los quilomicrones.
- El *tipo II* se define por un aumento de las LDL. Existen dos variedades diferentes: el *tipo IIa* (en el que solo aumentan LDL) y el *tipo IIb* (en el que están elevadas tanto LDL como VLDL).
- El *tipo III* presenta como dato específico el aumento de IDL, lo que se expresa electroforéticamente como una banda «β ancha».
- El *tipo IV* se define como un aumento aislado de VLDL.
- En el *tipo V* se encuentra una elevación de los quilomicrones y de VLDL.

Tabla 64-2

Clasificación de Fredrickson de las hiperlipoproteinemias

	Tipo I	Tipo IIa	Tipo IIb	Tipo III	Tipo IV
Lipoproteínas	↑ quilomicrones	↑ LDL	↑ LDL ↑ VLDL	↑ IDL	↑ VLDL
Colesterol	N o ↑	↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑
Triacilglicéridos	↑↑↑↑	N	↑↑	↑↑↑	↑↑↑↑
Aspecto del suero					



N, normal.

Cuantificación de la lipoproteína (a)

La lipoproteína (a) es sintetizada por los hepatocitos y su función fisiológica se desconoce. Esta lipoproteína presenta una estructura especial con un *core* formado por colesterol esterificado y una corteza formada por apo-B100 y apo(a) unida por puentes disulfuro. La síntesis de esta lipoproteína está regulada genéticamente y se asocia a aterosclerosis por dos razones: *a)* no es captada por los receptores para LDL, sino por los receptores macrofágicos, y *b)* por su similitud estructural interfiere en la transformación de plasminógeno en plasmina; de esta forma, se inhibe la fibrinólisis y se facilita la trombogénesis.

Estudios específicos

En algunos síndromes hereditarios, la determinación de la actividad de enzimas concretas o la acumulación de productos específicos, como consecuencia de la deficiencia enzimática (en células sanguíneas o muestras tisulares), permiten el diagnóstico concreto.

Síndromes

Las alteraciones del metabolismo lipídico se manifiestan de dos formas no excluyentes: las alteraciones de las lipoproteínas plasmáticas y las alteraciones de los lípidos tisulares.

Alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas plasmáticas

La clasificación de los síndromes de alteración del metabolismo de los lípidos plasmáticos se puede realizar de diversas formas. Así, es tradicional estudiar las modificaciones a partir del sentido de la alteración (hiper- o hipolipidemia) y del principal lípido afectado (triacilglicéridos, colesterol, o ambos). Otro enfoque muy utilizado es la clasificación etiológica, distinguiendo entre formas secundarias a otros procesos (v. tabla e64-1) o primarias (principalmente por alteraciones genéticas) (v. fig. e64-3). Sin embargo, creemos de mayor interés incluir una clasificación fisiopatológica, en la que se indiquen las alteraciones de las tres vías metabólicas.

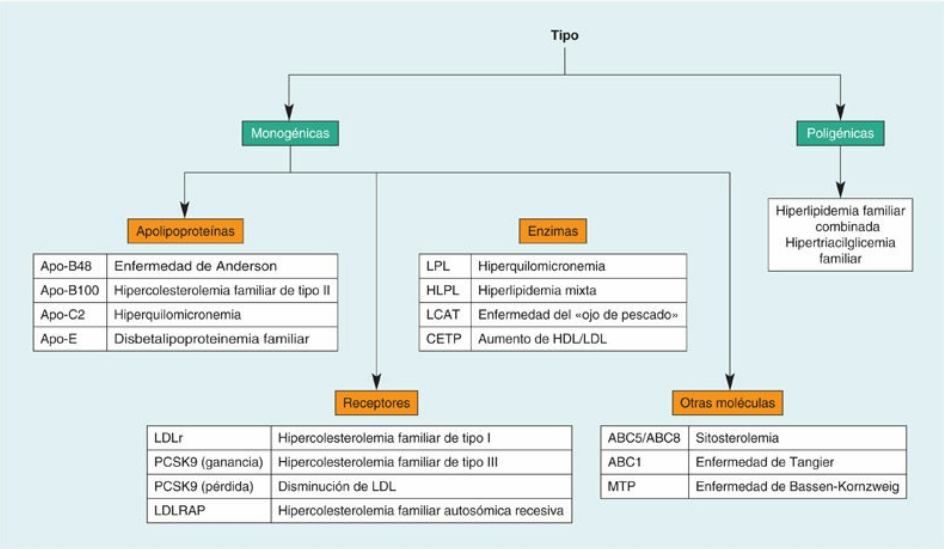


FIGURA E64-3 Alteraciones primarias de las lipoproteínas.

Tabla e64-1

Alteraciones secundarias de las lipoproteínas

Causa	Quilomicrones	VLDL	IDL	LDL	HDL
Hipotiroidismo			↑	↑	
Hipertiroidismo				↓	
Síndrome nefrótico			↑	↑	
Obesidad		↑			↓
Alcohol		↑			↑
Colestasis				↑	
Insuficiencia hepatocelular				↓	
Diabetes mellitus	↑	↑			↓
Síndrome de Cushing		↑			
Enfermedades autoinmunes	↑		↑		
Gammapatías monoclonales					
Malabsorción				↓	

Mecanismos y causas

Alteraciones de la vía exógena

Se altera la vía exógena en las circunstancias que se exponen a continuación.

Síndrome general de malabsorción

Véase el capítulo 38.

Alteración selectiva de la absorción de lípidos

Tiene lugar de forma característica en la sitosterolemia, en la que existe una deficiencia de ABC5/ABC8, responsable de la eliminación de esteroles vegetales desde los enterocitos y el polo biliar de los hepatocitos.

Alteración de la síntesis de quilomicrones

Tiene lugar en dos situaciones: la deficiencia hereditaria de apo-B48 y la deficiencia de MTP, que puede aparecer de forma aislada (enfermedad de Anderson) o asociada a deficiencia de apo-B100 (síndrome de Bassen-Kornzweig).

La disminución de apo-B48 (enfermedad de Anderson) impide la formación de quilomicrones, de tal forma que aparece esteatorrea, disminución de los niveles plasmáticos de triacilglicéridos y colesterol, y malabsorción de vitaminas liposolubles.

La disminución de MTP (síndrome de Bassen-Kornzweig) ocasiona una menor formación de quilomicrones y VLDL y, por lo tanto, de LDL. Las consecuencias derivan de la malabsorción de triacilglicéridos, como en el caso anterior, la disminución de vitaminas liposolubles (sobre todo vitamina E) y la disminución del aporte de colesterol a los eritrocitos (acantocitosis).

Alteraciones del sistema LPL/apo-C2

Pueden aparecer de forma hereditaria o de forma adquirida (p. ej., en la diabetes mellitus o en enfermedades autoinmunes), debido a la disminución de actividad LPL.

En las formas hereditarias puede distinguirse entre la deficiencia de LPL y la de apo-C2 al administrar heparina y medir posteriormente la actividad plasmática de LPL. En la deficiencia de LPL no se modifica esta actividad, mientras que en la deficiencia de apo-C2 sí aumenta la actividad enzimática.

Alteración del aclaramiento hepático de los remanentes de quilomicrones

Ocasiona la disbetalipoproteinemia familiar y aparece en presencia de homocigotos para apo-E (E2/E2), en presencia de un factor asociado (diabetes mellitus, hipotiroidismo) o en presencia de paraproteinemias que se unen a los remanentes de los quilomicrones.

Alteraciones de la vía endógena

Se altera la vía endógena en las circunstancias que se exponen a continuación.

Hiperproducción de VLDL

Es una situación relativamente frecuente que aparece tanto de forma hereditaria como de forma adquirida.

Las dos principales formas hereditarias son la hipertriacilgliceridemia familiar y la hiperlipidemia familiar combinada.

En la *hipertriacilgliceridemia familiar* existe una producción de VLDL normales en número, pero con una cantidad de triacilglicéridos mayor de lo normal. En la *hiperlipidemia familiar combinada* existe un aumento del número de VLDL con un contenido de triacilglicéridos normal. Dependiendo de la adecuada o la inadecuada capacidad de las LPL, aparecerá un aumento de LDL aislado o asociado a aumento de las VLDL.

En las formas adquiridas, los mecanismos principales son de dos tipos. Por un lado, la disminución de insulina y aumento de hormonas contrainsulares, que ocasionan un incremento en la lipólisis y, por lo tanto, un aporte excesivo de ácidos grasos a los hepatocitos, que fabrican VLDL. Esta situación es muy frecuente (p. ej., en la diabetes mellitus, síndrome de Cushing, síndrome nefrótico o acromegalia). Por otro lado, puede deberse al aporte directo de ácidos grasos al hígado (p. ej., en el consumo excesivo de alcohol; v. cap. 5).

Alteración de la transformación de IDL en LDL

Aparece en el hipotiroidismo, debido a la inhibición de la HTGL.

Alteración del sistema receptor para LDL

Aparece en la hipercolesterolemia familiar y en la deficiencia de PCSK9, en las que está alterado el sistema receptor de LDL.

A diferencia de otros trastornos monogénicos, la hipercolesterolemia es muy frecuente y puede aparecer como enfermedad autosómica dominante o recesiva.

Existen tres formas de hipercolesterolemia familiar AD: tipo I (la más frecuente), caracterizada por alteraciones de los receptores LDL; tipo II, en la que existen alteraciones de la apo-B100, por lo que las LDL no son captadas por los hepatocitos, y tipo III, en la que existe una mutación con ganancia de función de PCSK9, que conduce a la destrucción de los receptores de LDL. La hipercolesterolemia familiar AR se debe a una deficiencia de LDLRAP, de tal forma que el complejo LDL-LDLr no es internalizado.

La deficiencia de PCSK9 promueve una mayor captación de las LDL y lleva a una disminución de colesterol.

Alteraciones de la vía inversa

Se altera la vía inversa en las circunstancias que se exponen a continuación.

Alteraciones en el aporte de colesterol a las HDL nacientes

Aparecen en la deficiencia hereditaria de ABC1 (enfermedad de Tangier).

En esta situación no se produce la eliminación de colesterol desde los órganos periféricos, acumulándose en el sistema linfoide (amígdalas anaranjadas, adenopatías, hepatoesplenomegalia, infiltración de la médula ósea), los nervios periféricos (neuropatía) y la córnea (opacidad corneal).

Alteraciones en la esterificación del colesterol

Tienen lugar en la deficiencia congénita o adquirida de LCAT (p. ej., en las hepatitis agudas).

En la forma congénita se acumula colesterol no esterificado en los tejidos; sus manifestaciones son hematológicas (dianocitos), oculares (opacidad corneal, que lleva a la denominación de «ojos de pez»), renales (insuficiencia renal) y vasculares (aterosclerosis).

Alteraciones en la transferencia del colesterol desde HDL

Tienen lugar en la deficiencia de CETP y, lógicamente, aumentan los niveles de HDL y disminuyen los de LDL.

Consecuencias y manifestaciones

Las alteraciones del metabolismo de las lipoproteínas más importantes son aquellas que ocasionan un aumento de los lípidos circulantes:

hipertriacilgliceridemia e hipercolesterolemia. Las consecuencias de la hipercolesterolemia son radicalmente diferentes dependiendo de si están vehiculadas por LDL o HDL.

Las hipolipidemias (p. ej., α-β-lipoproteinemia o analfalipoproteinemia) dan lugar a manifestaciones peculiares ya descritas en el apartado anterior.

Hipertriacilgliceridemia

La hipertriacilgliceridemia (debida al aumento de quilomicrones y/o VLDL) ocasiona cuatro tipos de manifestaciones derivadas del aumento de los triacilglicéridos circulantes: dolor abdominal (por pancreatitis), hepatoesplenomegalia, xantomas eruptivos y *lipidemia retinalis.*

El mecanismo de la *pancreatitis* se debe probablemente a que los ácidos grasos y la lisolecitina liberados *in situ* por la lipasa y la fosfolipasa pancreáticas lesionan las membranas de las células de los ácinos y, al liberar más enzimas, cierran un «círculo vicioso».

La acumulación de triacilglicéridos no catabolizados ocasiona un incremento del volumen del hígado y del bazo responsable de la *hepatoesplenomegalia.*

Los *xantomas eruptivos* son pequeños nódulos cutáneos amarillos o rosados, a veces rodeados de un halo rojizo, que aparecen bruscamente y son la consecuencia del depósito de triacilglicéridos en los macrófagos de la dermis.

La *lipidemia retinalis* es la denominación que recibe el aspecto blanquecino de la retina y de sus vasos debido a la lactescencia del plasma.

Hipercolesterolemia por aumento de lipoproteínas de baja densidad

Los efectos nocivos de la elevación de colesterol LDL se expresan principalmente por tres tipos de manifestaciones: oculares, cutáneas y vasculares.

La principal manifestación ocular es el *anillo corneal* o *gerontoxón,* un círculo de color amarillento situado en la periferia de la córnea. Como puede aparecer en ausencia de hipercolesterolemia en la segunda mitad de la vida, solo tiene significado patológico en individuos jóvenes.

Los *xantomas* son nódulos o placas de color amarillo-rojizo situados en la piel, mientras que los *xantelasmas* son lesiones similares localizadas en los párpados. En ambos casos corresponden a macrófagos cargados de colesterol.

Sin lugar a dudas, la consecuencia más importante de la acumulación de colesterol LDL es el desarrollo de *aterosclerosis,* descrito de forma detallada en el capítulo 29. Además de las LDL modificadas, los remanentes de quilomicrones y las IDL retenidas en la circulación también tienen potencial aterogénico.

Hipercolesterolemia por aumento de lipoproteínas de alta

densidad

El aumento de HDL tiene un papel antiaterosclerótico por cuatro tipos de mecanismos: *a)* vehicular el colesterol desde los tejidos periféricos hasta el hígado; *b)* inhibir la oxidación de las LDL; *c)* disminuir los niveles de moléculas de adhesión (p. ej., VCAM, ICAM, selectinas), y *d)* estimular la fibrinólisis.

Alteraciones del metabolismo de los lípidos tisulares

Los trastornos más frecuentes son la *aterosclerosis* (v. cap. 29) y la *esteatosis hepática.* En esta última entidad se produce una acumulación de triacilglicéridos en los hepatocitos al ser imposible su eliminación, y se asocia a diabetes mellitus y alcoholismo. La esteatosis hepática se manifiesta por hepatomegalia y, excepcionalmente, hipertensión portal, siendo la función hepática prácticamente normal.

Otros trastornos menos habituales son las *lipodistrofias,* las *lipomatosis* y las *lipoidosis.*

Las *lipodistrofias* se definen por la atrofia, global o parcial, del tejido adiposo corporal, que aparece de forma congénita o adquirida. Dentro de las formas congénitas destacan la forma generalizada (enfermedad de Berardinelli) y varios tipos de formas localizadas. Las formas adquiridas son de tres tipos principales: *a)* la forma generalizada de Lawrence, desencadenada por una infección y asociada a fenómenos autoinmunes; *b)* la forma parcial de Barraquer-Simmons, también de origen autoinmune, y *c)* la forma más frecuente asociada a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y algunos fármacos antirretrovirales.

En general, son trastornos poco habituales que se asocian a diversos trastornos metabólicos. El más frecuente es la resistencia a la acción de la insulina.

Las *lipomatosis* son alteraciones de la distribución de la grasa corporal, en las que se produce una acumulación local de tejido adiposo. La clasificación se basa en su distribución, simétrica (p. ej., la enfermedad de Madelung) o asimétrica, y en la presencia o no de dolor local (p. ej., la adiposis dolorosa o enfermedad de Dercum).

Las *lipoidosis* son raras enfermedades metabólicas hereditarias que pertenecen al grupo de las metabolopatías lisosomales, ya que la anormalidad (la más característica es el déficit de una enzima degradante) reside en los lisosomas.

En todos los casos, existe un mecanismo fisiopatológico común: la acumulación del lípido no degradado en las células encargadas de su metabolización, lo que altera su estructura y su función. En prácticamente todas las lipoidosis, y dependiendo del grado de deficiencia, existen varias

formas clínicas. En general, las formas que aparecen en la infancia tienen una evolución más grave y un peor pronóstico. Son ejemplos de lipoidosis los siguientes:

- **Enfermedad de Niemann-Pick.** Se caracteriza por la acumulación de esfingomielina debido a la deficiencia de la enzima esfingomielinasa, encargada de su degradación. Cursa con manifestaciones neurológicas, hepatoesplenomegalia masiva y afectación pulmonar.
- **Enfermedad de Gaucher.** El depósito es de glucocerebrósidos, al ser deficitaria la actividad de una glucosidasa ácida lisosomal. En las formas del adulto, la acumulación lipídica tiene lugar en el hígado, el bazo y la médula ósea. Las características clínicas son: hepatoesplenomegalia masiva, afectación ósea progresiva con aplastamiento vertebral, crisis de dolor óseo y pancitopenia.
- **Enfermedad de Fabry.** Se caracteriza por la acumulación de galactocerebrósidos al disminuir la actividad de una galactosidasa lisosomal. La acumulación de lípidos condiciona lesiones cutáneas (angioqueratomas, hipohidrosis), del sistema nervioso periférico (parestesias), oculares y renales.
- **Leucodistrofia metacromática.** En esta enfermedad se acumulan sulfátidos debido a la deficiencia de arilsulfatasa. Las lesiones más características dependen de la lesión de la mielina, y sus manifestaciones son dependientes de la afectación de las vías largas.

Autoevaluación

Preguntas

1. ¿Cuál de los siguientes lípidos es un terpeno?
    a) Colesterol
    b) Triacilglicéridos
    c) Prostaglandinas
    d) Esfingomielina
    e) Vitamina A
2. ¿Cuál de las siguientes apoproteínas es la responsable de activar la enzima LCAT?
    a) Apo-A1
    b) Apo-B48
    c) Apo-B100
    d) Apo-C2
    e) Apo-E
3. El principal activador de las enzimas lipoproteína lipasa y *hepatic triglyceride lipase* es:
    a) Apo-A1

b) Apo-B48
c) Apo-B100
d) Apo-C2
e) Apo-E

4. La principal función de las moléculas ABC5/ABC8 es:
   a) Captación intestinal de colesterol
   b) Captación hepática de remanentes de quilomicrones
   c) Formación de HDL
   d) Eliminación de esteroles vegetales
   e) Síntesis de hormonas esteroideas
5. ¿Cuál de los siguientes receptores tiene una distribución principal en el tejido adiposo y aumenta la sensibilidad a insulina?
   a) PPAR-α
   b) PPAR-β/δ
   c) PPAR-γ
   d) Cualquiera de los anteriores
   e) Ninguno de los anteriores
6. La presencia de xantomas planos sugiere:
   a) Hipercolesterolemia
   b) Hipertrigliceridemia
   c) Deficiencia de apo-E
   d) Deficiencia homocigótica de receptores LDL
   e) Deficiencia heterocigótica de receptores LDL
7. Un paciente con hiperlipidemia presenta un cociente triacilglicéridos/colesterol superior a 5 y en la observación del suero refrigerado se aprecian una capa cremosa y un aspecto turbio. ¿Cuál sería el tipo en la clasificación de Fredrickson?
   a) I
   b) IIa
   c) III
   d) IV
   e) V
8. ¿Cuál de los siguientes defectos ocasiona hipercolesterolemia familiar?
   a) Deficiencia de receptores LDL
   b) Alteraciones de la apoproteína B100
   c) Ganancia de función del gen PCSK9
   d) Deficiencia de LDLRAP
   e) Todos los anteriores
9. Aumenta la concentración plasmática de HDL en:
   a) Hipercolesterolemia familiar
   b) Hiperlipidemia familiar combinada
   c) Deficiencia de lipoproteína lipasa
   d) Deficiencia de CEPT
   e) Todas las anteriores
10. Un paciente presenta acumulación de lípidos en el tejido subcutáneo

asociada a dolor local. ¿Cuál de los siguientes síndromes le parece más probable?

a) Berardinelli
b) Madelung
c) Lawrence
d) Gaucher
e) Dercum

Respuestas

1. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: los lípidos son compuestos diversos que tienen en común que no se disuelven en medios polares (acuosos) y sí en los de polaridad baja. De acuerdo con su capacidad de saponificación, se clasifican en dos tipos: lípidos simples y lípidos complejos.

Los lípidos simples (no saponificables) de mayor interés biológico son los terpenos, el colesterol, las hormonas esteroideas y las prostaglandinas. Los terpenos son compuestos de isopreno. Pertenecen a este grupo la vitamina A y la coenzima Q (esencial en la cadena transportadora de electrones).

2. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: los principales tipos de apolipoproteínas son de cuatro tipos: A, B, C y E. Las apolipoproteínas A (apo-A1, apo-A2, apo-A4) se sintetizan en el intestino delgado y el hígado y se encuentran principalmente en las lipoproteínas de alta densidad (HDL, *high density lipoprotein*). Sus dos papeles principales son el mantenimiento de la integridad de las HDL y, sobre todo, en el caso de la apo-A1, la activación de la lecitina-colesterol aciltransferasa (LCAT).

3. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: la lipoproteína lipasa (LPL) es producida por el tejido adiposo y el muscular, segregada localmente, uniéndose a la cara vascular del endotelio de estos órganos. Su función es la hidrólisis de los triacilglicéridos, siendo la apo-C2 el principal activador.

4. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: con excepción de los triacilglicéridos de cadena media, que son transportados al hígado por vía portal, el resto de los lípidos son captados por los enterocitos mediante difusión pasiva o empleando los

sistemas transportadores CD36 y NPC1L1 *(Niemann-Pick C1-Like 1 protein).* El complejo ABCG5/ABCG8 *(ATP binding cassette)* es el responsable de impedir la absorción de esteroles vegetales al eliminarlos al intestino.

5. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: se describen tres tipos principales de PPAR: α, β/δ y γ. PPAR-α se localizan principalmente en hígado y músculo, PPAR-γ en adipocitos y PPAR-β/δ tienen una distribución ubicua. La activación de PPAR-α da lugar a un incremento en la destrucción de triacilglicéridos (por activación de LPL y HTGL) y a una estimulación en la síntesis de HDL. Por otro lado, la estimulación de PPAR-γ aumenta la sensibilidad a la insulina, la adipogénesis y ocasiona efectos antiinflamatorios.

6. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: los xantomas eruptivos sugieren la presencia de hipertrigliceridemia, mientras que los xantelasmas sugieren la acumulación de colesterol. Por otro lado, los xantomas tuberosos o el xantoma estriado palmar son característicos de la deficiencia de apo-E; los xantomas planos indican una deficiencia homocigótica de receptores para LDL, y los xantomas tendinosos sugieren una deficiencia heterocigótica de receptores para LDL o sitosterolemia.

7. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: en el tipo V se encuentra una elevación de los quilomicrones y de las VLDL. De este modo, la presencia de una capa cremosa en el sobrenadante indica la presencia de quilomicrones, mientras que un aspecto turbio del suero indica la presencia de triacilglicéridos presentes en otras lipoproteínas (VLDL y/o IDL). El aumento de colesterol no modifica las características organolépticas del suero.

8. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: a diferencia de otros trastornos monogénicos, la hipercolesterolemia es muy frecuente y puede aparecer como enfermedad autosómica dominante o recesiva.

Existen tres formas de hipercolesterolemia familiar AD: tipo 1 (la más frecuente), caracterizada por alteraciones de los receptores LDL; tipo II, en la que existen alteraciones de la apo-B100, por lo que las LDL no son captadas por los hepatocitos, y tipo III, en la que existe una mutación con ganancia de función de PCSK9, que conduce a la destrucción de los receptores de LDL. La hipercolesterolemia familiar AR se debe a una deficiencia de LDLRAP, de tal

forma que el complejo LDL-LDLr no es internalizado.

9. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: en la deficiencia de CETP *(cholesteryl ester transfer protein),* se altera la transferencia del colesterol desde HDL a lipoproteínas con apo-B100 y, lógicamente, aumentan los niveles de HDL y disminuyen los de LDL.

10. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: las lipomatosis son alteraciones de la distribución de la grasa corporal, en las que se produce una acumulación local de tejido adiposo. La clasificación se basa en su distribución, simétrica (p. ej., la enfermedad de Madelung) o asimétrica, y en la presencia o no de dolor local (p. ej., la adiposis dolorosa o enfermedad de Dercum).

CAPÍTULO 65

Fisiopatología del metabolismo de las proteínas y de los aminoácidos. Amiloidosis

Las proteínas constituyen la base de la especificidad individual, debido a que su estructura traduce la información genética. Las proteínas desempeñan múltiples papeles estructurales y funcionales, tanto en el interior de la célula como en el medio extracelular. Todas las proteínas poseen una estructura primaria similar formada por la unión en un orden preciso de varios aminoácidos. En este capítulo consideraremos inicialmente las alteraciones del metabolismo intermediario de los aminoácidos. En un segundo apartado, se estudiarán las alteraciones cuantitativas de las proteínas plasmáticas. Finalmente, se considerará la amiloidosis, un síndrome en cuya base está una alteración en la conformación estructural de varios tipos de proteínas extracelulares.

Recuerdo fisiológico

Estructura y tipos de proteínas

Existen dos tipos principales de proteínas según su estructura: simples y complejas. Las *proteínas simples* son aquellas cuya hidrólisis únicamente genera aminoácidos. Por su parte, las *proteínas complejas* están formadas por dos componentes: un grupo proteico, constituido por aminoácidos, y un grupo prostético que permite la subclasificación en varios grupos: nucleoproteínas (p. ej., ribosomas), lipoproteínas (v. cap. 64), glucoproteínas (p. ej., inmunoglobulinas), fosfoproteínas (p. ej., caseína) o metaloproteínas (p. ej., hemoglobina).

De acuerdo con su aspecto tridimensional, los dos tipos principales de proteínas son las fibrosas (p. ej., colágeno) y las globulares (p. ej., hemoglobina). Las *proteínas fibrosas* son aquellas en las que las cadenas polipeptídicas se ordenan paralelamente en torno a un eje, mientras que en las *proteínas globulares* las cadenas polipeptídicas se pliegan sobre sí mismas.

En la estructura de una proteína pueden distinguirse hasta cuatro tipos de estructuras: *estructura primaria,* definida por la secuencia de aminoácidos unidos por un enlace peptídico; *estructura secundaria,* que indica la disposición espacial de la cadena polipeptídica (las más habituales son en forma de β-plegada y la de α-hélice); *estructura terciaria,* que indica los plegamientos tridimensionales de la estructura secundaria, y *estructura cuaternaria,* que corresponde a la asociación de varios componentes en su estructura terciaria.

Características generales de los aminoácidos

Los aminoácidos son la base de las proteínas, con una estructura general centrada en un átomo de carbono unido a cuatro estructuras: un átomo de hidrógeno, un grupo amino, un grupo ácido y un grupo variable (R) que diferencia a cada uno de ellos (fig. 65-1). Atendiendo al grupo R, los aminoácidos se clasifican en neutros, ácidos y básicos. Por otro lado, los aminoácidos neutros son de varios tipos: alifáticos, aromáticos, azufrados e hidroxilados (tabla 65-1). Otra clasificación muy empleada de los aminoácidos distingue «esenciales» y «no esenciales». Se consideran esenciales aquellos que no pueden ser sintetizados por el ser humano y deben ser adquiridos desde el exterior (v. tabla 65-1).

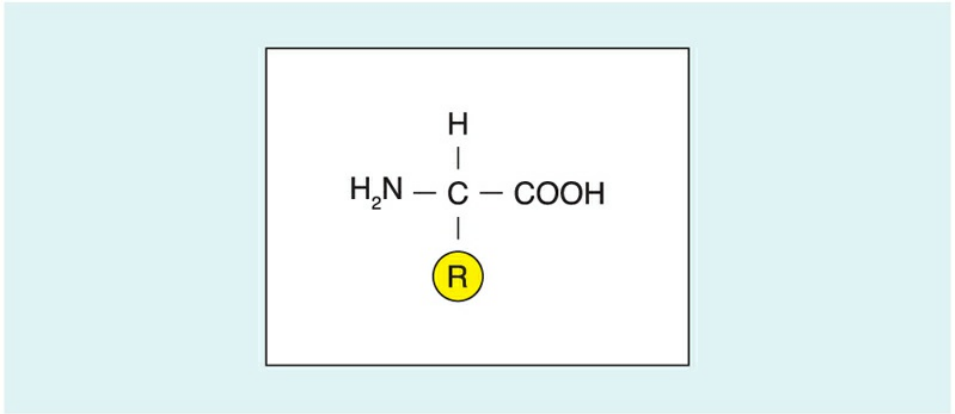


FIGURA 65-1 Estructura general de los aminoácidos.

Tabla 65-1

Clasificación y funciones de los aminoácidos

Tipo	Subtipo*	Subclase	Aminoácido	Esencial	Funciones específicas
Neutros	Grupo H		Glicina	No	Neurotransmisor inhibidor
	Alifáticos	No ramificados	Alanina	No	Gluconeogénesis
			Prolina	No	Síntesis de colágeno
		Ramificados	Leucina	Sí	Liberación de insulina
			Isoleucina	Sí	Síntesis de hemoglobina
			Valina	Sí	Metabolismo cerebral
	Aromáticos		Fenilalanina	Sí	Precursor de tirosina y catecolaminas
			Tirosina	No	Precursor de hormonas tiroideas, catecolaminas y melanina
			Triptófano	Sí	Precursor de serotonina y melatonina
	Azufrados		Metionina	Sí	Donación de grupos metilo
			Cisteína	No	Síntesis de glutatión
	Hidroxilados		Serina	No	Núcleo activo de enzimas
			Treonina	Sí	Síntesis de mucinas
Ácidos			Ácido aspártico	No	Neurotransmisión
			Ácido glutámico	No	Neurotransmisión. Eliminación de N2
Básicos			Lisina	Sí	Formación de carnitina
			Arginina	No	Síntesis de óxido nítrico
			Histidina	Variable	Síntesis de histamina

* Atendiendo al grupo R.

Además de la síntesis proteica, algunos aminoácidos desempeñan otras funciones concretas, algunas de las cuales se indican en la tabla 65-1.

Metabolismo general de las proteínas y los aminoácidos

La síntesis proteica tiene lugar en el retículo endoplásmico rugoso de las células y está dirigida por el ácido ribonucleico (ARN) (v. cap. 7). La degradación corre a cargo de proteasas y peptidasas y el producto final son

los aminoácidos. Todas las proteínas orgánicas se renuevan constantemente, con un ritmo diferente para cada una, de tal forma que cada día son degradados y neoformados 400-800 g de proteínas.

Metabolismo hepático

Los aminoácidos, como acabamos de indicar, son la materia prima para la síntesis y el resultado de la degradación de las proteínas. Como en la mayoría de los procesos metabólicos, el hígado desempeña un papel central en el proteico. Así, el *pool* de aminoácidos hepáticos procede de la dieta y de la degradación de proteínas captadas. Los aspectos básicos de la digestión y la absorción proteica han sido detallados en el capítulo 38. El destino de los aminoácidos es triple: *a)* empleo en la síntesis proteica (p. ej., albúmina, proteínas de la hemostasia, lipoproteínas); *b)* síntesis de péptidos (p. ej., glutatión, carnitina, taurina), y *c)* degradación a componentes elementales. El catabolismo de los aminoácidos es un proceso que tiene lugar en tres fases: transaminación, desaminación oxidativa y el ciclo de la urea (fig. 65-2). La *transaminación* es un «embudo metabólico» en el que todos los grupos amino son «empaquetados» en forma de ácido glutámico. Las enzimas responsables de este proceso son las transaminasas, que requieren vitamina B_6 como coenzima y que emplean como sustrato ácido oxaloacético (GOT) o ácido pirúvico (GPT). Como resultado, se generan «esqueletos carbonados», que entran en el metabolismo glucídico, y ácido glutámico. La *desaminación oxidativa* tiene lugar en el interior de la mitocondria y utiliza como sustrato ácido glutámico, que penetra en este orgánulo a través de una lanzadera específica. La enzima encargada de este proceso es la glutámico desaminasa (GDA), que genera ácido α-cetoglutárico (que sale de la mitocondria) y amonio, que entra en el *ciclo de la urea.*

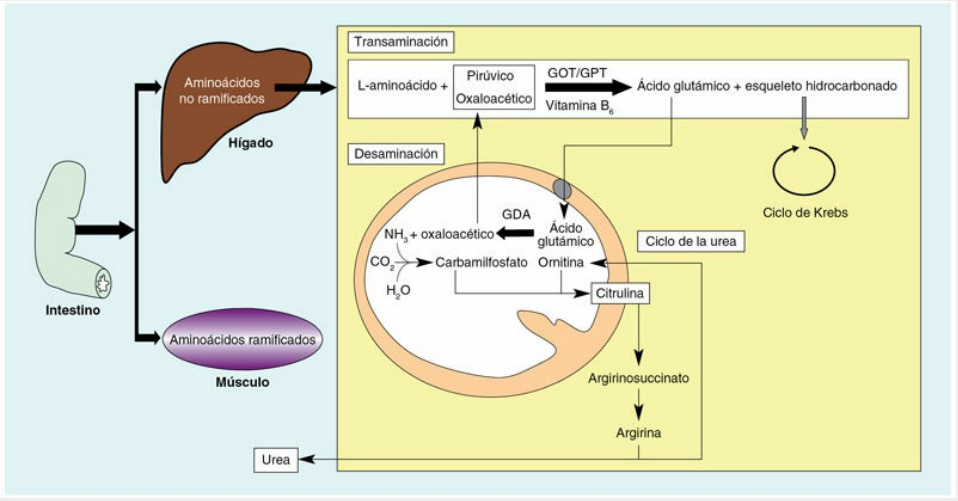


FIGURA 65-2 Degradación de los aminoácidos.

Manejo por otros órganos

El *músculo* capta la mayor parte de los aminoácidos ramificados y los utiliza para la síntesis proteica. Por otro lado, el músculo sintetiza glutamina a partir de ácido glutámico y amonio, que es eliminado por el riñón. Este órgano también exporta alanina, que es captada por el hígado para la gluconeogénesis, y valina, que es utilizada por el sistema nervioso central.

El manejo de los aminoácidos, la urea y el glutamato por el *riñón* ha sido descrito con detalle en el capítulo 45.

Finalmente, el *sistema nervioso central* consume aminoácidos (en particular, valina) y los emplea para la síntesis de proteínas y de neurotransmisores.

Funciones de las proteínas

Las funciones de las proteínas son múltiples. De esta forma, desempeñan un papel estructural tanto en el medio intracelular como en el extracelular (p. ej., colágeno). Por otro lado, ejercen múltiples funciones (como enzimas, hormonas, componentes de la hemostasia, reactantes de fase aguda o mediadores de la inmunidad humoral), ya estudiadas en otros capítulos de este manual.

Asimismo, las proteínas plasmáticas, además de las funciones ya mencionadas, ejercen otras funciones menos «específicas» como las de mantener la presión oncótica del plasma, intervenir como sistema «tampón» en el equilibrio ácido-base o servir de vehículo a muchos productos endógenos y exógenos (fármacos).

Exploración

En este apartado únicamente consideraremos las técnicas generales de estudio de estos compuestos.

La *concentración total de proteínas plasmáticas* oscila entre 6 y 8,5 g/dL. El aumento de la concentración proteica (hiperproteinemia) puede deberse a una hemoconcentración, al disminuir el volumen de agua, o a un incremento de las globulinas (principalmente las inmunoglobulinas). La hipoproteinemia se debe a un descenso de las fracciones principales, es decir, albúmina o inmunoglobulinas.

La *electroforesis de las proteínas (proteinograma)* consiste inicialmente en colocar una muestra de suero en un soporte (acetato de celulosa) y someterla a un campo eléctrico. Las diferentes fracciones emigrarán según sean su carga eléctrica y su peso molecular. A continuación, se realiza una tinción para proteínas, en la que aparecen bandas que son leídas por un densitómetro y se expresan por curvas. La base de cada curva corresponde a la anchura de la banda y la altura corresponde a la intensidad de la coloración.

Las fracciones electroforéticas de proteínas plasmáticas son cinco y se ordenan del siguiente modo de acuerdo con la velocidad con la que se desplazan: albúmina, α_1-globulinas, α_2-globulinas, β-globulinas y γ-globulinas (fig. 65-3). La *albúmina* es la proteína plasmática más abundante. Posee una estructura globular, un bajo peso molecular (69.000) y es sintetizada por los hepatocitos. Desde el punto de vista funcional, es responsable de mantener la osmolalidad plasmática y del transporte de sustancias endógenas y exógenas. En la *fracción* α_1 se encuentran diversas proteínas (α_1-antitripsina, α_1-PI, α_1-antiquimotripsina, lipoproteínas de alta densidad [HDL] y la proteína sérica A del amiloide). Desde el punto de vista cuantitativo, la mayor parte de la fracción está formada por α_1-antitripsina. La *fracción* α_2 es muy heterogénea y en ella se incluyen, entre otras proteínas, haptoglobina (v. cap. 51), ceruloplasmina (v. cap. 67) y α_2- macroglobulina (inhibidora de proteasas). La fracción β también incluye diversas fracciones como la transferrina (v. cap. 67), la hemopexina (v. cap. 51), las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y los componentes del sistema del complemento (v. cap. 11). Por último, en la fracción γ se encuentran los diferentes tipos de inmunoglobulinas (v. cap. 12).

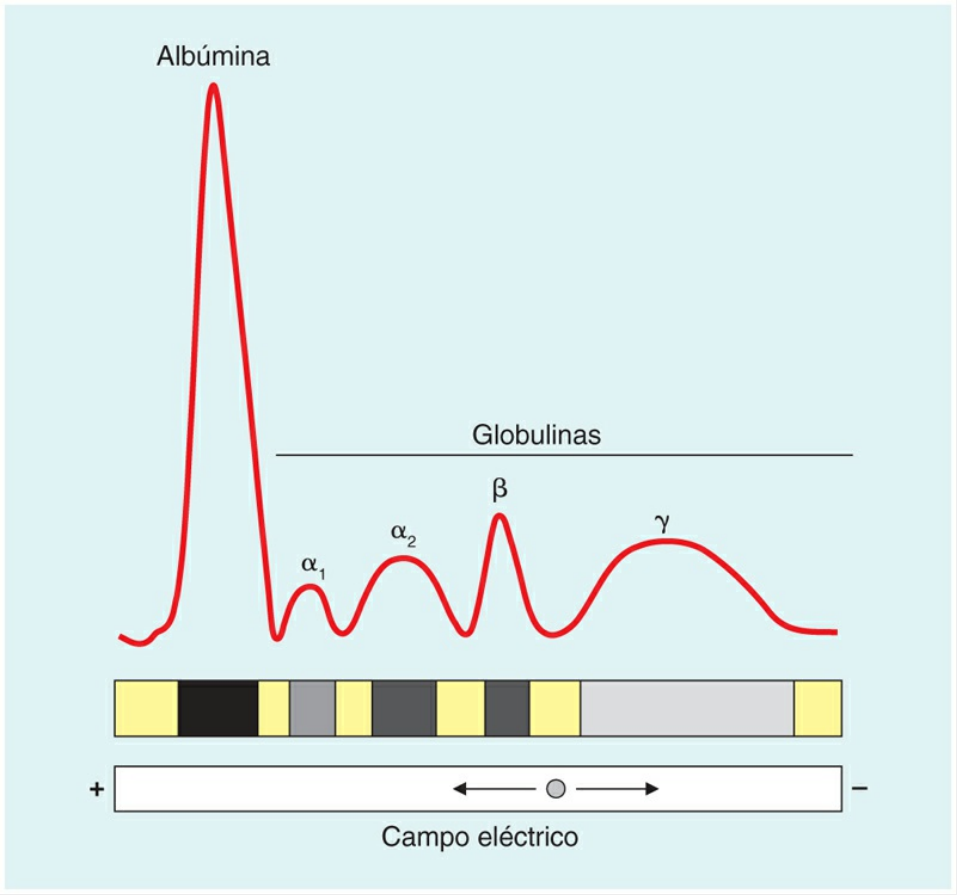


FIGURA 65-3 Proteinograma normal.

La *inmunoelectroforesis* es una técnica que combina la separación electroforética con la precipitación de los diferentes tipos de proteínas mediante anticuerpos (v. fig. e65-1). Los arcos de precipitación identifican las diferentes proteínas presentes. Se aplica principalmente para identificar proteínas anormales (paraproteínas) y averiguar el tipo de cadenas que poseen.

La *cuantificación concreta* de diversas proteínas puede lograrse por diversos métodos (p. ej., nefelometría, enzimoinmunoanálisis, radioinmunoanálisis o inmunodifusión).

La detección de *crioglobulinas* requiere que durante la extracción de la sangre y la formación del coágulo se mantenga una temperatura de 37 °C. Posteriormente, el suero es mantenido a 4 °C, con lo que se forma un precipitado que puede ser cuantificado y en el que, por los métodos anteriores, es posible identificar sus componentes.

El metabolismo proteico puede ser estudiado de forma global mediante el *balance nitrogenado,* que consiste en comparar el nitrógeno ingresado con la dieta y el eliminado con las heces y la orina. Esta prueba informa sobre el equilibrio entre anabolismo y catabolismo de las proteínas, pero es un procedimiento engorroso que apenas se utiliza.

El *estudio del metabolismo de los aminoácidos* requiere técnicas bioquímicas para determinar sus concentraciones, las de sus metabolitos y enzimas implicadas en sangre y orina, células sanguíneas, muestras de tejidos y

fibroblastos cultivados. Las técnicas del ácido desoxirribonucleico (ADN) recombinante son muy útiles para el estudio de las aminoacidopatías.

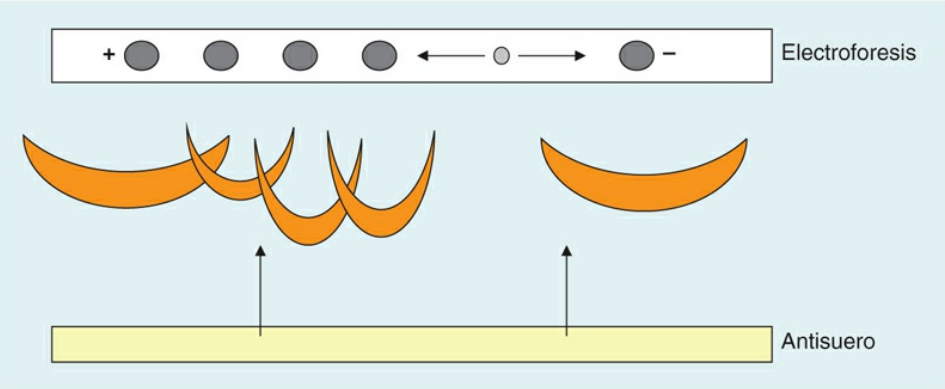


FIGURA E65-1 Inmunoelectroforesis.

Síndromes

En este apartado estudiaremos únicamente las alteraciones del metabolismo de los aminoácidos (aminoacidopatías), las alteraciones de las proteínas plasmáticas y la amiloidosis.

Aminoacidopatías

Las aminoacidopatías son raros trastornos del metabolismo de los aminoácidos que afectan a varios procesos: el metabolismo intermediario, el ciclo de la urea, la absorción intestinal y el manejo renal. Solo nos ocuparemos de los dos primeros, ya que las alteraciones del manejo tubular e intestinal han sido descritas en los capítulos 38 y 48.

Alteraciones del metabolismo intermediario

En general, se trata de alteraciones hereditarias que afectan a las enzimas de las vías metabólicas de síntesis o degradación de los aminoácidos. En este apartado indicaremos las características particulares de los principales grupos.

Alteraciones de los aminoácidos ramificados. Las consecuencias generales de estas aminoacidopatías son: *a)* la acumulación de ácidos intermedios, lo que da lugar a acidosis; *b)* la disminución de la generación de glucosa (debe recordarse que la alanina es el principal sustrato gluconeogénico), y *c)* el olor peculiar de las secreciones debido a la acumulación de metabolitos intermediarios (p. ej., olor a «jarabe de arce» en la leucinosis, a «pies sudados» en la acidemia isovalérica o a «gato» en la β-metilcrotonilaciduria).

Alteraciones de los aminoácidos aromáticos. Teniendo en cuenta la vía metabólica de interconversión de los aminoácidos aromáticos (fig. 65-4), los tres principales defectos son la fenilcetonuria, la tirosinosis y la alcaptonuria.

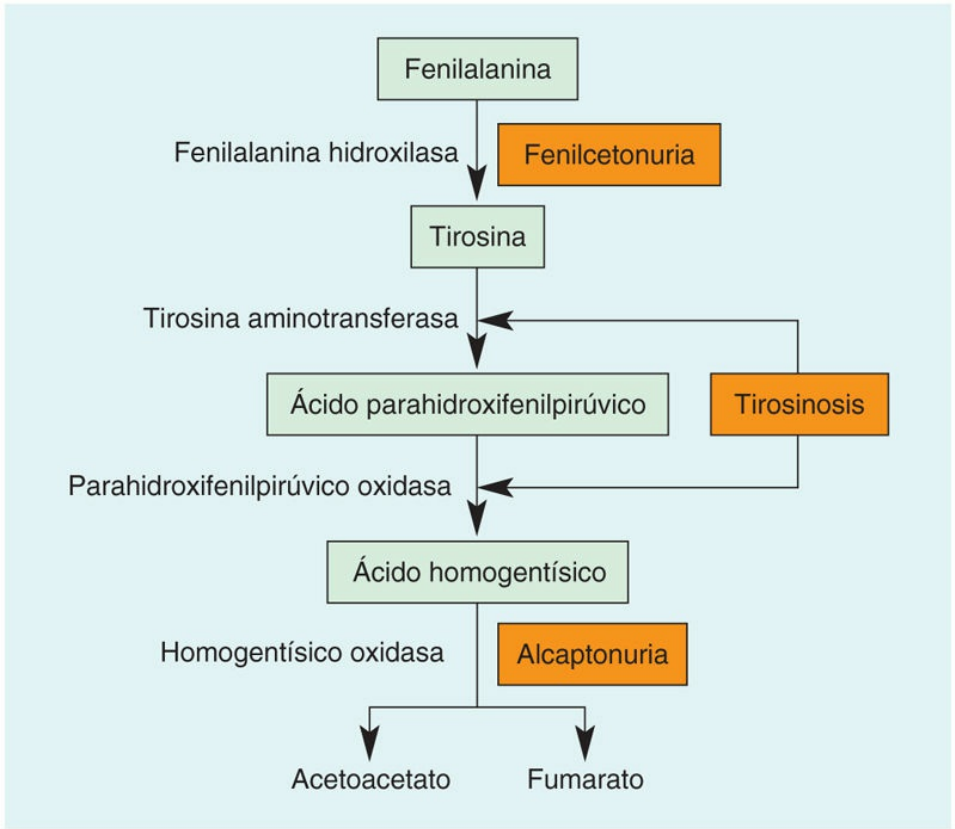


FIGURA 65-4 Alteraciones de los aminoácidos aromáticos.

En la *fenilcetonuria,* la deficiencia de fenilalanina hidroxilasa lleva a una disminución en la síntesis de melanina (por lo que aparece hipopigmentación) y de catecolaminas. Además, se produce una acumulación de metabolitos previos al bloqueo enzimático (fenilalanina, fenilpirúvico y fenilacético) que son los responsables del olor característico de estos pacientes (a «paja mojada») y contribuyen, junto con la deficiencia de catecolaminas, a las alteraciones neurológicas (p. ej., retraso mental, convulsiones) de estos pacientes.

Existen dos formas de *tirosinosis:* la forma clásica (en la que se acumula ácido parahidroxifenilpirúvico) y el síndrome de Richner-Hanhart (en el que se acumula tirosina). En el primer caso, aparecen cirrosis hepática y síndrome renal de Fanconi. En el síndrome de Richner, por el contrario, las lesiones aparecen en el sistema nervioso central y en la piel (hiperqueratosis).

En la *alcaptonuria* se acumula ácido homogentísico que, al eliminarse por la orina y oxidarse, la tiñe de color negro. Por otro lado, el ácido homogentísico oxidado se une al colágeno, lo que ocasiona hiperpigmentación de escleróticas (signo de Osler), tímpano, piel y una artropatía característica denominada ocronosis.

Alteraciones de los aminoácidos azufrados. La forma más característica es la *homocistinuria,* por deficiencia de la enzima de cistationina sintetasa. La acumulación de homocisteína altera los puentes de colágeno, lo que se traduce en un fenotipo peculiar (marfanoide), osteoporosis (v. cap. 81), ectopia del cristalino y síndrome de hipercoagulabilidad (v. cap. 56). En las

deficiencias de vitamina B_{12} y ácido fólico también tiene lugar la acumulación de homocisteína (v. cap. 51).

Alteraciones de los aminoácidos básicos. La forma más frecuente es la *histidinemia,* en la que se acumula histidina (que ocasiona retraso mental y alteraciones del lenguaje) y disminuye el ácido urocánico, su catabolito (lo que produce una hipersensibilidad a los rayos ultravioletas).

Alteraciones del ciclo de la urea

Las diferentes alteraciones enzimáticas descritas tienen como dato fisiopatológico básico la acumulación de amoníaco tras la ingesta de proteínas, lo que condiciona retraso mental, convulsiones e intolerancia a las proteínas.

Las formas más graves aparecen en las deficiencias de las enzimas «iniciales» del ciclo: carbamilfosfato sintasa y ornitina transcarbamilasa.

Alteraciones de las proteínas plasmáticas

El estudio de las alteraciones plasmáticas puede sistematizarse en tres grupos: *disproteinemias,* o alteraciones de la distribución de las fracciones electroforéticas; *paraproteinemias,* o presencia en el plasma de una inmunoglobulina anormal y/o de sus fragmentos, y *crioglobulinemias,* es decir, circulación de inmunoglobulinas que precipitan con el frío.

Disproteinemias

Las alteraciones de la distribución de las fracciones electroforéticas pueden afectar de forma aislada a una fracción o a varias, conformando, en este caso, «patrones» más o menos característicos (fig. 65-5).

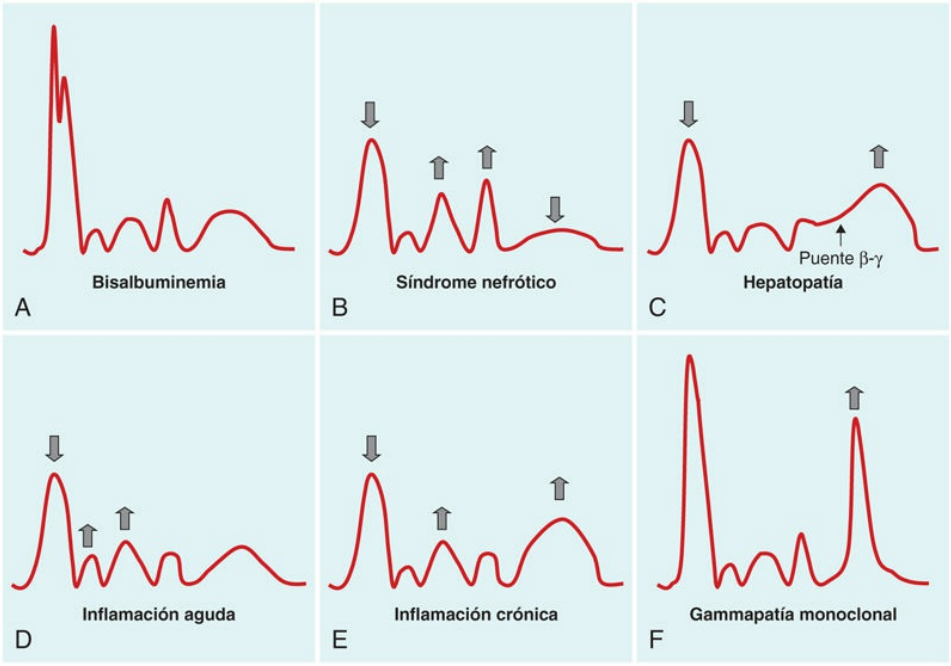


FIGURA 65-5 Alteraciones del proteinograma.

Alteraciones de la concentración de albúmina

Las dos formas principales son la hipoalbuminemia y la bisalbuminemia. La hemoconcentración es la única circunstancia en la que aumenta la concentración de albúmina por disminución del agua plasmática.

La *hipoalbuminemia* puede deberse a diversos mecanismos:

- **Síntesis insuficiente.** Aparece en tres situaciones principales: la malnutrición proteica, en la que no se aportan los aminoácidos necesarios para su síntesis; la insuficiencia hepatocelular, ya que los hepatocitos son las células encargadas de su síntesis, y la analbuminemia congénita.

En la analbuminemia, curiosamente, el edema es muy escaso, lo cual se atribuye al aumento de síntesis de otras proteínas transportadoras y a un estado de vasoconstricción arteriolar, por lo que disminuye la presión hidrostática capilar.

- **Eliminación al exterior y degradación excesiva.** En el síndrome nefrótico se pierde albúmina por la orina que es metabolizada en las células tubulares; en la «gastroenteropatía proteinorreica» se elimina por vía digestiva, y en las quemaduras extensas, por la piel.

Las consecuencias principales de la disminución de albúmina son la disminución de la presión oncótica y la aparición de edemas.

La *bisalbuminemia* es una situación infrecuente en la que coexisten dos tipos

de albúmina en el plasma. Puede ser congénita o adquirida (p. ej., por fármacos o en la pancreatitis).

Alteraciones de la concentración de α_1-globulinas

El aumento de esta fracción indica habitualmente un incremento en los reactantes de fase aguda y aparece en las respuestas inflamatorias.

El descenso de la fracción α_1 aparece de forma característica en la deficiencia congénita de α_1-antitripsina, cuya manifestación clínica es el enfisema panlobulillar (v. cap. 23).

Alteraciones de la concentración de α_2- y β-globulinas

Estas fracciones se encuentran elevadas durante la inflamación (aguda y crónica) y en el síndrome nefrótico (v. cap. 48). Debido al gran número de proteínas presentes en estas fracciones, no suele detectarse un descenso en procesos patológicos concretos.

En hepatopatías crónicas es característica en el proteinograma una banda entre las fracciones β y γ denominada puente β-γ (v. fig. 65-5).

Alteraciones de la concentración de γ-globulinas

Los dos tipos principales de alteraciones son la hipogammaglobulinemia y la hipergammaglobulinemia.

La *hipogammaglobulinemia* aparece en los síndromes de inmunodeficiencia humorales y combinados (v. cap. 13), así como en la pérdida de inmunoglobulinas por la orina (síndrome nefrótico) o por el intestino. Por su parte, la *hipergammaglobulinemia* depende de varios mecanismos diferentes: *a)* inflamación crónica (infecciosa o inmunológica), en la que el estímulo antigénico persistente desencadena una respuesta inmunoglobulínica; *b)* hepatopatías, en las que los antígenos procedentes del intestino eluden el control hepático (por insuficiencia o circulación colateral) y acceden a la circulación sistémica, con lo que se desencadena la síntesis de anticuerpos; *c)* algunas enfermedades autoinmunes, en las que existe estimulación continua de linfocitos B (v. cap. 14), y *d)* neoplasias linfoides B, en las que los clones de células tumorales producen mayor cantidad de inmunoglobulinas. En los tres mecanismos iniciales (inflamación, hepatopatía, autoinmunidad) la respuesta es policlonal, mientras que en la última circunstancia el aumento es monoclonal (v. más adelante).

Paraproteinemias

La denominación de *paraproteína* sugiere la presencia de una proteína anormal (el prefijo *para-* significa «anormal»). No obstante, las paraproteinemias en realidad corresponden a inmunoglobulinas íntegras o fragmentos de estas presentes en exceso. Dependiendo de su peso molecular,

pueden aparecer únicamente en el plasma o también en la orina.

Mecanismos y causas

En todos los casos se deben a la hiperactividad espontánea, es decir, sin estímulo antigénico evidente, de la serie linfoide B en diferentes estadios de diferenciación. Por este motivo, una denominación más correcta es la de «gammapatías monoclonales», ya que las células anormales vierten a la sangre inmunoglobulinas completas o fragmentos (cadenas pesadas o ligeras) idénticos desde el punto de vista estructural.

Los principales procesos responsables de la producción de paraproteínas ya han sido descritos en el capítulo 54 y son:

- **Mieloma múltiple.** Es un tumor de células plasmáticas, es decir, linfocitos B evolucionados, que asienta preferentemente en la médula ósea; sus paraproteínas pertenecen a las IgG, IgA, IgD o IgE, o bien son cadenas ligeras (mieloma de Bence Jones).
- **Macroglobulinemia de Waldenström.** Deriva de las células linfoplasmocitoides y segrega IgM.
- **Otros síndromes linfoproliferativos.** Excepcionalmente, otros síndromes linfoproliferativos son capaces de sintetizar inmunoglobulinas completas o cadenas pesadas (γ, μ o α).

También existe una situación denominada *gammapatía monoclonal de significado incierto,* en la que la producción de paraproteínas no se asocia a manifestaciones clínicas.

Consecuencias y manifestaciones

El exceso de inmunoglobulinas o sus fragmentos se manifiesta por datos clínicos y puede documentarse mediante pruebas de laboratorio.

Las principales manifestaciones clínicas de las gammapatías monoclonales son:

- **Síndrome de hiperviscosidad.** Aparece fundamentalmente cuando la paraproteína acumulada es de isotipos IgM o IgA, debido a que, por su mayor tamaño, tienden a agregarse. La mayor viscosidad sanguínea da lugar a varias manifestaciones: *a)* insuficiencia cardíaca, al incrementar el trabajo del miocardio; *b)* alteraciones oculares, con pérdida de visión; en el fondo del ojo las venas retinianas aparecen tortuosas y dilatadas, y pueden observarse hemorragias, y *c)* alteraciones en el sistema nervioso, principalmente, cefalea y depresión del nivel de conciencia.
- **Diátesis hemorrágica.** Se debe tanto a la alteración trombopática, por alterar la función plaquetaria, como a la alteración plasmopática, al interferir en los mecanismos de activación de los factores de la

coagulación.

- **Lesión renal.** La hiperproducción de cadenas ligeras y su precipitación pueden ocasionar una insuficiencia renal aguda (v. cap. 49).
- **Neuropatía periférica.** El depósito de paraproteínas en la mielina o en las células de Schwann ocasiona una alteración del sistema nervioso periférico.
- **Amiloidosis.** Sus mecanismos se indican más adelante.

Las principales pruebas de laboratorio para detectar una paraproteinemia son el proteinograma (en sangre y orina) y la inmunoelectroforesis.

En el *proteinograma,* el dato característico es la presencia de una banda estrecha localizada en la fracción γ denominada componente M (de monoclonal). En la orina es posible detectar la presencia de proteína de Bence Jones, que indica la eliminación de cadenas ligeras.

La *inmunoelectroforesis* permite identificar la proteína presente en exceso y su carácter monoclonal (p. ej., presencia exclusiva de cadenas ligeras κ o λ).

Un aspecto importante de la presencia de paraproteínas plasmáticas es que ocasionan alteración de la determinación analítica de múltiples magnitudes (p. ej., glucosa, creatinina, ácido úrico, fosfato, bilirrubina y colesterol-HDL).

Crioglobulinemias

Las crioglobulinas son inmunoglobulinas que precipitan cuando la temperatura es inferior a la del «núcleo corporal», resolubilizándose a 37 °C.

Mecanismos y causas

Tradicionalmente se distinguen tres tipos de crioglobulinemias: *tipo I,* monoclonales (habitualmente, IgM); *tipo II,* policlonales (IgGλ e IgGκ) con un componente monoclonal (IgMκ), y *tipo III,* policlonales.

Los dos grupos de agentes causales principales de crioglobulinemias son los síndromes linfoproliferativos B y la infección por el virus C de la hepatitis (fig. 65-6).

Entre las causas menos frecuentes se incluyen otras infecciones (p. ej., virus B de la hepatitis) o enfermedades autoinmunes (p. ej., lupus eritematoso sistémico).

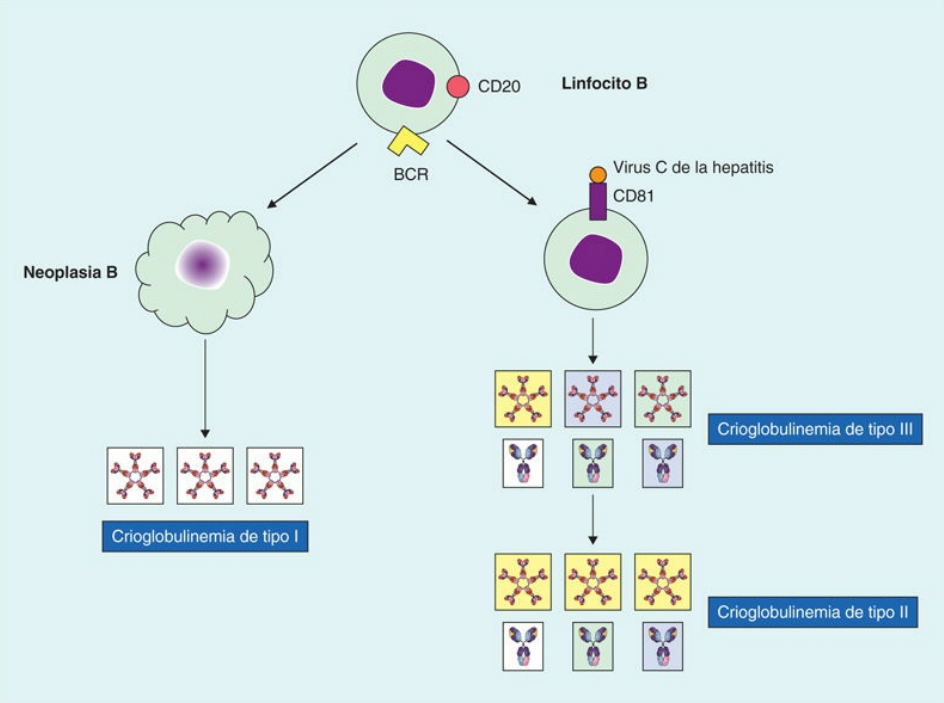


FIGURA 65-6 Patogenia de las crioglobulinemias.

Consecuencias y manifestaciones

En las *crioglobulinemias monoclonales,* las manifestaciones derivan de la hiperviscosidad y precipitación en los lechos vasculares expuestos a temperaturas inferiores a las del «núcleo corporal», es decir, las regiones acras. Las formas más habituales son el fenómeno de Raynaud, la acrocianosis y la obstrucción vascular.

Las manifestaciones de las *crioglobulinemias policlonales* son debidas al depósito tisular de las mismas, con activación del complemento. Estas manifestaciones de enfermedad por inmunocomplejos (p. ej., púrpura cutánea, artritis, glomerulonefritis) ya han sido descritas en el capítulo 13.

Amiloidosis

La amiloidosis es un síndrome que se caracteriza por la acumulación extracelular de una sustancia proteica denominada amiloide. Todos los tipos de amiloide poseen varias características comunes: *a)* aparecen en microscopia óptica convencional como masas hialinas eosinófilas PAS negativas; *b)* presentan birrefringencia verde manzana cuando son teñidas con el colorante rojo Congo, y *c)* están formadas por varios componentes: un componente P y glucosaminoglucanos, comunes a todos los tipos de amiloide, y un componente A, de diferente naturaleza química dependiendo del tipo de amiloide, pero similar desde el punto de vista estructural. Este componente A está formado por fibrillas rígidas de 7,5-10 nm que se disponen en forma de cadena β plegada.

Existen dos formas principales de amiloidosis: localizadas (sin repercusión

patológica) y sistémicas, que serán las consideradas en adelante.

Mecanismos y causas

La vía final común de la formación del amiloide es una alteración del plegamiento normal de múltiples tipos de proteínas precursoras (fig. 65-7). Existen muchos tipos de *proteínas precursoras* capaces de ocasionar amiloidosis. Las más habituales son:

- **Cadenas ligeras de inmunoglobulinas.** No todos los tipos de cadenas ligeras tienen la misma propensión para ocasionar amiloidosis. Específicamente, se asocia al isotipo λ y el subgrupo $V\lambda_{VI}$. Este tipo de amiloide (AL) se acumula en la amiloidosis primaria y en la amiloidosis asociada a paraproteinemias.
- **Proteína sérica AA (proteína SAA).** Esta proteína, presente en pequeña concentración en el suero normal, se comporta como un reactante de fase aguda. Este tipo de amiloide (AA) se acumula en la amiloidosis secundaria a inflamación crónica.
- **β_2-microglobulina.** En pacientes con insuficiencia renal sometidos a diálisis.
- **Otras proteínas.** Como transtiretina, lisozima, apoproteínas o gelsolina, en formas hereditarias de amiloidosis.

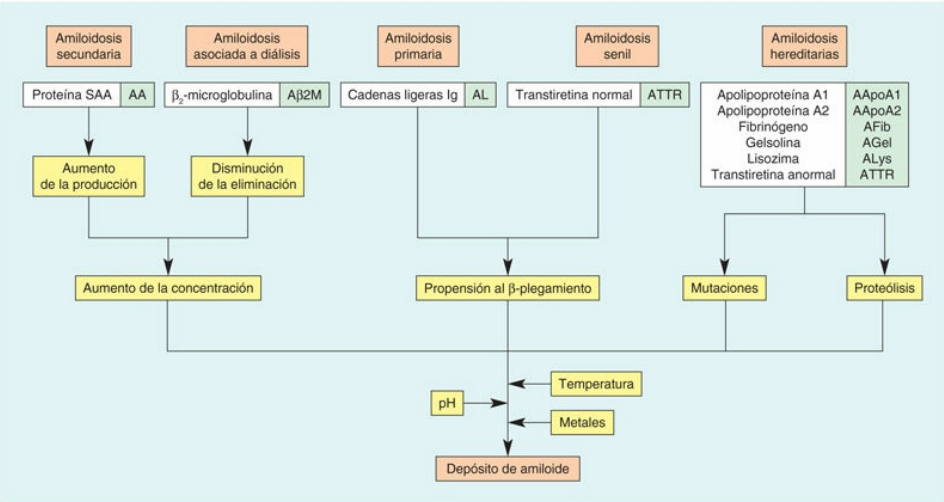


FIGURA 65-7 Patogenia de las amiloidosis sistémicas.

Estas proteínas precursoras dan lugar a la *formación de fibrillas de amiloide* mediante varios mecanismos diferentes:

- Aumento de la concentración de precursores normales debido a la hiperproducción (p. ej., AA en la amiloidosis secundaria a inflamación crónica) o a una disminución de la eliminación (p. ej., la

β_2-microglobulina en la amiloidosis asociada a hemodiálisis).
- Propensión intrínseca de los precursores normales a adoptar la estructura de β plegada por su propia estructura (cadena ligera de inmunoglobulinas) o cuando la proteína envejece (p. ej., la transtiretina en la amiloidosis senil).
- Mutaciones puntuales en proteínas que alteran su capacidad de plegamiento. Este es el mecanismo responsable de muchas formas de amiloidosis familiar.
- Proteólisis de los precursores, como sucede en algunas formas hereditarias.

No es excepcional que varios de estos mecanismos coexistan (p. ej., una mutación que altere la conformación y un exceso de proteólisis).

Una vez que se inicia el depósito de amiloide, su acumulación depende de varias influencias externas, como la temperatura, el pH o la presencia de determinados metales. Además, la presencia de algunas fibrillas facilita la formación de más amiloide al actuar como «núcleo» de amiloidogénesis.

Consecuencias y manifestaciones

El amiloide es insoluble, resistente tanto a la proteólisis como a la fagocitosis, siendo poco antigénico. Los mecanismos por los que ocasiona afectación tisular son de varios tipos: *a)* modificación de la arquitectura del tejido, aumentando su tamaño (macroglosia, cardiomegalia, hepatomegalia) y aumentando su rigidez (responsable de la insuficiencia cardíaca y de la malabsorción); *b)* interacción con receptores específicos que alteran la función celular; *c)* efecto citotóxico directo, y *d)* desencadenando una respuesta inflamatoria.

Las manifestaciones típicas comunes de la amiloidosis se deben a la afectación de piel y tejidos blandos, y las más características son la macroglosia, la púrpura periorbitaria, la distrofia ungueal y la diátesis hemorrágica (en ocasiones con deficiencia del factor X). Sin embargo, las manifestaciones viscerales son las que condicionan el pronóstico de la enfermedad y pueden afectar al riñón (síndrome nefrótico; v. cap. 48), el corazón (miocardiopatía restrictiva; v. cap. 29), el hígado (hepatomegalia y aumento de fosfatasa alcalina sin colestasis), tubo digestivo (síndrome de malabsorción; v. cap. 38) y otros tejidos. Las manifestaciones del depósito de amiloide derivan de la distribución tisular y del tipo de proteína acumulada (v. tabla e65-1).

Tabla e65-1

Afectación visceral en las amiloidosis sistémicas

Tipo	Subtipo	Riñón	Corazón	Hígado	Tubo digestivo	Otros
Primaria	AL	+++	+++	++	+	Neuropatía
Secundaria	AA	+++	–	+	+	–
Diálisis	Aβ2M	–	–	–	–	Túnel carpiano Artropatía
Senil	ATTR	–	+++	–	–	Túnel carpiano
Hereditarias	AApo1	++	+	++	–	Testículo
	AFib	+++	–	–	–	–
	AGel	–	–		–	Afectación de pares craneales
	ALys	+	–	++	+	–
	ATTR	–	+++	–	–	Neuropatía

El diagnóstico sindrómico de amiloidosis se basa fundamentalmente en los estudios histológicos, histoquímicos y de microscopia electrónica realizados sobre biopsia de la grasa subcutánea abdominal o del órgano afectado. Además, la RM cardíaca aporta datos muy característicos de la afectación de este órgano y la gammagrafía con ^{123}I-SAP *(serum amyloid P),* componente común a todas las formas de amiloidosis, permite detectar localizaciones de esta afectación. El diagnóstico específico se basa en técnicas inmunohistoquímicas, genéticas y proteómicas (microdisección y espectrometría de masas).

Autoevaluación

Preguntas

1. Con respecto al aminoácido glutamina:
    a) Es un aminoácido ácido
    b) Es un neurotransmisor excitador
    c) Participa en la eliminación de nitrógeno
    d) Todas las anteriores son correctas
    e) Ninguna de las anteriores es correcta
2. La movilidad electroforética de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) es:
    a) Fracción albúmina
    b) Fracción α_1
    c) Fracción α_2
    d) Fracción β
    e) Fracción γ
3. En una rara alteración del metabolismo de los aminoácidos aparece un olor característico a «gato». ¿Qué tipo de aminoácidos está alterado?
    a) Alifáticos
    b) Aromáticos
    c) Azufrados

d) Básicos
e) Ácidos

4. La presencia de orina negra y una artropatía denominada ocronosis caracterizan a:
   a) Fenilcetonuria
   b) Histidinemia
   c) Tirosinosis
   d) Alcaptonuria
   e) Leucinosis
5. ¿En cuál de las siguientes circunstancias es menos frecuente la presencia de edemas?
   a) Analbuminemia congénita
   b) Insuficiencia hepatocelular
   c) Síndrome nefrótico
   d) Gastropatía proteinorreica
   e) Quemaduras extensas
6. Si en un proteinograma observa la presencia de un puente β-γ, sospechará:
   a) Mieloma
   b) Enfisema panlobulillar
   c) Inflamación aguda
   d) Síndrome nefrótico
   e) Hepatopatía crónica
7. La hiperviscosidad es un dato característico de la paraproteinemia producida por el isotipo:
   a) IgG
   b) IgM
   c) IgD
   d) IgE
   e) Ninguno de los anteriores
8. La infección crónica por el virus C de la hepatitis se asocia característicamente a:
   a) Bisalbuminemia
   b) Paraproteinemia
   c) Crioglobulinemia de tipo II/III
   d) Amiloidosis
   e) Ninguna de las anteriores
9. La sustancia amiloide tiene todas las propiedades siguientes, excepto:
   a) Aparece como una masa hialina eosinófila
   b) Es PAS positiva
   c) Presenta birrefringencia verde manzana con rojo Congo
   d) En microscopia electrónica aparece como fibrillas de 7-10 nm
   e) Presenta una estructura terciaria en β plegada
10. El componente que se deposita en la amiloidosis asociada a diálisis es:
   a) Cadenas ligeras de inmunoglobulinas

b) Proteína A del amiloide
c) β_2-microglobulina
d) Apoproteína E4
e) Ninguno de los anteriores

Respuestas

1. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: la glutamina es un aminoácido ácido que desempeña una función directa como neurotransmisor y participa en el «empaquetamiento» de grupos nitrógeno que son incorporados al ciclo de la urea, así como en la generación de amonio en el túbulo renal.

2. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: las fracciones electroforéticas de proteínas plasmáticas son cinco y se ordenan de acuerdo con la velocidad con la que se desplazan: albúmina, α_1-globulinas, α_2-globulinas, β-globulinas y γ-globulinas. En la fracción α_1 se encuentran diversas proteínas (α_1-antitripsina, α_1-PI, α_1-antiquimotripsina, HDL y la proteína sérica A del amiloide).

3. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: las consecuencias generales de las aminoacidopatías que afectan a los aminoácidos alifáticos son: 1) la acumulación de ácidos intermedios, lo que da lugar a acidosis; 2) la disminución de la generación de glucosa (debe recordarse que la alanina es el principal sustrato gluconeogénico), y 3) el olor peculiar de las secreciones debido a la acumulación de metabolitos intermediarios (p. ej., olor a jarabe de arce en la leucinosis, a «pies sudados» en la acidemia isovalérica o a «gato» en la β-metilcrotonilaciduria).

4. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: en la alcaptonuria se acumula ácido homogentísico que, al eliminarse por la orina y oxidarse, la tiñe de color negro. Por otro lado, el ácido homogentísico oxidado se une al colágeno, lo que ocasiona hiperpigmentación de escleróticas, tímpano, piel y una artropatía característica denominada «ocronosis».

5. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: en la analbuminemia el edema es muy escaso, lo cual se atribuye al aumento de síntesis de otras proteínas transportadoras y a un estado de vasoconstricción arteriolar, por lo que disminuye la presión hidrostática capilar.

6. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: en hepatopatías crónicas es característica en el proteinograma una banda entre las fracciones β y γ denominada puente β-γ.

7. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: el síndrome de hiperviscosidad aparece fundamentalmente cuando la paraproteína acumulada es de isotipos IgM o IgA, debido a que, por su mayor tamaño, tienden a agregarse.

8. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: los dos grupos de agentes causales principales de crioglobulinemias son los síndromes linfoproliferativos B y la infección por el virus C de la hepatitis.

9. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: todos los tipos de amiloide poseen varias características comunes: 1) aparecen en microscopia óptica convencional como masas hialinas eosinófilas PAS negativas; 2) presentan birrefringencia verde manzana cuando son teñidas con el colorante rojo Congo, y 3) están formadas por dos componentes: un componente P, común a todos los tipos de amiloide, y un componente A, de diferente naturaleza química dependiendo del tipo de amiloide, pero similar desde el punto de vista estructural. Este componente A está formado por fibrillas rígidas de 7,5-10 nm que se disponen en forma de cadena β plegada.

10. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: el componente fundamental del amiloide asociado a diálisis es β_2-microglobulina, que se acumula en estos pacientes.

CAPÍTULO 66

Fisiopatología del metabolismo de los nucleótidos y de las porfirinas

Una vez estudiado el metabolismo de los principales principios inmediatos (glúcidos, lípidos y proteínas), en este capítulo se revisará el metabolismo de los componentes específicos de los ácidos nucleicos (purinas y pirimidinas). Por su importancia clínica, centraremos el estudio del metabolismo de las purinas en las alteraciones de la concentración de ácido úrico (uricemia).

También iniciaremos en este capítulo el estudio de las alteraciones del grupo «hemo», compuesto de una porfirina y de hierro. En concreto, consideraremos las alteraciones del metabolismo de las porfirinas, mientras que, en el capítulo 67, se estudiará la fisiopatología del metabolismo del hierro.

Fisiopatología del metabolismo de las purinas

Recuerdo fisiológico

El ácido úrico procede del catabolismo de las bases nitrogenadas purínicas adenina y guanina. El papel fundamental de estas bases nitrogenadas es la formación de nucleótidos esenciales en la síntesis de ácidos nucleicos y de otros productos de gran interés biológico. Específicamente, las bases nitrogenadas, al combinarse con azúcares (ribosa o desoxirribosa), forman nucleósidos que, al unirse a fosfato, dan lugar a nucleótidos. La unión ordenada de nucleótidos es la base de las moléculas de los ácidos ribonucleico y desoxirribonucleico (ARN y ADN). Además, las bases purínicas forman parte de otras moléculas de gran interés biológico como elementos de transducción (AMPc o GMPc) o «monedas energéticas» (ATP).

En los siguientes apartados recordaremos los elementos básicos de la producción y la eliminación del ácido úrico.

Producción de ácido úrico

El ácido úrico deriva del metabolismo de las purinas en tres tejidos que poseen xantina oxidasa: principalmente el hígado y el intestino, y el endotelio en menor magnitud. El origen del ácido úrico es triple: la dieta (que aporta precursores), la degradación de ácidos nucleicos y la síntesis *de novo* (fig. 66-1). Asociada a este sistema existe una vía de «rescate» de las purinas que evita su degradación. Revisaremos brevemente estos elementos e indicaremos las principales enzimas implicadas (fig. 66-2):

- **Aporte de purinas.** Los principales alimentos que aportan purinas son las vísceras animales, los embutidos, las conservas, las anchoas y las sardinas.
- **Degradación de las purinas.** La degradación de los ácidos nucleicos da lugar a los nucleótidos GMP (guanílico) y AMP (adenílico). La acción secuencial de la purina 5′-nucleotidasa y de la purina nucleósido fosforilasa da lugar a la liberación de guanina y adenina, que son posteriormente degradadas a xantina y, a través de la xantina oxidasa, a ácido úrico. La xantina oxidasa desempeña un papel importante en la generación de radicales libres en la reperfusión tisular (v. cap. 39). En otros animales, la vía de degradación continúa transformando el ácido úrico en alantoína, que es muy soluble y se elimina por la orina.
- **Síntesis *de novo*.** La síntesis *de novo* de purinas se inicia con la unión de

una ribosa y ATP; una enzima clave en este proceso es la fosforribosilpirofosfato sintetasa (PRPP sintetasa).

- **Vías de rescate de purinas.** Para evitar la pérdida excesiva de purinas, existe un sistema de rescate en el que participan dos enzimas esenciales: hipoxantina guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT) y adenosina fosforribosiltransferasa (APRT).

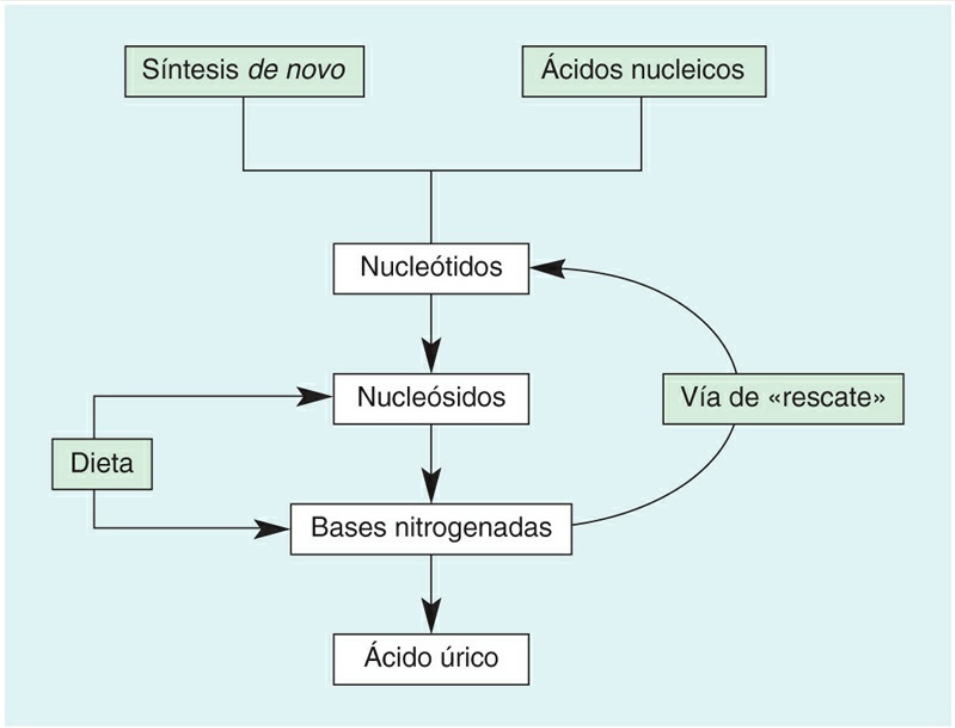


FIGURA 66-1 Origen del ácido úrico.

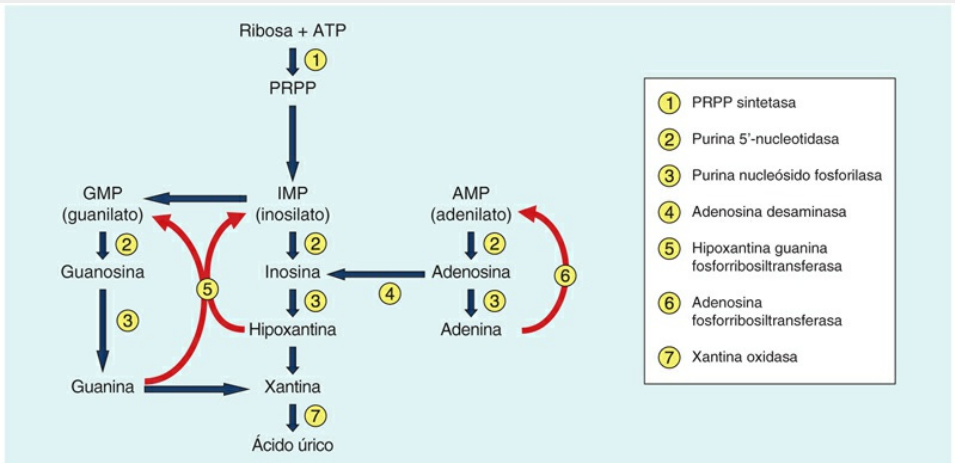


FIGURA 66-2 Enzimas importantes en la síntesis del ácido úrico.

El ácido úrico es un ácido débil (pKa = 5,75), de tal forma que, en el plasma (pH = 7,4), la mayor parte se encuentra en su forma ionizada (urato), más

soluble, en combinación con sodio. Sin embargo, a pH ácido, se encuentra aproximadamente la misma concentración de las formas ionizada y no ionizada.

Eliminación de ácido úrico

Un tercio del ácido úrico sintetizado es vertido al intestino y catabolizado por las bacterias intestinales. Uno de los mecanismos más importantes de la eliminación de ácido úrico al intestino es el mediado por ABCG2 *(ATP binding cassette superfamily G member 2).* Los dos tercios restantes son filtrados por el riñón y, posteriormente, experimentan modificaciones en el túbulo proximal (fig. 66-3). El modelo clásico de manejo renal del ácido úrico incluía cuatro componentes: filtración, reabsorción inicial, secreción y reabsorción postsecretora. Sin embargo, en la última década, la identificación de los transportadores tubulares de ácido úrico ha cuestionado el modelo mencionado. En la actualidad, se consideran dos procesos principales que tienen lugar en el túbulo proximal: reabsorción (porción S1) y secreción (S2). La *reabsorción* requiere transportadores localizados en la membrana apical (que vehiculan el ácido úrico desde la luz tubular hasta el citoplasma) y en la membrana basolateral (que vehiculan el paso a la sangre). Los transportadores apicales principales son de dos tipos: URAT1, sobre el que actúan diferentes fármacos (p. ej., probenecida, inhibiéndolo, o piracinamida y ácido acetilsalicílico, estimulándolo), y el transportador de ácidos orgánicos OAT4. El ácido láctico y los cetoácidos también incrementan la reabsorción de ácido úrico a través de estos sistemas. El transporte de ácido úrico desde la célula tubular a la sangre está mediado por GLUT9 (v. cap. 63). De forma similar, la secreción depende de transportadores desde la sangre a la célula tubular, localizados en la cara basolateral, y desde el citoplasma hacia la luz. Los transportadores de aniones orgánicos OAT1 y OAT3 vehiculan el ácido úrico desde la sangre al citoplasma, mientras que MRP4 y, en menor medida, ABCG2 lo hacen hacia la luz. En general, el riñón es capaz de adaptarse a un aumento de ácido úrico incrementando su excreción; sin embargo, es incapaz de adaptarse a la disminución de ácido úrico (lo que, por otro lado, es lógico, siendo un producto de desecho).

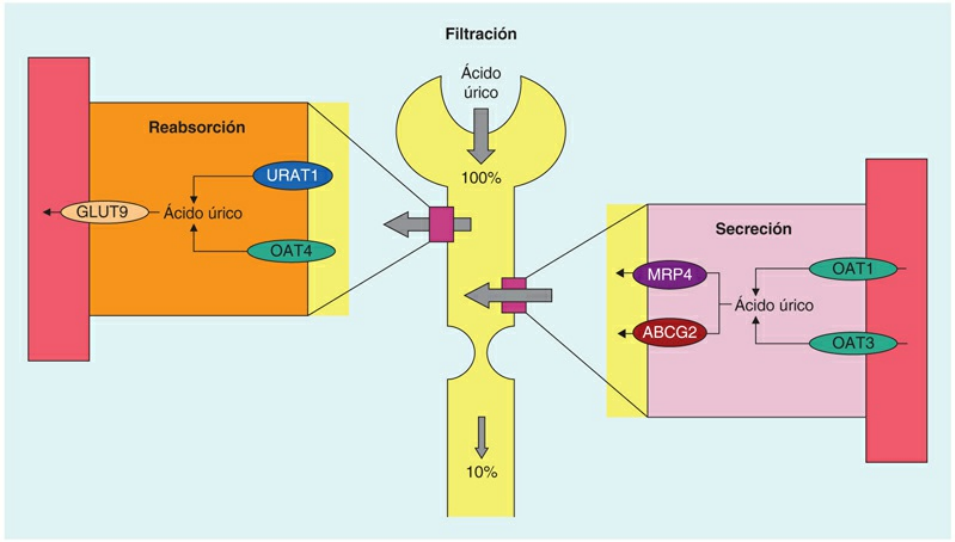


FIGURA 66-3 Eliminación renal del ácido úrico.

Exploración

Las *manifestaciones clínicas* del metabolismo de las purinas se expresan en tres sistemas fundamentales: el riñón y las vías urinarias, las articulaciones y el sistema inmune.

Desde el punto de vista de los *datos de laboratorio*, las principales pruebas utilizadas son:

- **Medida de la uricemia.** Los valores normales de ácido úrico en la sangre dependen de varios factores como la edad (es menor en niños), el sexo (es menor en mujeres porque los estrógenos aumentan la eliminación renal al disminuir el número de receptores), la raza y el índice de masa corporal. En general, se considera normal una cifra de ácido úrico en sangre entre 2 y 6 mg/dL en la mujer premenopáusica y entre 2 y 7 mg/dL en el hombre y la mujer posmenopáusica.
- **Medida de la eliminación urinaria de ácido úrico (uricosuria).** Debe realizarse bajo dieta pobre en purinas y evaluarse teniendo en cuenta la uricemia. En general, los valores normales oscilan entre 200 y 700 mg/24 h/1,73 m^2 de superficie corporal. Si es imposible la recogida de orina de 24 h, la relación ácido úrico/creatinina en una muestra única puede ser útil como medida indirecta de la uricosuria.
- **Determinación de la actividad de las enzimas implicadas en el metabolismo de las purinas.** Estas técnicas son esenciales en la tipificación de los defectos enzimáticos.

Síndromes

Una clasificación sencilla de las alteraciones de las purinas se basa en la

concentración plasmática de ácido úrico, complementada, si existen valores anormales, con la medida de la uricosuria.

Alteraciones del metabolismo de las purinas con ácido úrico normal

Son poco frecuentes, habitualmente hereditarias y afectan al metabolismo de la adenosina. Las dos mejor caracterizadas son la deficiencia de adenosina desaminasa (ADA) y la deficiencia de adenosina fosforribosiltransferasa (APRT).

La manifestación clínica de la deficiencia de ADA es una inmunodeficiencia combinada grave (v. cap. 13), mientras que la deficiencia de APRT se manifiesta por litiasis renal, debido a acumulación de adenina que es metabolizada por la xantina oxidasa a 2,8-dihidroadenina.

Alteraciones del metabolismo de las purinas con hiperuricemia

La hiperuricemia es el aumento de la concentración de ácido úrico en el suero, que puede cursar de forma asintomática o manifestarse por el depósito en los tejidos.

Mecanismos y causas

Existen dos mecanismos principales por los que aparece hiperuricemia: el aumento de su síntesis (hiperuricemia metabólica) y la disminución de su eliminación (hiperuricemia renal o intestinal); asimismo, existen causas que dan lugar a hiperuricemia por un mecanismo mixto (hiperuricemia mixta).

Hiperuricemia por hiperproducción

En estos casos, la hiperuricemia se asocia a un incremento en la eliminación renal de ácido úrico. Aunque en muchos casos la causa se desconoce (formas primarias), es posible identificar algunos mecanismos básicos:

- **Aumento de la ingesta de purinas.** Aunque puede ser un factor coadyuvante, la dieta rica en purinas solo consigue aumentar en 1 mg/dL la uricemia, por lo que valores superiores no pueden ser explicados por este mecanismo. El consumo elevado de cerveza puede contribuir a la hiperuricemia por su alto contenido en guanosina.
- **Aumento del catabolismo del ATP.** Cualquier situación que lleve a la hipoxia conlleva un consumo de ATP con generación de AMP, lo que aumenta la producción de ácido úrico. También actúa por este mecanismo el consumo de fructosa y alcohol.
- **Aumento del recambio celular,** puesto que al destruirse el núcleo aumenta la generación de ácido úrico. Esta situación tiene lugar en

neoplasias (sólidas y hematológicas), en anemias con gran destrucción de precursores (megaloblásticas) o generación de eritrocitos (hemolíticas) y en otras enfermedades (p. ej., psoriasis).
- **Aumento de la biosíntesis *de novo*.** La única circunstancia identificada es la hiperactividad del sistema PRPP.
- **Disminución hereditaria del «sistema de rescate» de las purinas.** Esta situación aparece en defectos hereditarios de la enzima HGPRT tanto totales (síndrome de Lesch-Nyhan) como parciales (síndrome de Kelley-Seegmiller).

En el síndrome de Lesch-Nyhan, además de la hiperuricemia y sus consecuencias, se observan trastornos neurológicos del movimiento y una curiosa tendencia a la automutilación. Estas alteraciones se han relacionado con alteración de las vías de síntesis de dopamina.

Hiperuricemia por disminución de la eliminación

La forma más habitual es primaria, en la que la eliminación insuficiente no tiene una causa identificable.

En estudios genéticos se han observado alteraciones de los genes que participan en la eliminación intestinal (ABCG2) y en la reabsorción tubular (URAT1 y GLUT9).

Las formas secundarias son de origen renal y, en estos casos, la uricosuria está disminuida. Corresponden a dos tipos de mecanismos principales:

- **Filtración disminuida y/o reabsorción elevada.** Este es el mecanismo de la hiperuricemia en la insuficiencia renal crónica y en todas las circunstancias en las que se produce depleción de líquidos (p. ej., uso excesivo de diuréticos, diabetes insípida).
- **Alteración del manejo tubular**. Aparece en las acidosis orgánicas (cetoacidosis, acidosis láctica), en la intoxicación por plomo (saturnismo) y tras la administración de fármacos (ácido acetilsalicílico, piracinamida).

Hiperuricemia mixta

Tiene lugar de forma característica en el consumo elevado de alcohol (v. cap. 5), particularmente la cerveza, ya que: *a)* se aportan más purinas (cerveza); *b)* la disminución del aporte energético lleva a una hidrólisis excesiva de ATP (hiperuricemia metabólica), y *c)* el aumento de ácido láctico disminuye la eliminación renal.

Consecuencias y manifestaciones

La hiperuricemia puede ser exclusivamente un dato bioquímico o cursar con manifestaciones clínicas debidas al depósito en los tejidos o conductos biológicos de cristales de ácido úrico o uratos. Cuando la hiperuricemia se asocia a manifestaciones por depósito de uratos, la situación clínica se denomina gota.

Desde un punto de vista patocrónico, las consecuencias de la hiperuricemia se manifiestan de diferente forma, tal y como se indica en la figura 66-4.

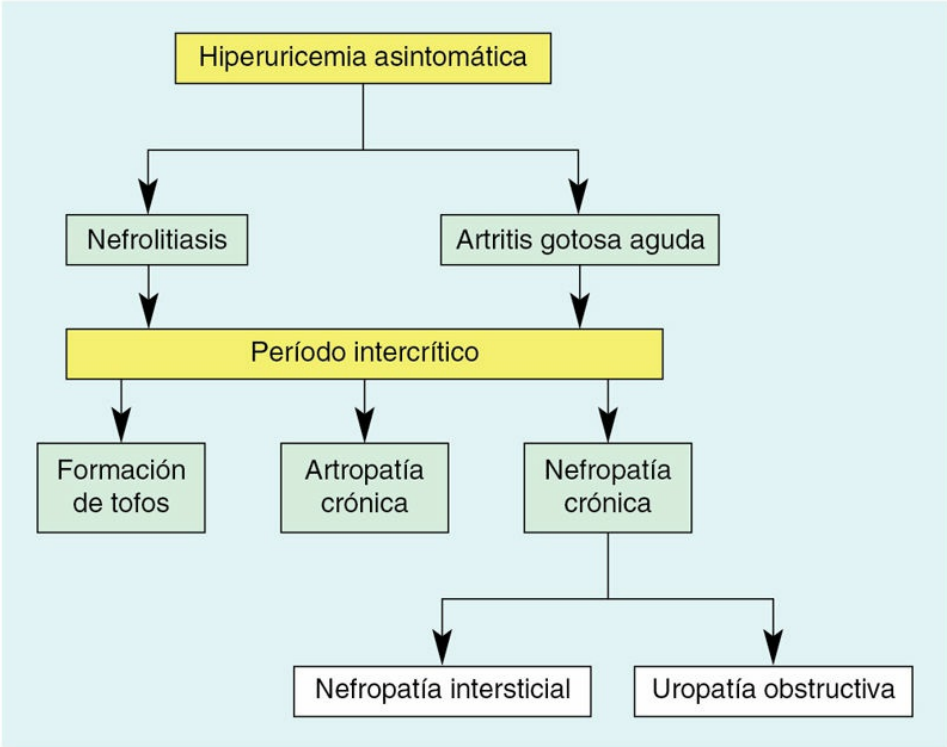


FIGURA 66-4 Patocronía de la gota.

Período asintomático

Durante este período, la hiperuricemia no se acompaña de datos clínicos.

Episodio agudo

Puede corresponder a una artritis gotosa aguda o a una litiasis renal.

La artritis gotosa aguda es habitualmente monoarticular y tiene algunas características fisiopatológicas de interés. Así, afecta predominantemente a aquellas articulaciones en las que la temperatura es menor (principalmente a la primera articulación metatarsofalángica y al tarso), ya que a menor temperatura se facilita la precipitación del ácido úrico. Por otro lado, es característico que el episodio se inicie por la noche, ya que la fisiológica acidificación nocturna facilita la precipitación de ácido úrico y, además, la reabsorción de líquidos de las extremidades inferiores por la noche aumenta la concentración local de este catabolito. Finalmente, suele existir un desencadenante que ocasione un aumento transitorio en la uricemia, como una comida rica en purinas, un exceso de ingesta alcohólica o una situación catabólica que aumenta la producción de ácido úrico (fiebre, traumatismos).

Los uratos promueven una intensa respuesta inflamatoria por dos vías

complementarias: *a)* la activación de TLR2 y TLR4 (v. cap. 6), y *b)* la formación del inflamasoma (v. cap. 10).

La litiasis renal por uratos aparece, lógicamente, en las formas de hiperuricemia metabólica cuando se asocia la hiperuricosuria con un incremento de la acidez urinaria y/o una disminución de la eliminación de orina. La manifestación clínica es la de un cólico nefrítico (v. cap. 50).

Episodio intercrítico

Tras el período agudo, el enfermo puede no volver a presentar manifestaciones clínicas o, si estas se repiten, puede desarrollar una gota crónica.

Gota crónica

Se caracteriza por tres tipos de manifestaciones: la acumulación de uratos en el tejido subcutáneo, la artropatía crónica y la nefropatía crónica. La acumulación en el tejido subcutáneo ocasiona depósitos denominados tofos, cuya localización habitual son los cartílagos auriculares, los tendones (sobre todo el tendón de Aquiles) y las bolsas periarticulares (sobre todo en el olécranon). La artropatía crónica es otra manifestación característica derivada del depósito de uratos (v. cap. 82). Finalmente, la nefropatía crónica puede deberse a dos mecanismos: *a)* la uropatía obstructiva, por depósito de cálculos de ácido úrico en las vías urinarias, o *b)* la nefropatía intersticial, por el depósito de uratos en el parénquima renal.

Alteraciones del metabolismo de las purinas con hipouricemia

La hipouricemia puede deberse a una disminución en la generación de ácido úrico o a un aumento en las pérdidas renales de este catabolito.

Mecanismos y causas

Los dos mecanismos básicos de hipouricemia son los que se exponen a continuación.

Disminución de la producción de ácido úrico

En este grupo de trastornos, la hipouricemia se asocia a hipouricosuria, ya que el descenso de producción condiciona una baja eliminación de este producto catabólico.

Esta situación tiene lugar habitualmente por el tratamiento farmacológico con inhibidores de la xantina oxidasa (alopurinol) o con rasburicasa, que transforma el ácido úrico en alantoína. Excepcionalmente, aparece en deficiencias hereditarias de enzimas del metabolismo de las purinas, como la xantina oxidasa o la purina nucleótido fosforilasa (PNP).

Aumento de la eliminación urinaria de ácido úrico

Lógicamente, estos procesos se caracterizan por hipouricemia e hiperuricosuria.

Aparece en presencia de defectos en la reabsorción del ácido úrico por diuresis osmótica, tubulopatías proximales (combinadas como el síndrome de Fanconi o defectos aislados de URAT1 o GLUT9) o hiperproducción de factores uricosúricos (enfermedad de Hodgkin, carcinomas pulmonares y carcinoma medular de tiroides).

Consecuencias y manifestaciones

La hipouricemia no ocasiona, por sí misma, ninguna manifestación clínica. En las situaciones en las que aparecen hiperuricosuria o aumento de eliminación de xantinas, puede aparecer litiasis renal.

La deficiencia de PNP, un trastorno metabólico excepcional, es causa de inmunodeficiencia celular (v. cap. 13). Los defectos de URAT1 y GLUT9 se asocian a insuficiencia renal aguda inducida por ejercicio, que se ha relacionado con la vasoconstricción estimulada por radicales libres (hay que recordar que el ácido úrico es un potente antioxidante).

Fisiopatología del metabolismo de las pirimidinas

A diferencia de los trastornos del metabolismo de las purinas, las alteraciones del metabolismo de las pirimidinas son situaciones excepcionales en la práctica clínica.

Los trastornos descritos en este sistema incluyen las acidurias oróticas y la deficiencia de pirimidina 5'-nucleotidasa. En estos procesos existe una alteración habitualmente hereditaria de alguna de las enzimas iniciales en el metabolismo de estas moléculas (v. fig. e66-1).

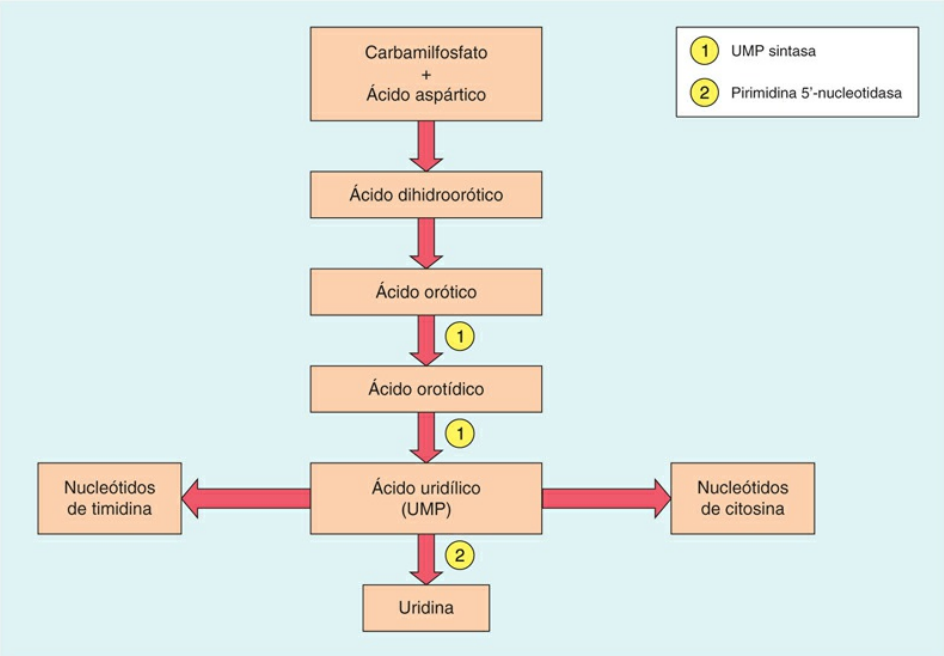


FIGURA E66-1 Metabolismo de las pirimidinas.

En las *acidurias oróticas* existe una alteración de la enzima bifuncional UMP sintasa. Las consecuencias son de dos tipos: *a)* se incrementa la eliminación urinaria de ácido orótico, lo que ocasiona cristaluria, y *b)* la disminución de ácido uridílico da lugar a una disminución de pirimidinas, lo que se manifiesta por alteraciones del desarrollo y una anemia megaloblástica (v. cap. 52).

La *deficiencia de pirimidina 5'-nucleotidasa* puede ser congénita o adquirida (en la intoxicación por plomo). La consecuencia es la acumulación de ARN mensajero (ARNm) en los reticulocitos, que se manifiesta por un «punteado basófilo» en los eritrocitos y sus precursores.

Fisiopatología del metabolismo de las porfirinas

Recuerdo fisiológico

Las porfirinas son los metabolitos intermediarios de la síntesis del grupo «hemo». El grupo hemo es un componente fundamental de múltiples proteínas con propiedades biológicas muy importantes, como el transporte de oxígeno (hemoglobina, mioglobina), la transferencia de electrones (p. ej., citocromo P450) o reacciones con peróxidos (p. ej., catalasa).

La estructura básica de una porfirina es la de un anillo tetrapirrólico formado por cuatro monómeros unidos mediante metenos (fig. 66-5). La presencia de diferentes radicales en los carbonos libres da lugar a los diferentes tipos de porfirinas, mientras que la disposición espacial de estos radicales es la base de los diferentes tipos de isómeros (I y III, siendo los isómeros de la serie III los activos desde un punto de vista biológico). Revisaremos brevemente la síntesis y la eliminación del grupo hemo.

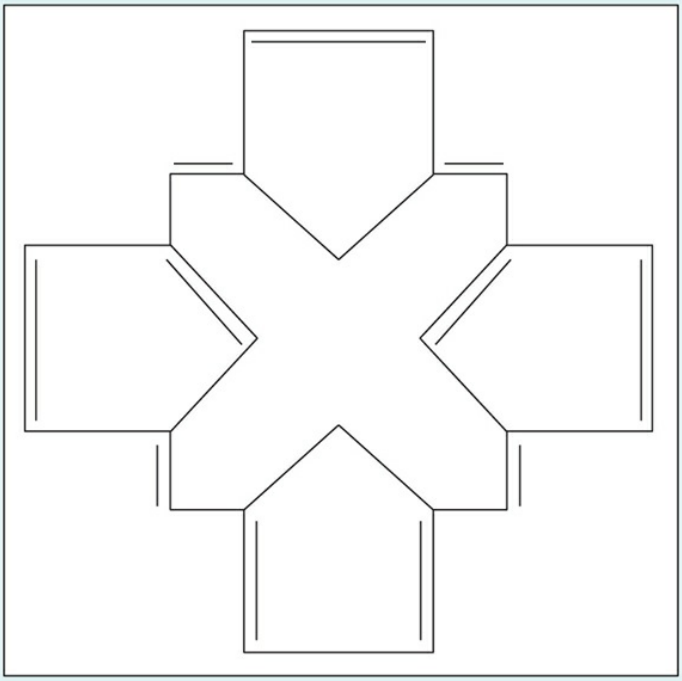


FIGURA 66-5 Estructura general de las porfirinas.

Síntesis del grupo hemo

Las porfirinas son sintetizadas en todas las células, principalmente en el hígado y en la médula ósea. El proceso supone una cadena de reacciones en la que intervienen varias enzimas para la síntesis del hemo (fig. 66-6); la primera y las tres últimas de estas reacciones tienen lugar en las mitocondrias y las restantes en el citoplasma. La enzima clave inicial en este proceso es ALA sintasa. Existen dos formas diferentes de ALA sintasa: ALAS1, expresada en todos los tejidos y especialmente abundante en los hepatocitos, y ALAS2, transcrita únicamente en los eritroblastos. La regulación también es diferente, de tal forma que la síntesis hepática es estimulada por el ayuno e inhibida por la glucosa o por el grupo hemo, mientras que el principal estímulo en los precursores hematopoyéticos es la eritropoyetina (v. cap. 51).

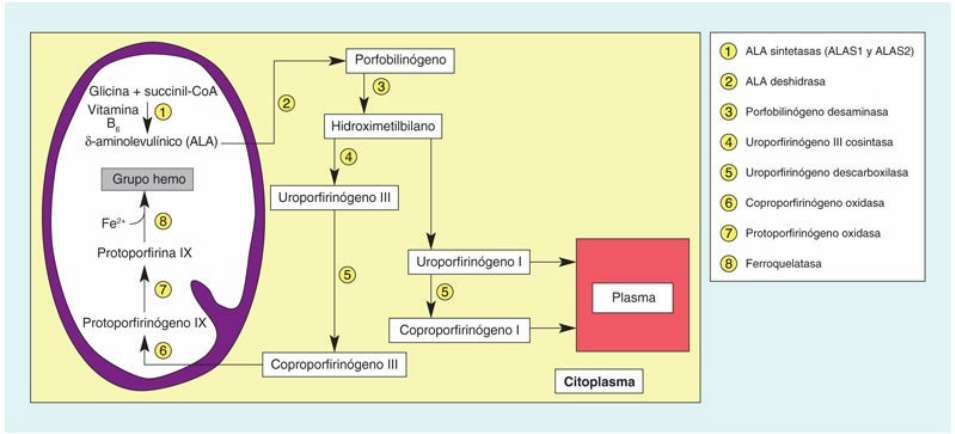


FIGURA 66-6 Biosíntesis del grupo hemo.

Eliminación del grupo hemo y de las porfirinas

La degradación del grupo hemo por las células del sistema mononuclear fagocítico da lugar a la formación de bilirrubina no conjugada (v. cap. 41). Por otro lado, los productos intermediarios (porfirinas y su forma reducida, los porfobilinógenos) son excretados por la orina o por las heces dependiendo de su peso molecular y de su hidrosolubilidad. Así, los productos iniciales, ácido aminolevulínico (ALA) o porfobilinógeno (PBG), de pequeño tamaño e hidrosolubles, son eliminados por la orina. También el uroporfirinógeno, muy hidrosoluble, es eliminado por vía urinaria. Los coproporfirinógenos son menos hidrosolubles y son eliminados por la orina (sobre todo el isómero III) y las heces (el isómero I). La protoporfirina es insoluble y se elimina por las heces.

Exploración

El metabolismo de las porfirinas se explora determinando en varios tipos de muestras biológicas los productos intermediarios de la síntesis del hemo.

Las pruebas que utilizan *orina* son de dos tipos: cualitativas (p. ej., test de Watson-Schwartz, que detecta PBG) y cuantitativas.

En *heces* puede determinarse protoporfirina y coproporfirina mediante espectrofotometría.

También puede medirse la concentración de porfirinas en los *eritrocitos* y en el *plasma* (barrido fluorimétrico).

Síndromes

Las alteraciones del metabolismo de las porfirinas pueden afectar a su síntesis o a su excreción.

Alteraciones de la síntesis de porfirinas

Pueden aparecer de forma hereditaria (porfirias) o adquirida. Aunque menos frecuentes, las formas hereditarias se expresan clínicamente de forma más evidente, motivo por el cual serán tratadas de manera más extensa.

La porfiria cutánea tarda, la forma crónica más frecuente, aparece cuando coexisten dos o más de los siguientes factores: infección por el VHC, consumo elevado de alcohol, aumento de estrógenos, mutaciones características de la hemocromatosis (v. cap. 67) y defectos de la enzima urobilinógeno descarboxilasa.

Alteraciones adquiridas

Las principales se deben a procesos metabólicos (insuficiencia renal crónica o ferropenia) o intoxicaciones (por plomo o por hexaclorobenceno).

En la *insuficiencia renal crónica,* la disminución de la actividad ALA sintasa contribuye a la anemia, mientras que, en la *ferropenia,* el descenso de la concentración de hierro se asocia a un aumento en la concentración de protoporfirina IX.

En la *intoxicación por plomo* se inhibe la ALA deshidrasa, lo que se manifiesta por un cuadro neurológico similar al de la porfiria aguda intermitente. En la *intoxicación por hexaclorobenceno,* la inhibición de la urobilinógeno descarboxilasa se asocia a manifestaciones similares a las de la porfiria cutánea tarda.

Alteraciones hereditarias (porfirias)

Las porfirias son trastornos hereditarios de la síntesis del hemo en los que se acumulan en el organismo cantidades excesivas de los productos intermediarios.

Mecanismos y causas

La deficiencia hereditaria (habitualmente, heterocigótica) de las enzimas implicadas ocasiona una deficiencia en la síntesis de hemo. La consecuencia inmediata, por la regulación de este sistema, es un incremento de la actividad enzimática de la ALA sintasa y, por lo tanto, la acumulación de metabolitos intermediarios.

Las porfirias se clasifican en tres tipos basándose en el principal sistema enzimático afectado (tabla 66-1): hepáticas (la mayor parte), eritrocitarias (porfiria eritropoyética congénita) y mixtas (protoporfiria eritrohepática). Los defectos concretos también se indican en la tabla 66-1.

Tabla 66-1

Diferencias entre los principales tipos de porfirias

	Porfiria eritropoyética congénita	Protoporfiria eritrohepática	Porfiria cutánea tarda	Porfiria aguda intermitente	Coproporfiria hereditaria	Porfiria *variegata*
Defecto enzimático	Uroporfirinógeno cosintasa	Ferroquelatasa	Uroporfirinógeno descarboxilasa	PBG desaminasa	Coproporfirinógeno oxidasa	Protoporfirinógeno oxidasa
Localización del defecto	Eritroblastos	Eritroblastos + hepatocitos	Hepatocitos	Hepatocitos	Hepatocitos	Hepatocitos
Lesión cutánea	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí
Lesión neurológica	No	No	No	Sí	Sí	Sí
Lesión hepática	No	Litiasis	Cirrosis	No	No	No
Anemia	Sí	Sí	No	No	No	No
Otros datos	Eritrodoncia Orina roja	–	–	–	–	–
Orina	↑ uroporfirina I ↑ coproporfirina I	–	↑ uroporfirina III	↑ ALA y PBG	↑ ALA y PBG	↑ ALA y PBG
Heces	↑ coproporfirina I	↑ protoporfirina	↑ isocoproporfirina	–	↑ coproporfirina III	↑ coproporfirina ↑ protoporfirina
Plasma (pico de fluorescencia)	–	–	–	620 nm	620 nm	626 nm

Consecuencias y manifestaciones

Las manifestaciones características de las porfirias son de cuatro tipos: cutáneas, neurológicas, hepáticas y eritropoyéticas. Además, en determinados síndromes, aparecen otras manifestaciones.

Las *lesiones cutáneas* se deben principalmente a la acumulación de porfirinas en la piel que, al ser activadas por la luz (longitud de onda de 400 nm), generan radicales libres que alteran los ácidos nucleicos, los lípidos y las proteínas. Las lesiones más frecuentes aparecen en zonas descubiertas y son de varios tipos: fragilidad cutánea y formación de ampollas en respuesta a la exposición, hiperpigmentación e hipertricosis como forma de protección frente a la luz, y un estado similar a la esclerodermia como consecuencia de ciclos de lesión/reparación.

Estas lesiones cutáneas aparecen cuando se acumulan porfirinas, no precursores como ALA o PBG, y presentan una cierta selectividad

dependiendo del metabolito acumulado. Así, las lesiones por la acumulación de uroporfirinas suelen evolucionar de forma subaguda e indolora, mientras que las debidas al depósito de protoporfirina son agudas y dolorosas. Esta selectividad se asocia con la localización subcelular del defecto (protoporfirina en las mitocondrias, uroporfirina en los lisosomas) y con la activación de los mastocitos (producida por protoporfirina y no por uroporfirina).

Las *lesiones neurológicas* características de algunas porfirias son de tipo paroxístico, desencadenadas por varias circunstancias (p. ej., ayuno, barbitúricos, contraceptivos, difenilhidantoína, ergóticos), en las que la inducción de la biotransformación hepática requiere un incremento en síntesis del citocromo P450. Su fisiopatología no es bien conocida, aunque se han postulado dos mecanismos: *a)* la toxicidad directa por ALA y, sobre todo, PBG (metabolitos acumulados en las porfirias que cursan con estas manifestaciones), y *b)* la disminución de hemo en las células de Schwann. Las manifestaciones neurológicas afectan al sistema nervioso periférico, al sistema nervioso central y al sistema autonómico. Las manifestaciones principales del sistema nervioso periférico son el dolor abdominal y la neuropatía motora proximal. La afectación del sistema nervioso central se manifiesta por convulsiones, síndrome de secreción inadecuada de vasopresina (ADH) y un cuadro psicótico. Finalmente, la disfunción autonómica se manifiesta por taquicardia e hipertensión arterial.

La *afectación hepática* puede manifestarse de dos formas: como hepatopatía crónica (p. ej., en la porfiria cutánea tarda) o como litiasis biliar al precipitar las porfirinas en las vías.

La *anemia* se debe a la acumulación de porfirinas en las células eritropoyéticas, lo que ocasiona una destrucción precoz de los precursores hematopoyéticos.

Otras manifestaciones, particulares en algunas porfirias, son la *eritrodoncia*, o color rojo de las piezas dentarias, y el *color rojo de la orina*, debidos a la acumulación de porfirinas.

Alteraciones de la eliminación de porfirinas

Tienen lugar principalmente en varios tipos de hepatopatías, principalmente en aquellas en las que se altera la excreción biliar (v. cap. 41).

Autoevaluación

Preguntas

1. ¿Cuál de las siguientes enzimas es la responsable final de la síntesis de ácido úrico?
    a) Xantina oxidasa

b) Fosforribosilpirofosfato sintetasa (PRPP sintetasa)
c) Hipoxantina guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT)
d) Adenosina fosforribosiltransferasa (APRT)
e) Ninguna de las anteriores

2. ¿Cuál de los siguientes transportadores es el responsable del paso de ácido úrico desde la célula tubular renal a la sangre?
a) URAT1
b) OAT4
c) GLUT9
d) ABCG2
e) MRP4

3. Se manifiesta como una inmunodeficiencia combinada la deficiencia de:
a) Xantina oxidasa
b) Fosforribosilpirofosfato sintetasa (PRPP sintetasa)
c) Hipoxantina guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT)
d) Adenosina fosforribosiltransferasa (APRT)
e) Adenosina desaminasa

4. No es una causa de hiperuricemia metabólica:
a) Consumo de cerveza
b) Hipoxia
c) Anemia megaloblástica
d) Saturnismo
e) Deficiencia de hipoxantina guanina fosforribosiltransferasa

5. Con respecto a la artritis gotosa aguda, es falso que:
a) Frecuentemente es poliarticular
b) Aparece por la noche
c) Afecta a las articulaciones distales
d) Se asocia con desencadenantes que aumentan la producción de ácido úrico
e) Es muy rara en mujeres en edad fértil

6. La presencia de un «punteado basófilo» en los eritrocitos traduce una inhibición de:
a) Purina nucleótido fosforilasa
b) Hipoxantina guanina fosforribosiltransferasa (HGPRT)
c) Adenosina fosforribosiltransferasa (APRT)
d) Pirimidina 5′-nucleotidasa
e) Ninguna de las anteriores

7. No es una localización característica de los tofos gotosos:
a) Pabellón auricular
b) Olécranon
c) Tendón de Aquiles
d) Parénquima renal
e) Vía urinaria

8. ¿Cuál es la enzima final en la síntesis de las porfirinas?

a) Ferroquelatasa
b) Uroporfirinógeno descarboxilasa
c) Coproporfirinógeno oxidasa
d) Porfobilinógeno desaminasa
e) Ácido aminolevulínico sintasa

9. Todas las porfirias siguientes cursan con manifestaciones cutáneas, excepto:
   a) Porfiria aguda intermitente
   b) Coproporfiria hereditaria
   c) Porfiria *variegata*
   d) Porfiria cutánea tarda
   e) Porfiria eritropoyética congénita
10. En la patogenia de la porfiria cutánea tarda está implicado:
   a) El virus C de la hepatitis
   b) El consumo de alcohol
   c) La acumulación de hierro
   d) La deficiencia de urobilinógeno descarboxilasa
   e) Todos los anteriores

Respuestas

1. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: la vía final común de la degradación de las purinas converge en la xantina que es degradada a ácido úrico por la xantina oxidasa.

2. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: en la actualidad, se consideran dos procesos principales que tienen lugar en el túbulo proximal: reabsorción (porción S1) y secreción (S2). La reabsorción requiere transportadores localizados en la membrana apical (que vehiculan el ácido úrico desde la luz tubular hasta el citoplasma) y en la membrana basolateral (que vehiculan el paso a la sangre). Los transportadores apicales principales son de dos tipos: URAT1, sobre el que actúan diferentes fármacos (p. ej., probenecida, inhibiéndolo, o piracinamida y ácido acetilsalicílico, estimulándolo), y el transportador de ácidos orgánicos OAT4. El ácido láctico y los cetoácidos también incrementan la reabsorción de ácido úrico a través de estos sistemas. El transporte de ácido úrico desde la célula tubular a la sangre está mediado por GLUT9.

3. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: las alteraciones del metabolismo de las purinas con ácido úrico normal son poco frecuentes y habitualmente hereditarias. Las dos mejor caracterizadas son la deficiencia de adenosina desaminasa (ADA) y la deficiencia de adenosina fosforribosiltransferasa (APRT). La manifestación clínica de la deficiencia de ADA es una inmunodeficiencia combinada grave, mientras que la deficiencia de APRT se manifiesta por litiasis renal.

4. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: las hiperuricemias metabólicas responden a varios mecanismos fundamentales: 1) aumento de la ingesta de purinas; 2) aumento de consumo de ATP; 3) aumento de recambio celular; 4) aumento de la biosíntesis *de novo*, y 5) disminución hereditaria del «sistema de rescate» de las purinas. El saturnismo ocasiona un aumento en la reabsorción tubular de ácido úrico.

5. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: la artritis gotosa aguda es habitualmente monoarticular y tiene algunas características fisiopatológicas de interés. Así, afecta predominantemente a aquellas articulaciones en las que la temperatura es menor; es característico que el episodio se inicie por la noche y suele existir un desencadenante que ocasione un aumento transitorio en la uricemia.

6. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: la deficiencia de pirimidina 5'-nucleotidasa puede ser congénita o adquirida (en la intoxicación por plomo). La consecuencia es la acumulación de ARN mensajero (ARNm) en los reticulocitos, que se manifiesta por un «punteado basófilo» en los eritrocitos y sus precursores.

7. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: la acumulación en el tejido subcutáneo ocasiona depósitos denominados «tofos», cuya localización habitual son los cartílagos auriculares, los tendones (sobre todo el tendón de Aquiles) y las bolsas periarticulares (sobre todo en el olécranon). La nefropatía crónica puede deberse a dos mecanismos: 1) la uropatía obstructiva, por depósito de cálculos de ácido úrico en las vías urinarias, o 2) la nefropatía intersticial, por el depósito de uratos en el parénquima renal.

8. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: existen ocho enzimas que intervienen en la síntesis del grupo hemo que catalizan reacciones específicas. La primera y las tres últimas de estas reacciones tienen lugar en las mitocondrias y las restantes en el citoplasma. La enzima final de este proceso es la ferroquelatasa.

9. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: las lesiones cutáneas se deben principalmente a la acumulación de porfirinas en la piel que, al ser activadas por la luz (longitud de onda de 400 nm), generan radicales libres que alteran los ácidos nucleicos, los lípidos y las proteínas. No aparecen en la porfiria aguda intermitente, ya que en esta enfermedad únicamente se acumulan precursores.

10. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: la porfiria cutánea tarda, la forma crónica más frecuente de porfiria, aparece cuando coexisten dos o más de los siguientes factores: infección por el VHC, consumo elevado de alcohol, aumento de estrógenos, mutaciones.

CAPÍTULO 67

Fisiopatología del metabolismo de los oligoelementos

Se denominan *oligoelementos* o *elementos traza* aquellos iones inorgánicos que suponen menos del 0,005% del peso corporal. En este capítulo vamos a estudiar principalmente la fisiopatología del metabolismo del hierro y del cobre, ya que son los más importantes. En la parte final del capítulo indicaremos brevemente algunos aspectos de otros oligoelementos (cinc, yodo, flúor y selenio).

Metabolismo del hierro

Recuerdo fisiológico

Contenido y distribución del hierro corporal

El contenido corporal de hierro en el individuo sano es de 35-50 mg/kg de peso, lo que supone, para una persona de 70 kg, una cantidad total entre 2,5 y 3,5 g. Las mujeres en edad fértil tienen una cantidad menor de hierro debido a las pérdidas menstruales. El hierro se distribuye en tres compartimentos principales: circulante, funcional y de reserva (v. tabla e67-1). La mayor parte se localiza en el compartimento funcional (sobre todo formando parte de la hemoglobina), y es mínima la cantidad circulante (3-4 mg). Existe otro compartimento, de más difícil cuantificación, denominado *pool* intracelular lábil o en tránsito, al que nos referiremos posteriormente.

El hierro desempeña un importante papel fisiológico, ya que puede aceptar o donar electrones alternando entre las formas ferrosa (Fe^{2+}) y férrica (Fe^{3+}). Sin embargo, el hierro libre es tóxico, ya que cataliza la formación de radicales libres de oxígeno. Por ello, este metal se encuentra unido a diferentes proteínas. En el plasma, el hierro circula en forma de *transferrina,* molécula constituida por uno o dos átomos de Fe^{3+} unidos a la apotransferrina (proteína sintetizada por los hepatocitos). El *hierro funcional* se encuentra incorporado al grupo hemo de las diferentes proteínas (hemoglobina, mioglobina, citocromos, etc.). Finalmente, el compartimento de reserva (hígado, sistema mononuclear fagocítico) almacena el hierro en forma de ferritina y hemosiderina. La *ferritina* es una molécula, compuesta por hierro y apoferritina, que constituye la principal forma de depósito accesible a las necesidades metabólicas. La estructura de la ferritina es compleja, ya que está formada por 24 subunidades que se disponen en forma de una esfera hueca, cuyo interior puede acomodar hasta 4.500 átomos de hierro (fig. 67-1). Existen dos tipos de subunidades de apoferritina que difieren en su estructura y función denominadas H (por su abundancia en el corazón *[heart]*) y L (por su predominio en el hígado *[liver]*). Dependiendo de los diferentes órganos, la proporción de ambas subunidades en cada molécula de ferritina es distinta. Cuando se acumula mucha cantidad de ferritina, se produce su agregación y posterior proteólisis por los lisosomas, formándose *hemosiderina,* sustancia insoluble que libera hierro lentamente.

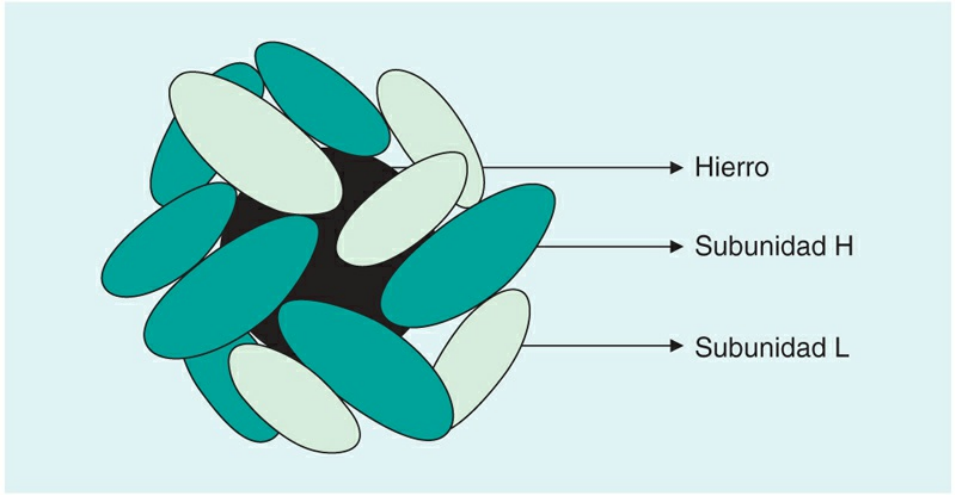


FIGURA 67-1 Estructura general de una molécula de ferritina.

Tabla e67-1

Distribución del hierro corporal

Compartimento	*Cantidad (g)*	
	Hombres	**Mujeres (en edad fértil)**
Circulante	0,003	0,003
Reserva	1,4	0,3
Funcional:	2,65	2,06
• Hemoglobina	2,5	1,9
• Mioglobina	0,14	0,15
• Otros	0,01	0,01

Cinética del hierro

El metabolismo del hierro es muy activo (el hierro sérico se renueva de 8 a 10 veces al día) y a la vez muy conservador, ya que se recicla una gran cantidad de este metal (balance interno) y se equilibra, en el sujeto sano, la absorción intestinal con las pérdidas (balance externo). Dentro del balance interno, la mayor parte de los movimientos de hierro se establecen entre los precursores eritroides y las células del sistema mononuclear fagocítico (85%), y el resto entre el tejido hematopoyético y el hígado.

El *balance externo* del hierro está dominado por la absorción de este metal, ya que el organismo no dispone de mecanismos que regulen su eliminación. En condiciones normales, el aporte diario de hierro en la dieta es de 1-2 mg, y el lugar de absorción es el duodeno (fig. 67-2). El hierro presente en los alimentos puede encontrarse en dos formas: formando parte del grupo hemo (carne, pescado) y como hierro inorgánico (cereales, frutas y verduras). La biodisponibilidad del hierro ingerido depende de su forma (mayor en el grupo hemo) y de otros componentes de la dieta. Este hecho se debe a la presencia de un transportador denominado PCFT *(proton- coupled folate*

transporter). En el estómago se produce la liberación del hierro presente en la dieta, en la que se encuentra como Fe^{3+}, una forma poco soluble en medio alcalino. Por ello, tiene que ser reducido a Fe^{2+} en la superficie de los enterocitos duodenales mediante una ferrirreductasa o mediante vitamina C. El Fe^{2+} atraviesa la membrana apical del enterocito a través del transportador de metales divalentes (*divalent metal transporter type 1* [DMT1]) y, en su citoplasma, forma ferritina o es vehiculado hacia la membrana basolateral. En esta zona se invierten los procesos: el Fe^{2+} se oxida a Fe^{3+} mediante la hefaestina y el Fe^{3+} se libera a la transferrina por un exportador denominado ferroportina.

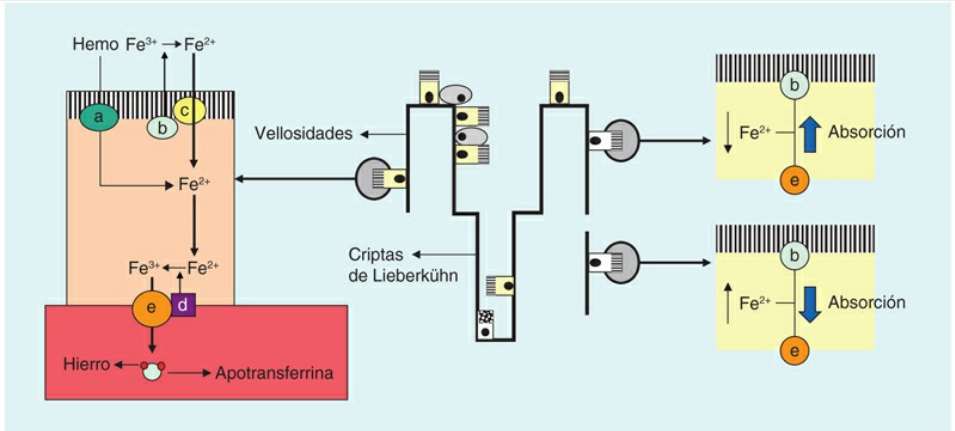


FIGURA 67-2 Absorción intestinal del hierro. Mecanismo y regulación local. *a,* PCFT *(proton-coupled folate transporter); b,* ferrirreductasa; *c,* transportador de metales divalentes (DMT1); *d,* hefaestina; *e,* ferroportina.

La absorción intestinal de hierro está sometida a dos formas de regulación: local y sistémica. La *regulación local* tiene lugar a través de la expresión de ferroportina y DMT1 (v. fig. 67-2). Tiene interés indicar en este contexto que existen dos tipos de ARNm alternativos de ferroportina (FPN1A, regulado positivamente por hierro, y FPN1B, no influido por las concentraciones de este metal). La *regulación sistémica* de la absorción de hierro depende principalmente de la proteína hepcidina, sintetizada y liberada por los hepatocitos.

La función básica de la hepcidina es la unión a ferroportina, su internalización y degradación por los lisosomas. La producción de hepcidina depende de factores estimulantes e inhibidores (fig. 67-3). Los dos factores estimulantes principales son el aumento de hierro (circulante y de los depósitos) y las citocinas inflamatorias, principalmente, IL-6, que estimulan su liberación. Por el contrario, el aumento de la eritropoyesis y la disminución de hierro inhiben su síntesis. La regulación de la síntesis de transferrina por hierro depende de dos sistemas diferentes: HFE/TfR2 (v. fig. e67-1) y BMP6/hemojuvelina (v. fig. e67-2). El sistema HFE/TfR2 (*high iron Fe* o proteína de la hemocromatosis hereditaria/receptor de tipo 2 de la

transferrina) regula la producción de hepcidina en respuesta al hierro circulante. En presencia de altas concentraciones, el hierro unido a transferrina se une a TfR1, lo que permite la unión de HFE a TfR2 generándose una señal que activa la síntesis de hepcidina, Por el contrario, cuando la concentración de hierro es baja, HFE se une a TfR1, por lo que TfR2 es internalizado y degradado, y no se desencadena esta señal. El sistema BMP6 *(bone morphogenetic protein 6)*/hemojuvelina modula la producción de hepcidina en respuesta al hierro de los depósitos. En situaciones de exceso de hierro, se estimula la síntesis de BMP6 que se libera al exterior y se une a hemojuvelina en la membrana. Tras la unión del BMPR, se genera una señal que estimula la producción de hepcidina. Por el contrario, la baja concentración de hierro tiene como consecuencia la producción de matripsina 2, que se libera a la membrana y destruye la hemojuvelina. Además, se sintetiza furina que da lugar a formas truncadas de hemojuvelina, lo que secuestra BMP6 en el líquido intracelular. Por ello, no se produce la señal que estimula la producción de hepcidina.

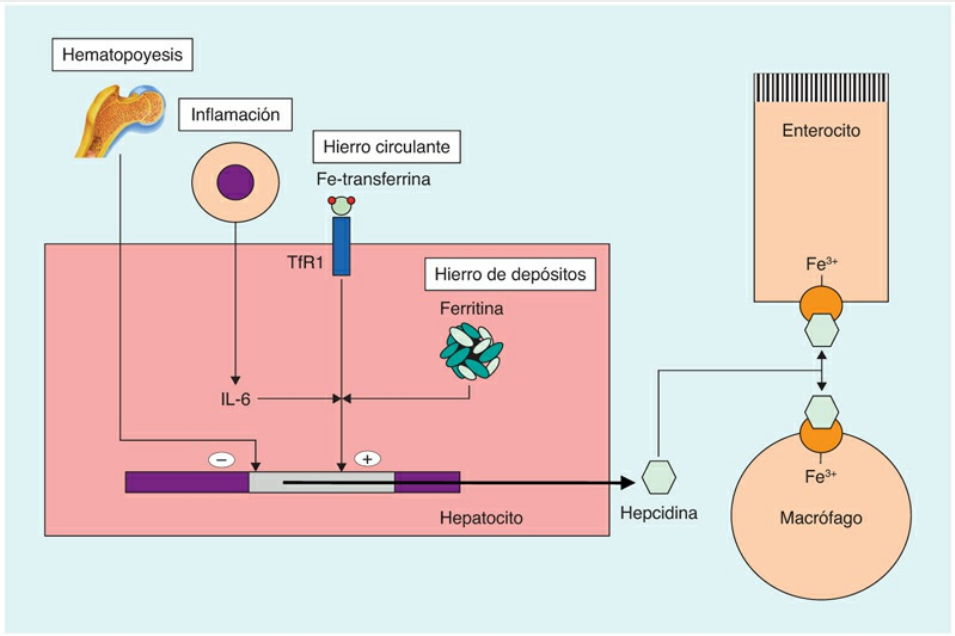


FIGURA 67-3 Síntesis y acciones de la hepcidina. *IL-6*, interleucina 6; *TfR1*, receptor para transferrina.

La eliminación diaria de hierro no está regulada y oscila entre 0,5 y 1,5 mg. De esta cantidad, 0,5 mg constituyen las pérdidas obligadas que tienen lugar por la descamación de piel y mucosas, mientras que las mujeres pierden 1 mg más durante su período fértil debido a la menstruación y, eventualmente, a los embarazos y la lactancia.

El *balance interno* del hierro es mantenido entre las células que lo utilizan para la síntesis proteica y las células que mantienen los depósitos de este metal. La transferrina es la molécula principal en el transporte del hierro desde el intestino o las células del sistema mononuclear fagocítico, por un

lado, y los tejidos de utilización (fundamentalmente, los eritroblastos y los hepatocitos), por otro. La captación del hierro transferrínico se realiza mediante los receptores para la transferrina, situados en la membrana plasmática de eritroblastos y hepatocitos (fig. 67-4). Estos receptores son capaces de captar dos moléculas de transferrina, produciéndose la invaginación de la membrana y formando endosomas que también incluyen el DMT1. La activación de una bomba de protones acidifica el endosoma, por lo que se libera el hierro Fe^{3+}, que se transforma en Fe^{2+} gracias a la molécula Steap3 *(six-transmembrane epithelial antigen of the prostate-3).* El hierro ferroso sale al citoplasma a través del DMT1 y su destino es diferente en los eritroblastos (en los que se entra en la mitocondria a través de la mitoferrina para la síntesis de hemo) y en los tejidos no eritroides (en los que se emplea para la síntesis de ferritina y hemosiderina). El complejo apotransferrina-receptor para la transferrina es reciclado hacia la membrana plasmática, liberándose la apotransferrina al plasma.

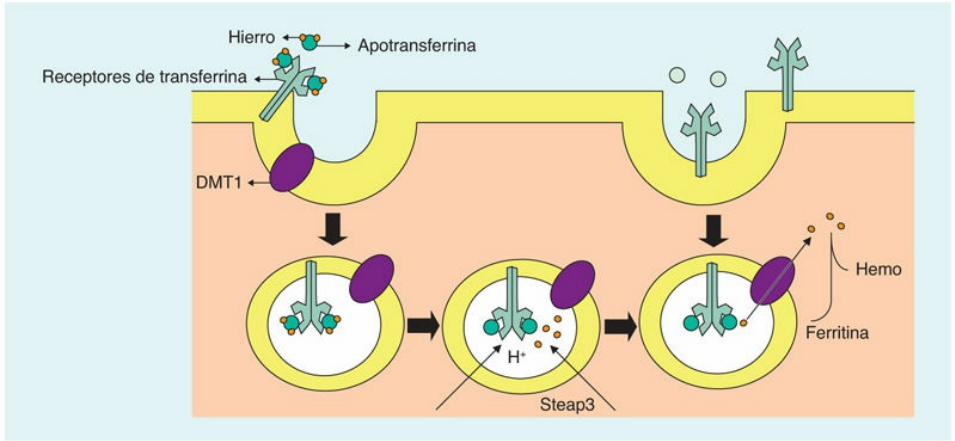


FIGURA 67-4 Captación de hierro a través de la transferrina.

Otra vía fundamental en el balance interno del hierro es la degradación de la hemoglobina de los eritrocitos senescentes, recuperando el metal para la eritropoyesis.

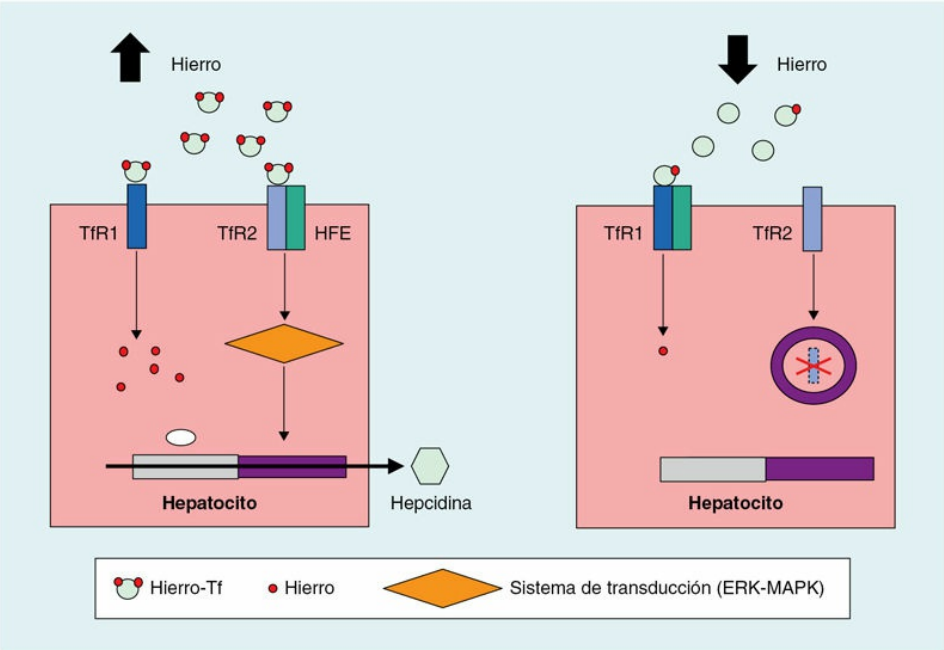


FIGURA E67-1 Regulación de la hepcidina por el hierro circulante.

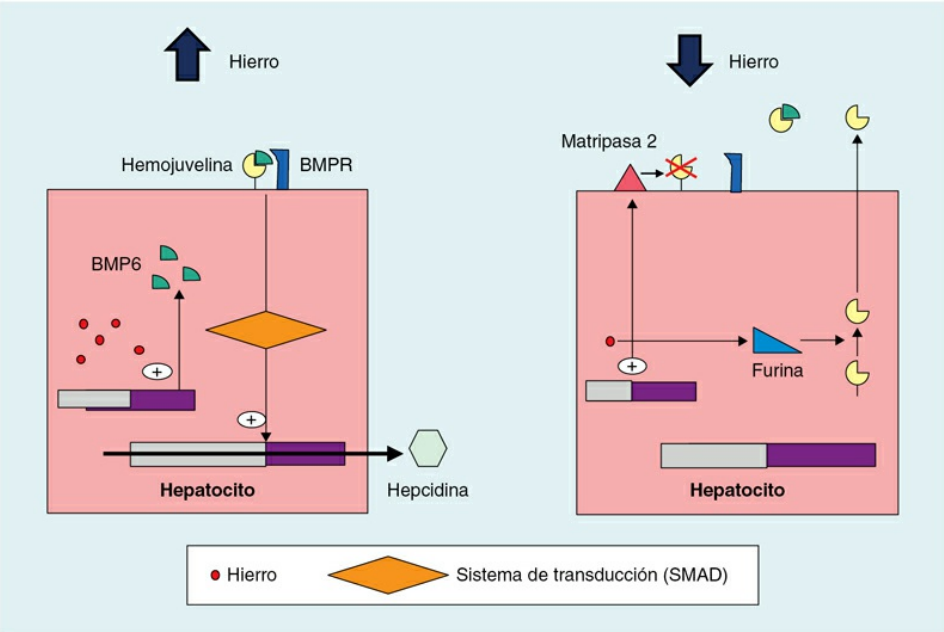


FIGURA E67-2 Regulación de la hepcidina por el hierro de depósitos. *BMP6, bone morphogenetic protein 6; BMPR, bone morphogenetic protein receptor.*

Exploración

La evaluación del metabolismo del hierro incluye la medida de los elementos de los diferentes compartimentos y los estudios destinados a evaluar la utilización de este metal.

Evaluación de los compartimentos corporales

Hierro funcional. Teniendo en cuenta que la mayor parte del hierro funcional se encuentra integrado en la hemoglobina, la medida de esta magnitud expresa de forma adecuada este compartimento.

Hierro circulante. Las pruebas útiles para evaluar este compartimento son la sideremia, la capacidad de fijación total de hierro, la capacidad de fijación latente, el índice de saturación y la concentración de transferrina.

La *sideremia* es la medida directa del hierro en el suero, y sus valores normales son entre 50 y 150 μg/dL. La concentración sérica de hierro es modificada por la edad, el sexo y la hora del día (existiendo un ritmo circadiano). La *capacidad de fijación total del hierro* (TIBC, *total iron binding capacity*) se calcula añadiendo un exceso de hierro al suero para medir posteriormente la sideremia. Los valores normales de TIBC oscilan entre 250 y 450 μg/mL. La *capacidad de fijación latente del hierro* es la diferencia entre la TIBC y la sideremia. El *índice de saturación* se calcula dividiendo la sideremia y la TIBC, que en condiciones normales es del 33% (20-50%). La *transferrina* puede medirse directamente por inmunodifusión radial, y sus valores normales son de 250-390 mg/dL.

En la tabla 67-1 se resumen los principales datos de evaluación del hierro circulante en las alteraciones del metabolismo de este metal.

Tabla 67-1

Exploración del metabolismo del hierro

	Ferropenia latente	Ferropenia sin anemia	Anemia ferropénica	IRIDA	Anemia de proceso crónico
Hierro	Normal	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Saturación de transferrina	Baja-normal	Baja	Baja	Baja	Baja-normal
Ferritina	Baja	Baja	Baja	Variable	Elevada
sTfR	Alta	Alta	Alta	Alta	Baja-normal
sTfR/log ferritina	—	—	> 2	—	< 1
PPLE	Normal	Alta	Alta	Alta	Alta
Hepcidina	Baja	Baja	Muy baja	Alta	Baja-normal
Hb	Normal	Normal	Baja	Baja	Baja
VCM	Normal	Normal	Bajo	Muy bajo	Bajo-normal

Hb, hemoglobina; IRIDA, *iron refractory iron deficiency anemia;* PPLE, protoporfirina libre eritrocitaria; sTfR, receptores solubles de transferrina; VCM, volumen corpuscular medio.

Depósitos de hierro. Pueden evaluarse de forma global (medida de ferritina sérica o empleo de quelantes) o en cada uno de los lugares de depósito (sistema mononuclear fagocítico y hepatocitos).

La determinación de la *ferritina* en el suero es un buen índice de los

depósitos de hierro, de tal forma que cada nanogramo por mililitro de ferritina en suero refleja la presencia de 10 mg de hierro en los depósitos. Los valores normales oscilan entre 15 y 300 ng/mL. La elevación de la ferritinemia aparece en las sobrecargas de hierro, en el síndrome metabólico, el consumo de alcohol, las enfermedades crónicas (inflamaciones y tumores), en presencia de citólisis hepática y en el hipertiroidismo.

El *empleo de quelantes,* en concreto desferrioxamina, asociado a la medida de la sideruria permite evaluar la magnitud de los depósitos de hierro. En condiciones normales, la administración de 10 mg/kg de este quelante por vía intramuscular se asocia con una eliminación de hierro en la orina inferior a 2 mg/24 h.

La evaluación de los *depósitos de hierro* en las células del sistema mononuclear fagocítico de la *médula ósea* se realiza de forma cualitativa mediante la tinción de Perls, que detecta la presencia de hemosiderina en los macrófagos. Los depósitos se encuentran aumentados en las sobrecargas patológicas secundarias (no en las hemocromatosis primarias) y en las enfermedades crónicas. En la ferropenia, por el contrario, los depósitos de hierro están disminuidos.

Los *depósitos de hierro en el hígado* pueden medirse por técnicas histológicas (similares a las de la médula ósea) o bioquímicas. La prueba más importante es el índice hepático de hierro, que se calcula dividiendo el contenido hepático de hierro (en μmoL/g de peso seco) por la edad del paciente. Un valor igual o superior a 1,9 es muy sugerente de sobrecarga férrica. De forma indirecta, la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) también pueden detectar una sobrecarga férrica.

Evaluación de la utilización del hierro

De forma global, las *técnicas de ferrocinética,* que emplean hierro radiactivo, permiten obtener datos muy interesantes acerca de la dinámica de este metal. Los tres tipos de medidas más utilizadas son el recambio de hierro plasmático, la incorporación del hierro radiactivo a los eritrocitos y la distribución del hierro administrado en la médula ósea (sacro), el hígado y el bazo. Ninguna de estas técnicas es de aplicación en la práctica diaria.

Los *índices del hemograma* (VCM, HCM, CCMH, ADE) son útiles en la sospecha de ferropenia (v. cap. 51), aunque requieren de la confirmación por otros estudios.

La medida de *protoporfirina libre eritrocitaria (o Zn-protoporfirina)* es uno de los datos que se altera de forma más precoz en la ferropenia. Su explicación es muy simple, ya que, en ausencia de hierro, la protoporfirina IX se une a Zn y se acumula en los eritrocitos.

La concentración sérica del *receptor soluble de la transferrina* es útil en la detección de ferropenia, ya que en esta situación se produce un estímulo de la expresión de estos receptores (v. más adelante), que son liberados al plasma. El cociente TfR/log ferritina posee un mayor valor discriminativo en la

distinción entre alteración de la hematopoyesis y depleción de los depósitos de hierro.

Síndromes

El metabolismo del hierro puede alterarse en dos sentidos: cuantitativo, disminuyendo o aumentando su contenido en el organismo (síndrome de ferropenia o hemocromatosis, respectivamente), y cualitativo, con la alteración de su distribución entre los diferentes compartimentos.

Síndrome ferropénico

En esta situación, la cantidad corporal de hierro es insuficiente para responder a las demandas metabólicas.

Mecanismos y causas

Provocan un balance negativo de hierro los siguientes mecanismos:

- **Ingreso insuficiente.** Es una causa poco común de ferropenia y puede aparecer por un escaso aporte de este metal en la dieta (lo que es excepcional) o por disminución de la digestión y/o absorción (p. ej., en los gastrectomizados y, en general, en el síndrome de malabsorción; v. cap. 38).
- **Consumo excesivo.** Esta circunstancia tiene lugar durante el crecimiento, el embarazo y la lactancia.
- **Pérdidas al exterior.** Es el mecanismo más habitual de ferropenia. Las pérdidas de sangre pueden ser evidentes (p. ej., menstruación frecuente y abundante) o inadvertidas. En este último caso, el origen del sangrado repetido y frecuente suele ser el tubo digestivo por lesiones de la mucosa (benignas o malignas).
- **Alteraciones hereditarias.** Aparecen en una entidad denominada IRIDA *(iron refractory iron deficiency anemia).*

En esta circunstancia, existe una deficiencia de matriptasa, por lo que en presencia de bajas reservas de hierro sigue sintetizándose hepcidina, lo que impide la absorción.

Consecuencias y manifestaciones

Exceptuando las pérdidas masivas de sangre, lo habitual es que la ferropenia se establezca de forma progresiva. Pueden distinguirse, por lo tanto, varias fases sucesivas (v. tabla 67-1).

Ferropenia latente

No se manifiesta de forma clínica, aunque puede ponerse de manifiesto por

medios complementarios. Las dos pruebas incruentas más útiles son la medida de ferritina (que está disminuida) y la elevación de la concentración de receptores solubles para la transferrina.

La expresión de estas proteínas está relacionada por un sistema regulador muy peculiar (fig. 67-5). Así, el ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de la apoferritina y el del receptor de la transferrina presentan en su estructura unas secuencias en forma de asa, que reciben el nombre de IRE *(iron responsive elements),* en dos regiones diferentes: 5' en el ARNm de la apoferritina y 3' en el ARNm del receptor de la transferrina. Sobre estos IRE actúan unas proteínas reguladoras (*iron regulatory proteins* [IRP]), cuya conformación espacial depende del contenido intracelular de hierro. Así, en ausencia de este, las IRP presentan una gran afinidad por los IRE, de tal forma que se inhibe la traducción de apoferritina y se estabiliza el ARNm del receptor de transferrina, permitiendo su traducción. Por el contrario, en presencia de hierro disminuye la afinidad de las IRP por los IRE, lo cual permite la síntesis de apoferritina y se degrada el ARNm del receptor de transferrina. Además de las mencionadas, otros ARNm para proteínas relacionadas con el metabolismo del hierro (p. ej., ferroportina o ácido δ-aminolevulínico) poseen IRE.

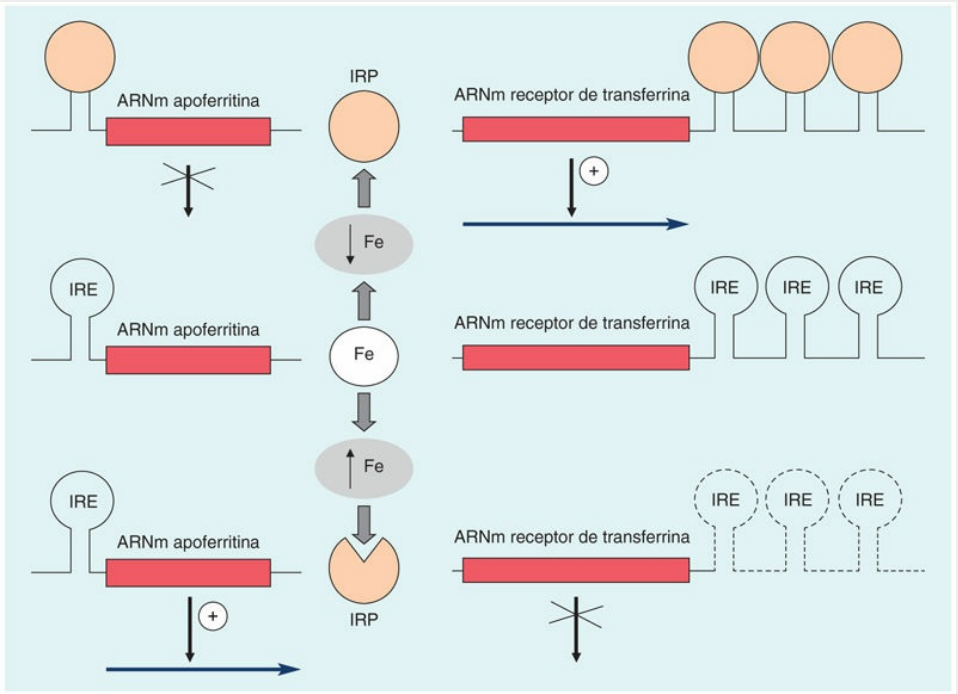


FIGURA 67-5 Regulación conjunta de las proteínas del metabolismo del hierro.
IRE, iron responsive elements; IRP, iron regulatory proteins.

Aunque no se emplea de forma rutinaria, el estudio de la médula ósea demuestra una disminución de los depósitos de hemosiderina en las células

del sistema mononuclear fagocítico.

Ferropenia sin anemia

Una vez que han desaparecido los depósitos de hierro aparece ferropenia, ya que es insuficiente el aporte de este metal a los tejidos. En esta fase todavía no aparece anemia.

Las *manifestaciones clínicas* derivan, por lo tanto, de la deficiencia en heminas y enzimas que precisan hierro para su función, aunque se desconoce la relación exacta entre el producto deficitario y la manifestación clínica concreta. De forma esquemática, pueden incluirse en cuatro grupos: generales, alteración de la piel y las mucosas, neurológicas y modificaciones de la infección.

Dentro de las alteraciones generales destacan la astenia, que no guarda relación con el grado de anemia, y una curiosa perversión del apetito, denominada pica (etimológicamente «urraca»), que es la apetencia compulsiva por diversas sustancias como la tierra (geofagia), el hielo (pagofagia) y otros productos no comestibles (p. ej., papel). Las lesiones de la piel y las mucosas se manifiestan con prurito generalizado, alteraciones de las uñas (coiloniquia o alteración de la convexidad), pelo frágil y quebradizo, glositis (lengua roja y despapilada), estomatitis angular (o ragadías, ulceraciones en los ángulos de la boca), alteraciones de la mucosa faringoesofágica (síndrome de Plummer-Vinson; v. cap. 36) y escleróticas azules. Las principales alteraciones neurológicas son irritabilidad, parestesias y retraso psicomotor.

Las relaciones entre el metabolismo del hierro —y, más concretamente, la ferropenia— y las infecciones son muy interesantes, aunque de momento son oscuras. Así, por un lado, los microorganismos necesitan hierro para su supervivencia, que obtienen del hospedador, bien directamente, bien mediante la secreción de unos productos conocidos como «sideróforos». Sobre esta base, parece evidente que la ferropenia proteja frente a las infecciones, aunque no se ha podido comprobar, salvo para el paludismo, que se exacerba al corregir el déficit de hierro. Tiene interés señalar en este contexto que la proteína hepcidina (que disminuye el hierro circulante) posee una acción bacteriostática. Sin embargo, la depleción de hierro también deprime la respuesta inmune —sobre todo, la proliferación linfocitaria—, por lo que el efecto neto es variable.

Además de los datos de laboratorio ya alterados en la fase previa, en la ferropenia latente disminuye la sideremia, aumenta la transferrina (por incremento de la síntesis hepática debida a la disminución de hierro intracelular), se incrementa la capacidad de fijación total del hierro y disminuye el índice de saturación.

Anemia ferropénica

En esta fase, además de la ferropenia tisular, disminuye la síntesis de hemoglobina y aparece anemia.

Las manifestaciones clínicas son las propias del síndrome anémico (v. cap. 52) y las de la ferropenia tisular.

Los datos de laboratorio incluyen los alterados en fases previas, a los que se asocia el descenso de la hemoglobina. Inicialmente, la anemia es normocítica y, en fases posteriores, aparecen hipocromía, microcitosis y anisocitosis.

Síndrome de sobrecarga férrica: hemocromatosis

La acumulación de hierro en los tejidos tiene lugar en forma de ferritina y, sobre todo, de hemosiderina. Atendiendo a sus consecuencias, se distinguen dos conceptos: *hemosiderosis*, en la que no existen lesiones de los órganos, y *hemocromatosis*, en la que aparecen manifestaciones patológicas. En este apartado nos referiremos únicamente a esta última situación.

Mecanismos y causas

Teniendo en cuenta que la eliminación de hierro es mínima y constante, en todos los casos, su acumulación patológica en el organismo es la consecuencia de un ingreso excesivo de este metal. El aporte excesivo, a su vez, puede deberse a dos mecanismos diferentes, que se exponen a continuación.

Aumento de la absorción intestinal

Esta situación aparece cuando se altera la regulación dietética o sistémica:

- **Fallo en la regulación dietética.** Aparece de forma característica en la hemocromatosis de los bantúes y se ha relacionado con el consumo excesivo de cerveza fabricada en recipientes que contienen mucho hierro. No obstante, deben influir factores genéticos, ya que no todas las personas con elevado consumo de esta cerveza desarrollan sobrecarga marcial.
- **Fallo en la regulación sistémica.** Es el mecanismo que explica las diferentes formas de hemocromatosis hereditaria (v. fig. e67-3).

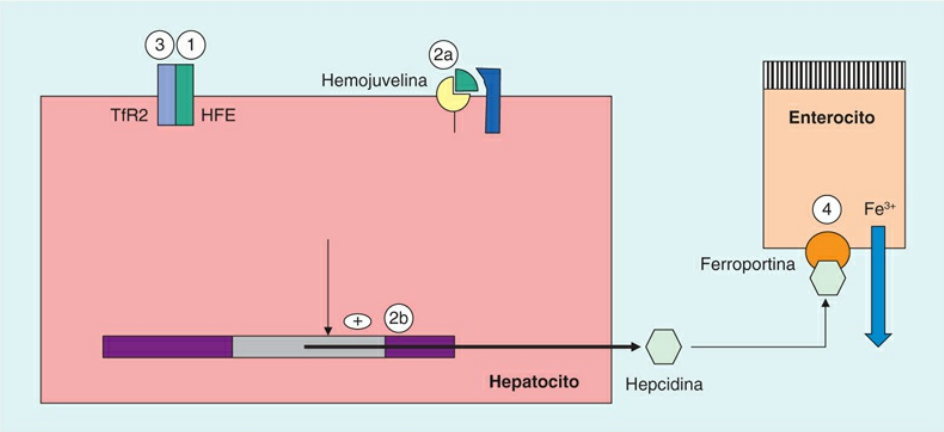


FIGURA E67-3 Causas de hemocromatosis primaria. *1*, hemocromatosis de tipo 1 (HFE); *2a*, hemocromatosis de tipo 2a (hemojuvelina); *2b*, hemocromatosis de tipo 3 (hepcidina); *3*, hemocromatosis de tipo 3 (receptor para transferrina de tipo 2); *4*, hemocromatosis de tipo 4 (ferroportina. Disminución de la afinidad por la hepcidina).

La variedad más común de hemocromatosis hereditaria (tipo I) se debe a la sustitución de un único aminoácido (cisteína por tirosina) en la posición 282 de la proteína HFE (C282Y), a la de histidina por ácido aspártico en la posición 63 (H63D), o ambas. La elevada frecuencia de estas mutaciones sugiere que, en el estado heterocigoto, haya aportado alguna ventaja selectiva en poblaciones expuestas a ferropenia.

Aporte excesivo por vía parenteral

En circunstancias en las que se precisa la transfusión repetida de concentrados de eritrocitos (anemias crónicas), el hierro aportado cuando estos se destruyen no puede ser eliminado.

Consecuencias y manifestaciones

La localización del hierro acumulado en exceso es diferente dependiendo de la forma de acceso al organismo. De este modo si procede de los eritrocitos transfundidos, su destino inicial son las células del sistema mononuclear fagocítico, ya que son las que se encargan de la hemocateresis. En fases más avanzadas de sobrecarga existe una redistribución del hierro, por lo que también se produce su acumulación en los parénquimas. Por el contrario, si la sobrecarga se debe al aumento de absorción intestinal, se incrementa inicialmente la sideremia y se produce un aumento de saturación de la transferrina. Como consecuencia, existe una acumulación de hierro muy precoz en las células parenquimatosas que poseen receptores de transferrina (p. ej., hepatocitos, islotes de Langerhans, piel, sinovial y glándulas endocrinas) (fig. 67-6). Cabe destacar esta distribución porque la acumulación de hierro en los parénquimas, a diferencia del sistema mononuclear fagocítico, es mal tolerada.

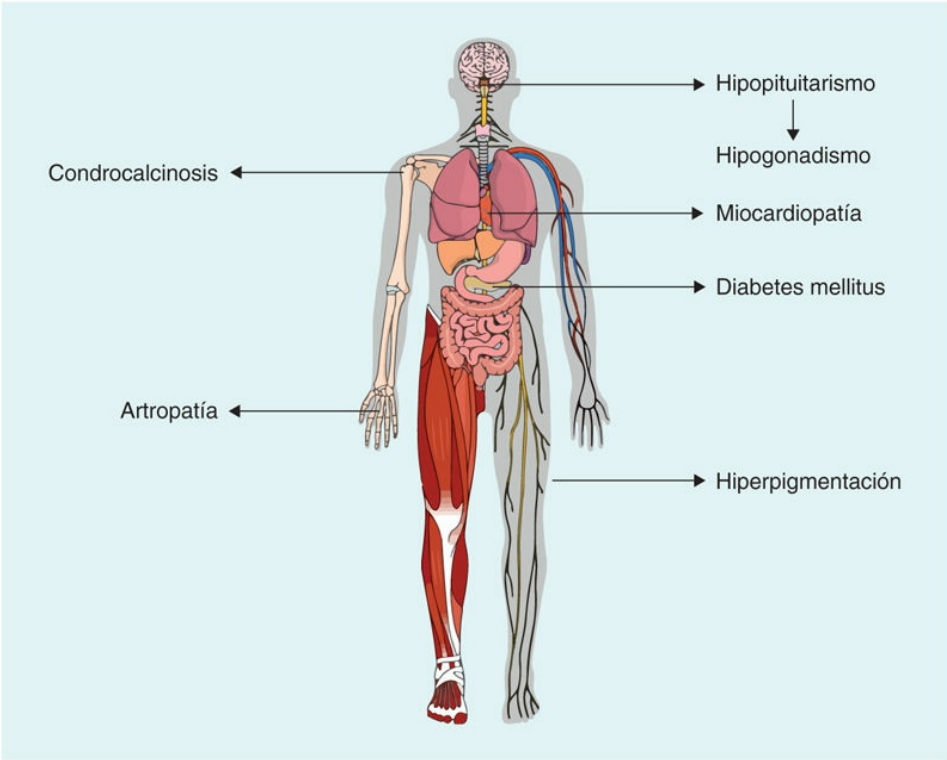


FIGURA 67-6 Manifestaciones de la hemocromatosis.

Las consecuencias de la sobrecarga tisular de hierro son de tres tipos, que se exponen a continuación.

Alteración funcional de los órganos

El exceso de hierro ocasiona la atrofia de los parénquimas y estimula la fibrogénesis, fenómenos que conducen a la desestructuración de los órganos.

En la actualidad, se asume que el fenómeno inicial es la destrucción celular y la fibrogénesis es un fenómeno secundario. El mecanismo que desencadena la destrucción celular es la alteración de la membrana plasmática, rica en lípidos, por los radicales libres de oxígeno. El papel del hierro en este proceso consiste en la catálisis de las reacciones de Fenton y de Haber-Weiss (v. fig. 53-3). En ambas reacciones, el hierro que queda libre, al haberse agotado la capacidad de fijación de las proteínas, promueve la formación del potente radical hidroxilo a partir del radical superóxido y del peróxido de hidrógeno, derivados del metabolismo del oxígeno. Existen dos grupos de datos que sustentan esta interpretación: la demostración en estudios experimentales de lípidos peroxidados y la protección que determinadas sustancias antioxidantes (p. ej., vitamina E) ejercen sobre este proceso. Además de la destrucción celular, los efectos de los radicales de oxígeno sobre el ácido desoxirribonucleico (ADN) son responsables del desarrollo de neoplasias (sobre todo, hepáticas) en pacientes con muchos años de evolución de la sobrecarga de hierro.

Las manifestaciones clínicas derivadas de esta alteración en los diferentes órganos son múltiples. Así, la lesión del *hígado* ocasiona hepatomegalia, siendo la insuficiencia hepatocelular y la hipertensión portal menos frecuentes. La afectación endocrina se manifiesta principalmente por lesión de los *islotes de Langerhans* pancreáticos, que da lugar a diabetes mellitus, y por hipogonadismo, debido a la disminución de gonadotropinas producidas por la *hipófisis.* En el *corazón* están afectados principalmente el miocardio y el sistema de excitoconducción, y aparecen insuficiencia cardíaca y arritmias. También se produce alteración de las *articulaciones* por depósito de hierro en la membrana sinovial, muy característicamente en la segunda y tercera articulaciones metacarpianas.

Modificaciones enzimáticas

Las más relevantes desde el punto de vista clínico son la estimulación de la tirosinasa y la inhibición de la pirofosfatasa. La estimulación de la tirosinasa lleva a un incremento en la producción de melanina, lo cual, junto con el depósito de hemosiderina en la piel, ocasiona hiperpigmentación (por eso su denominación inicial fue la de «diabetes bronceada»). La inhibición de la pirofosfatasa en las articulaciones promueve el depósito de cristales de pirofosfato cálcico y la aparición de condrocalcinosis.

Incremento de las infecciones

El aumento de hierro en los tejidos facilita su acceso a determinados microorganismos (sobre todo, *Yersinia enterocolitica* y *Vibrio vulnificus*) y puede ocasionar infecciones muy graves.

Exploración funcional

La exploración del metabolismo del hierro circulante demuestra, lógicamente, un aumento de la sideremia, una disminución de la CTF (por inhibición de la síntesis de transferrina) y, por lo tanto, un índice de saturación muy elevado. El compartimento de hierro funcional no se altera. El incremento del compartimento de reserva se pone de manifiesto por una elevación de la ferritina sérica, la detección de una elevada sideruria tras realizar un test con quelantes (desferrioxamina) y el aumento del hierro en el parénquima hepático, demostrable de forma histológica o mediante la valoración del índice hepático.

Síndromes de distribución anormal del hierro

En las *enfermedades crónicas* (inflamaciones y tumores), el hierro es «secuestrado» en el sistema monocito-macrófago y no accede al plasma como en condiciones normales para ser utilizado. Los datos característicos de esta situación son la hiposideremia y la disminución de la transferrina. En la génesis de la hiposideremia el factor fundamental es el aumento de hepcidina que disminuye tanto la absorción intestinal de hierro como la liberación de

las células del sistema mononuclear fagocítico (v. cap. 52). La transferrina es un reactante de fase aguda negativo, por lo que su disminución conlleva un descenso en la capacidad de fijación total del hierro.

La ausencia de microcitosis en la anemia de trastorno crónico (a diferencia de la anemia ferropénica) se debe a los niveles de hepcidina en ambos procesos. Al estar elevados en la anemia de trastorno crónico, el hierro no se exporta desde los precursores hematopoyéticos (v. fig. e67-4).

En el resto de las *anemias no ferropénicas* (p. ej., megaloblásticas, aplásicas, hemolíticas), el hierro no utilizado se deposita en los órganos y eleva la sideremia.

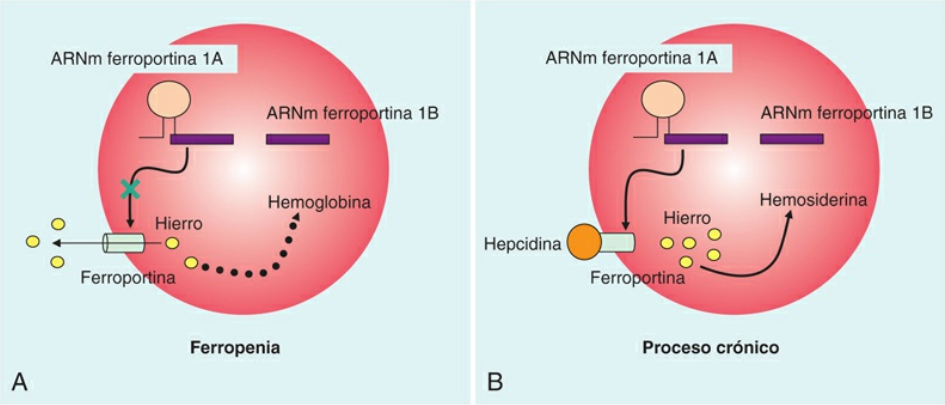


FIGURA E67-4 Diferencias en el manejo del hierro por los eritroblastos.

Metabolismo del cobre

Recuerdo fisiológico (fig. 67-7)

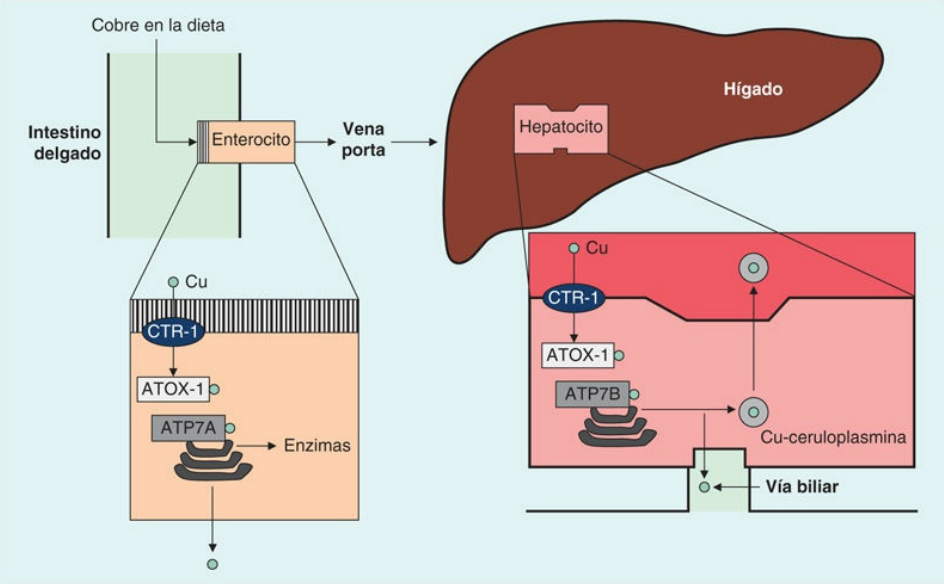


FIGURA 67-7 Metabolismo del cobre normal.

El organismo de un adulto normal contiene alrededor de 100 mg de cobre. La dieta occidental aporta aproximadamente 4-6 mg de este metal, siendo los alimentos especialmente ricos en este metal las legumbres, las carnes y los frutos secos. El cobre es absorbido en el duodeno, y este proceso es regulado por una proteína denominada CTR-1 *(copper transporter 1).* El cobre accede rápidamente a los hepatocitos por vía portal unido a la albúmina y a algunos aminoácidos (p. ej., la histidina). El hígado es un órgano central en el metabolismo del cobre, en el que se utiliza para la síntesis proteica, se exporta a otros territorios y se elimina a la bilis. El destino del cobre intrahepático es regulado por una proteína (ATP7B) cuya función es doble: *a)* unión del cobre a la apoceruloplasmina para formar ceruloplasmina, proteína que es liberada al plasma para aportar este metal a otros órganos, y *b)* eliminación del cobre a la bilis. La eliminación corporal de cobre tiene lugar principalmente por la bilis y, en una pequeña porción, por el riñón.

El manejo intracelular del cobre es complejo, transfiriéndose a diferentes proteínas dependiendo de su destino (citosol, Golgi o mitocondrias). Específicamente, la proteína ATOX-1 transfiere el cobre al aparato de Golgi. En todas las células corporales (excepto los hepatocitos), el cobre es transferido a la proteína ATP7A y empleado en la síntesis enzimática o liberado al plasma unido a albúmina.

La importancia biológica del cobre depende de su participación en

diferentes sistemas enzimáticos. Los más importantes son la monoaminooxidasa (implicada en el metabolismo de las catecolaminas), la lisiloxidasa (involucrada en la síntesis de colágeno), la tirosinasa (necesaria para la síntesis de melanina), la sulfidriloxidasa (necesaria para la formación de puentes de queratina en el cabello), el citocromo C oxidasa (aceptora de electrones en la cadena mitocondrial), la ferroxidasa II (capaz de oxidar hierro) y la dopamina β-hidroxilasa (encargada de la conversión de dopamina en noradrenalina).

Exploración

En la práctica clínica, el metabolismo del cobre se explora determinando la cupremia, la cupruria y la concentración de ceruloplasmina en el suero. La *cupremia* mide la cantidad total de cobre en la sangre y depende principalmente de la cantidad de ceruloplasmina. La cantidad de cobre (en μg/L) puede calcularse aproximadamente multiplicando la concentración de ceruloplasmina (en mg/L) por 3,15. La *cupruria* evalúa el cobre eliminado por la orina y depende tanto del cobre filtrado como de la reabsorción tubular de este metal. La *ceruloplasmina* es una proteína singular, ya que su liberación hepática depende de la unión al cobre. De este modo, si no existe cobre disponible para la unión a apoceruloplasmina, esta molécula se degrada. Por otro lado, la ceruloplasmina es un reactante de fase aguda positivo y su síntesis se incrementa en la inflamación. Además de su función transportadora, la ceruloplasmina ejerce una función antioxidante al reducir el hierro (de hecho, la deficiencia genética de ceruloplasmina no altera el metabolismo del cobre y se manifiesta por una sobrecarga de hierro).

Síndromes

Las alteraciones del metabolismo del cobre de interés fisiopatológico son de tres tipos: la deficiencia, la sobrecarga y la alteración de la distribución (fig. 67-8).

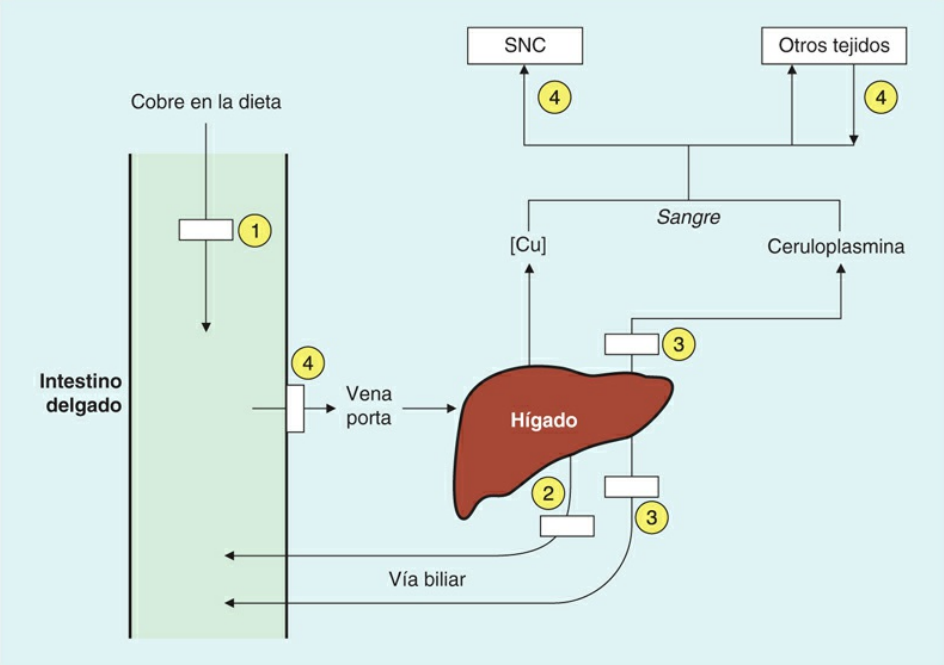


FIGURA 67-8 Alteraciones del metabolismo del cobre. *1,* disminución de aporte; *2,* alteración de la eliminación: colestasis; *3,* alteración de la eliminación: enfermedad de Wilson; *4,* alteración de la distribución: enfermedad de Menkes.

Síndrome de deficiencia de cobre

Mecanismos y causas

Es una situación infrecuente que se debe, en todos los casos, a una disminución de aporte del metal. Aparece en niños prematuros, en personas con nutrición parenteral sin suplementos adecuados y tras la sobrecarga de cinc.

Consecuencias y manifestaciones

Las principales consecuencias clínicas son las alteraciones hematológicas (anemia y leucopenia) y los trastornos óseos (por alteración de la síntesis de colágeno).

Las pruebas de laboratorio demuestran una disminución de la cupremia, de la cupruria y de la ceruloplasmina sérica.

Síndrome de sobrecarga de cobre

Mecanismos y causas

La acumulación patológica de cobre siempre es consecuencia de un defecto de la eliminación biliar. Aparece en dos circunstancias: la colestasis, en la que está detenido el flujo biliar, y un trastorno hereditario, la degeneración hepatolenticular o enfermedad de Wilson.

En la enfermedad de Wilson, la deficiencia en ATP7B condiciona, por un lado, la disminución de la eliminación biliar de cobre que lleva a su acumulación en los hepatocitos y, por otro lado, la ausencia de esta ATP7B impide la unión del cobre a la apoceruloplasmina, por lo que esta última se degrada y no se libera al plasma.

Consecuencias y manifestaciones

En la *colestasis,* la acumulación de cobre en el hígado es bien tolerada, aunque la sobrecarga puede extenderse a otros órganos (en particular, a la membrana de Descemet) ocasionando una coloración peculiar denominada «anillo de Kayser-Fleischer».

En la *enfermedad de Wilson,* el exceso de cobre tiene consecuencias patológicas inicialmente sobre el hígado (desarrollo de una cirrosis hepática) y, cuando se sobrepasa su capacidad de almacenamiento, se producen lesiones de otros órganos. Las manifestaciones extrahepáticas principales afectan al sistema nervioso central (sobre todo a los núcleos de la base del encéfalo) y pueden ser oculares (anillo de Kayser-Fleischer) y renales (síndrome renal de Fanconi; v. cap. 48).

Los exámenes complementarios demuestran un patrón diferente en ambas entidades. Así, en la colestasis aumentan la cupremia total y la ceruloplasminemia, siendo la cupruria normal, ya que el cobre no liberado por la bilis se une a apoceruloplasmina. Sin embargo, en la enfermedad de Wilson, el defecto de ATP7B impide la unión de cobre a la ceruloplasmina, disminuyendo la cupremia total y la ceruloplasminemia. El cobre libre (no unido a ceruloplasmina) aumenta en el plasma y en la orina.

Síndrome de alteración de la distribución de cobre

Mecanismos y causas

La causa de esta rara situación es un trastorno genético denominado síndrome de Menkes.

El defecto básico es una alteración de la proteína ATP7A, que controla la salida celular de cobre. Las consecuencias son de varios tipos: una disminución de la absorción de cobre, una disminución en el acceso de este metal al sistema nervioso central y una acumulación en otros tejidos (p. ej., intestino y riñón).

Consecuencias y manifestaciones

Las principales manifestaciones derivan de la deficiencia enzimática (p. ej., la hipopigmentación del pelo, por deficiencia en tirosinasa, la fragilidad ósea por disminución de la síntesis de colágeno, y un dato característico que es un cabello fino y ensortijado por fallo en la formación de puentes de queratina) y

de la dificultad de acceso del cobre al sistema nervioso central (con múltiples alteraciones neurológicas).

La exploración del metabolismo del cobre demuestra una disminución de la cupremia y de la ceruloplasminemia y una elevación de la cupruria (por disminución de la reabsorción tubular).

Metabolismo del cinc

Recuerdo fisiológico

La ingesta habitual diaria de cinc es de 4-14 mg; los alimentos más ricos en este metal son los mariscos, la carne y la leche. Se absorbe en el intestino delgado mediante el transportador ZIP-4 compitiendo con el cobre y circula en el plasma unido a albúmina. Los principales órganos de almacenamiento son el hígado y el riñón, eliminándose tanto por la bilis como por la orina.

El papel biológico de este metal se debe a que forma parte de muchos sistemas enzimáticos. Este mineral participa de forma esencial en el crecimiento y la reparación de los tejidos, en la síntesis de la testosterona, en la función de los órganos de los sentidos y en la respuesta inmune.

Exploración

La medida del contenido de este metal puede realizarse en plasma, aunque es más representativa de la situación corporal la determinación de la concentración en los leucocitos.

Síndromes

El más importante es la *deficiencia de cinc,* que puede estar ocasionada por: *a)* disminución de la ingesta (dietas pobres en alimentos de origen animal); *b)* competición con la absorción (dietas ricas en fitatos y fibra); *c)* disminución selectiva de la absorción en una enfermedad hereditaria denominada acrodermatitis enteropática (por deficiencia de ZIP-4); *d)* en alteraciones globales de la absorción (síndrome de malabsorción), y *e)* en situaciones en las que se incrementan las pérdidas (cirrosis y síndrome nefrótico). Las consecuencias son diversas: retraso del crecimiento, alteración de la cicatrización de las heridas, hipogonadismo primario, lesiones cutáneas en torno a los orificios naturales y en zonas acras, hipogeusia y aumento de infecciones.

La *sobrecarga de cinc* es infrecuente y puede tener lugar de forma aguda o crónica. Las manifestaciones de la sobrecarga aguda se deben a toxicidad sobre la mucosa digestiva (náuseas, vómitos), mientras que la sobrecarga crónica ocasiona deficiencia de cobre (por competición en la absorción y por aumento en los enterocitos de metalotioneínas, que secuestran este metal).

Metabolismo del yodo

Las fuentes principales del yodo son los alimentos y el agua. El papel biológico principal de este oligoelemento es la síntesis de hormonas tiroideas y, por lo tanto, su deficiencia o exceso se manifiestan por alteraciones funcionales (hipo- o hipertiroidismo) o anatómicas (bocio) de la glándula tiroidea (v. cap. 58).

Metabolismo del flúor

El flúor se encuentra en una concentración variable en el agua de bebida. Tiene interés por cuanto el enriquecimiento con flúor del agua de bebida es una medida eficaz para la profilaxis de la caries dental. El exceso de flúor es causa de lesiones dentales (fluorosis) y óseas.

Metabolismo del selenio

Las principales fuentes de este metal son los pescados, las vísceras animales y las plantas (que lo recogen de la tierra). El selenio es un elemento importante en la función de varias enzimas (sobre todo relacionadas con la defensa antioxidante), la síntesis de ADN y la inhibición de la replicación viral.

La *deficiencia de selenio* aparece en dos situaciones diferentes: los pacientes sometidos a nutrición parenteral sin suplementación y las dietas carentes de este metal, características de la zona de Keshan (China), en la que el suelo es pobre en selenio. Las manifestaciones de la deficiencia de selenio son musculares y afectan tanto al miocardio como al músculo esquelético.

El *exceso de selenio* (por consumo de plantas o en suplementación excesiva) se asocia a pérdida del cabello y las uñas, pérdida de los dientes y lesiones neurológicas.

Autoevaluación

Preguntas

1. ¿En cuál de los siguientes compartimentos se encuentra la mayor parte del hierro corporal?
    a) Funcional
    b) Reserva
    c) Circulante soluble
    d) *Pool* lábil
    e) Ninguno de los anteriores
2. ¿Cuál de las siguientes es la función de la ferroportina en el metabolismo del hierro?
    a) Reducción de Fe^{3+} a Fe^{2+} en la luz intestinal
    b) Transporte de la luz intestinal al enterocito
    c) Transporte del enterocito a la sangre
    d) Reducción de Fe^{3+} a Fe^{2+} en el enterocito
    e) Transporte de hierro en sangre
3. No es un estímulo para la síntesis de hepcidina:
    a) La eritropoyesis
    b) La inflamación
    c) El aumento de hierro circulante
    d) El aumento del hierro en los depósitos
    e) Ninguno de los anteriores
4. En el aumento de hepcidina ocasionado por la acumulación de hierro en los depósitos interviene:
    a) Receptor de tipo 2 de la transferrina
    b) HFE (proteína de la hemocromatosis primaria)

c) BMP6 *(bone morphogenetic protein 6)*
d) Hefaestina
e) Ninguna de las anteriores

5. Aumenta la protoporfirina libre eritrocitaria en:
   a) Hemocromatosis
   b) Inflamación crónica
   c) Hipertiroidismo
   d) Citólisis hepática
   e) Ninguna de las anteriores
6. La presencia de prurito, ragadías y coiloniquia sugiere:
   a) Hemocromatosis primaria
   b) Enfermedad de Wilson
   c) Enfermedad de Menkes
   d) Ferropenia
   e) Deficiencia de cinc
7. En la hemocromatosis juvenil de tipo 2b está alterada la síntesis de:
   a) Hepcidina
   b) Ferroportina
   c) HFE *(high iron Fe)*
   d) Receptor de transferrina de tipo 2
   e) Ninguno de los anteriores
8. ¿En cuál de las siguientes formas de anemia no está disminuida la hepcidina?
   a) Anemia ferropénica por pérdidas
   b) Anemia ferropénica por aumento de consumo
   c) Anemia ferropénica refractaria al hierro
   d) Anemia de proceso crónico
   e) Ninguna de las anteriores
9. ¿Cuál de los siguientes órganos o sistemas no se afecta de forma directa en la hemocromatosis primaria?
   a) Hígado
   b) Sistema nervioso central
   c) Islotes de Langerhans
   d) Hipófisis
   e) Articulación
10. En la enfermedad de Wilson esperaría encontrar:
    a) Disminución del cobre sérico
    b) Aumento del cobre urinario
    c) Aumento de ceruloplasmina sérica
    d) Aumento de cobre en la vía biliar
    e) Todas las anteriores

Respuestas

1. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: el hierro se distribuye en tres compartimentos principales: circulante, funcional y de reserva. La mayor parte de este se localiza en el compartimento funcional (sobre todo formando parte de la hemoglobina), y es mínima la cantidad circulante (3-4 mg). Existe otro compartimento, de más difícil cuantificación, denominado *pool* intracelular lábil o en tránsito.

2. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: el hierro de la dieta tiene que ser reducido a Fe^{2+} en la superficie de los enterocitos duodenales mediante una ferrirreductasa. El Fe^{2+} atraviesa la membrana apical del enterocito a través del transportador de metales divalentes (*divalent metal transporter type 1* [DMT1]) y, en su citoplasma, forma ferritina o es vehiculado hacia la membrana basolateral. En esta zona se invierten los procesos: el Fe^{2+} se oxida a Fe^{3+} mediante la hefaestina y el Fe^{3+} se libera a la transferrina por un exportador denominado ferroportina.

3. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: el papel biológico de la hepcidina es la unión y degradación de ferroportina. Por ello, entre otros efectos, disminuye la absorción de hierro. En todos los procesos anteriores, excepto en la eritropoyesis, se estimula la producción de hepcidina.

4. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: la regulación de la síntesis de transferrina por hierro depende de dos sistemas diferentes: HFE/TfR2 (v. fig. e67-1) y BMP6/hemojuvelina (v. fig. e67-2). El sistema BMP6/hemojuvelina modula la producción de hepcidina en respuesta al hierro de los depósitos. En situaciones de exceso de hierro, se estimula la síntesis de BMP6 que se libera al exterior y se une a hemojuvelina en la membrana. Tras la unión del BMPR se genera una señal que estimula la producción de hepcidina.

5. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: la medida de protoporfirina libre eritrocitaria es uno de los datos que se altera de forma más precoz en la ferropenia. Su explicación es muy simple, ya que, en ausencia de hierro, se acumula en los eritrocitos el último componente de la síntesis de porfirinas.

6. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: dentro de las alteraciones generales asociadas a ferropenia destacan la astenia, que no guarda relación con el grado de anemia, y una curiosa perversión del apetito, denominada pica (etimológicamente «urraca»), que es la apetencia compulsiva por diversas sustancias como la tierra (geofagia), el hielo (pagofagia) y otros productos no comestibles (p. ej., papel). Las lesiones de la piel y las mucosas se manifiestan con prurito generalizado, alteraciones de las uñas (coiloniquia o alteración de la convexidad), pelo frágil y quebradizo, glositis (lengua roja y despapilada), estomatitis angular (o ragadías, ulceraciones en los ángulos de la boca), alteraciones de la mucosa faringoesofágica (síndrome de Plummer-Vinson) y escleróticas azules.

7. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: la forma más frecuente de hemocromatosis hereditaria es la de tipo 1, en la que existen mutaciones deficitarias de HFE. La hemocromatosis de tipo 2 (juvenil) tiene dos formas: 2a, en la que se altera la hemojuvelina, y 2b, en la que es deficitaria la síntesis de hepcidina.

8. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: en la IRIDA *(iron refractary iron deficiency anemia),* existe una deficiencia de matriptasa, por lo que no se destruye la hemojuvelina y, en presencia de bajas reservas de hierro, sigue sintetizándose hepcidina, lo que impide la absorción.

9. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: en la hemocromatosis hereditaria existe una acumulación de hierro muy precoz en las células parenquimatosas que poseen receptores de transferrina (p. ej., hepatocitos, islotes de Langerhans, piel, sinovial y glándulas endocrinas). Cabe destacar esta distribución porque la acumulación de hierro en los parénquimas, a diferencia del sistema mononuclear fagocítico, es mal tolerada.

10. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: en la enfermedad de Wilson, el defecto de ATP7B impide la unión de cobre a la ceruloplasmina, disminuyendo la cupremia total y la ceruloplasminemia. También disminuye la eliminación biliar de este metal. El cobre libre (no unido a ceruloplasmina) aumenta en el plasma y en la orina.

CAPÍTULO 68

Fisiopatología del balance hidrosalino y del manejo del potasio

Las tres moléculas consideradas en este capítulo ya han sido mencionadas repetidamente a lo largo de este manual, ya que constituyen elementos esenciales en la composición corporal, no solo desde un punto de vista cuantitativo, sino también desde un punto de vista funcional. Desde un punto de vista didáctico, estudiaremos de forma separada la fisiopatología del balance hidrosalino y las alteraciones del potasio.

Fisiopatología del balance hidrosalino

Recuerdo fisiológico

Composición de los compartimentos corporales

En lo que respecta al balance hidrosalino, pueden distinguirse tres regiones corporales: intracelular, intersticial e intravascular. Estos compartimentos están separados por dos tipos de «membranas» biológicas: el endotelio, que separa el líquido intravascular del intersticial, y la membrana plasmática, entre los compartimentos extracelular e intracelular.

Existe también un componente minoritario (transcelular) que supone un 1% del volumen corporal total, compuesto, por ejemplo, por las secreciones digestivas, líquido cefalorraquídeo (LCR) o humores acuoso y vítreo del ojo.

La composición de cada uno de estos espacios es diferente tanto desde el punto de vista cuantitativo como desde el punto de vista cualitativo. Así, el *agua* supone aproximadamente un 60% del peso corporal (menor en mujeres y ancianos), correspondiendo dos tercios al líquido intracelular y el tercio restante al extracelular. A su vez, el líquido extracelular se distribuye en dos componentes: intersticial e intravascular, con una relación 3:1 (fig. 68-1). El agua atraviesa libremente todas las membranas, excepto la de la porción ascendente del asa de Henle y las zonas distales de la nefrona (v. cap. 45).

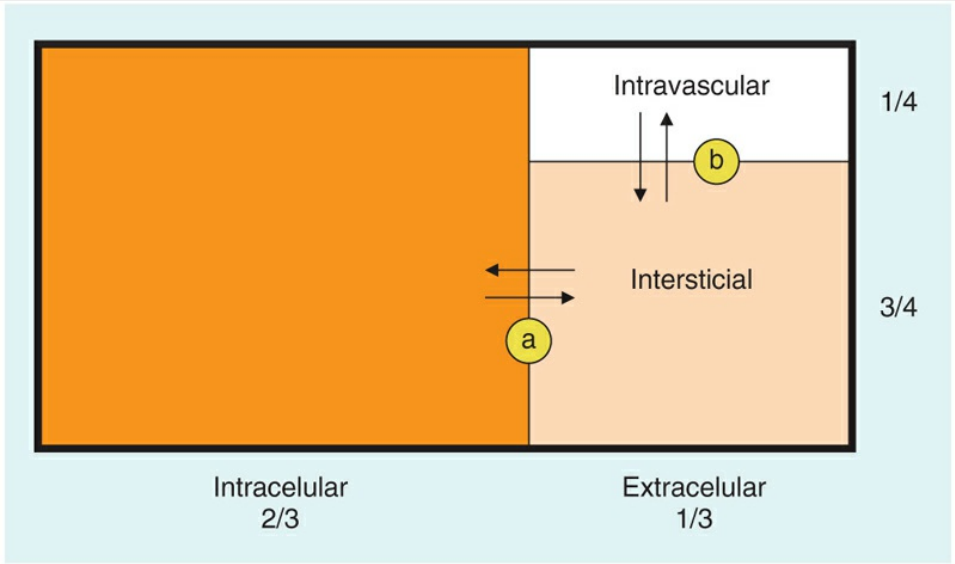


FIGURA 68-1 Compartimentos corporales. *a*, osmolalidad efectiva del líquido extracelular; *b*, fuerzas de Starling.

La concentración de los diferentes *solutos* también es diferente en cada uno de los espacios señalados dependiendo de tres factores:

1. **El principio de electroneutralidad.** Consiste en que en cada compartimento la suma de aniones (iones negativos) y cationes (iones positivos) debe ser igual. Teleológicamente, este principio se basa en que, si existiera una desigualdad, se generarían corrientes eléctricas que alterarían el funcionamiento celular normal.
2. **La diferente permeabilidad de las membranas para cada soluto.** Así, por ejemplo, la *urea* atraviesa libremente todas las membranas, excepto las de la porción gruesa del asa de Henle, túbulo contorneado distal y túbulo colector cortical. Por otro lado, el *anhídrido carbónico* (CO_2) atraviesa libremente todas las membranas (excepto la piel). La *glucosa* puede atravesar las diferentes membranas, requiriendo en algunos tejidos de la presencia de insulina (v. cap. 63). Tanto el *sodio* como el *potasio* atraviesan libremente la barrera endotelial, pero el paso a través de la membrana plasmática está regulado por la bomba Na^+-K^+-ATPasa. Finalmente, debido a su tamaño, las *proteínas* no atraviesan libremente ningún tipo de membrana.
3. **La transformación de los solutos.** Condiciona diferencias entre compartimentos. Así, la glucosa presente en el líquido extracelular, una vez que penetra en las células, se cataboliza (a CO_2 y H_2O) o es empleada para la síntesis de glucógeno.

Como consecuencia de estos factores, la composición en solutos de los tres compartimentos es diferente. Lógicamente, las principales diferencias se establecen en la concentración proteica. Por otro lado, los compartimentos intra- y extracelular presentan un perfil de electrólitos diferente (tabla 68-1).

Tabla 68-1

Diferencias entre los compartimentos corporales

	Intracelular	Extracelular
Proteínas	Mayor	Menor
K^+	Mayor	Menor
Fosfato	Mayor	Menor
Na^+	Menor	Mayor
Cl^-	Menor	Mayor
HCO_3^-	Menor	Mayor

Movimiento de agua a través de las membranas

El paso del agua a través de los dos tipos esenciales de membranas biológicas (membrana plasmática y endotelio) depende de diferentes factores.

El desplazamiento de agua a través de la *membrana plasmática* depende de la diferencia de la osmolalidad efectiva del líquido extracelular. La *osmolalidad* indica el número de partículas por kilogramo de disolvente. Aunque este concepto es diferente al de osmolaridad (número de partículas por litro de disolución), en la práctica clínica no se comete un error al considerar similares ambos conceptos. Los solutos fundamentales en el mantenimiento de la osmolalidad en los líquidos biológicos en el ser humano son, en orden decreciente, los electrólitos, la urea, la glucosa y las proteínas. El desplazamiento de agua a través de membranas semipermeables se produce en el sentido de menor a mayor osmolalidad («el agua va al sitio que tiene más sed»). La *osmolalidad efectiva (tonicidad)* es aquella que es capaz de crear un gradiente a través de una membrana semipermeable (como la membrana plasmática) o, lo que es lo mismo, aquella capaz de generar un movimiento de agua. Un concepto esencial es que solo las sustancias que *no* atraviesan libremente la membrana ejercen un efecto osmótico efectivo. Por ello, ni la urea ni la glucosa (en presencia de insulina) ejercen un efecto osmótico efectivo, y es la concentración de electrólitos el principal determinante de la tonicidad. Como es lógico, la modificación de electrólitos más frecuente corresponde al *líquido extracelular,* sometido a un balance externo. Por este motivo, las modificaciones de la *concentración* de sodio extracelular (el catión más abundante) son las responsables de la modificación de la tonicidad y, por consiguiente, del desplazamiento de agua entre los compartimentos intra- y extracelular.

Los movimientos de agua entre el espacio intersticial e intravascular a través del *endotelio* dependen de las fuerzas de Starling, es decir: *a)* la diferencia de presión hidrostática; *b)* la diferencia de presión oncótica, y *c)* la permeabilidad endotelial.

Balance externo del agua y del sodio

Por los datos mencionados previamente, podemos afirmar que el balance del agua y el del sodio son paralelos, excepto en las porciones distales de la nefrona. Por ello, el balance externo del sodio va ligado a un balance en el mismo sentido del agua. Solo en aquellas circunstancias en las que se altera el manejo renal en las porciones distales de la nefrona se altera la concentración de sodio (natremia) y, por lo tanto, la osmolalidad. En estas circunstancias se altera la distribución de agua entre los espacios intra- y extracelular. En la tabla 68-2 se indica esquemáticamente el balance externo del agua. En lo que respecta al balance externo del sodio, diariamente se ingieren de 4 a 10 g (80-150 mEq) y se eliminan principalmente por la orina, y en una pequeña cantidad por el sudor (líquido hipotónico) y las heces (líquido isotónico).

Tabla 68-2

Balance externo diario del agua

	Agua (mL)
Entradas	**2.500**
Dieta:	2.200
• Líquidos	1.200
• Alimentos	1.000
Agua endógena	300
Salidas	**2.500**
Riñón	1.500
Pérdidas insensibles	850
Sudor	50
Heces	100

Regulación del balance del sodio y del agua

La regulación de la volemia, el manejo renal del agua y el sodio, así como el papel de la vasopresina (hormona antidiurética [ADH]) en la regulación renal de la reabsorción de agua, han sido detallados en capítulos anteriores (v. caps. 45, 47 y 57).

Balance interno del agua y del sodio

Tradicionalmente se consideraba que el sodio extracelular se encontraba libre, aunque en la actualidad existen datos que sustentan la existencia de un *pool* de sodio unido a proteoglicanos en el cartílago, el hueso y la piel (v. más adelante).

Exploración

Aunque existen métodos directos (p. ej., bioimpedanciometría) para evaluar el contenido total de agua y el de los diferentes compartimentos, así como el contenido total de sodio, su complejidad técnica hace que no se empleen de forma rutinaria en la clínica. Por ello, la evaluación del balance hidrosalino se basa en la exploración clínica y en algunas determinaciones de laboratorio.

Exploración clínica

Permite evaluar de forma indirecta el volumen de agua del líquido extracelular y, por lo tanto, el *contenido total* de sodio corporal. Las modificaciones pueden ser en dos sentidos: disminución del líquido extracelular («deshidratación» o «contracción») o aumento del líquido extracelular («hiperhidratación» o «expansión», que habitualmente se asocia

a edemas).

Contracción del líquido extracelular. La pérdida proporcionada de agua y sodio afecta al compartimento extracelular y, por consiguiente, se manifestará por una disminución del líquido intersticial y del líquido intravascular.

Las manifestaciones derivadas de la *disminución del líquido intersticial* son la pérdida de la turgencia cutánea, que se pone de manifiesto cuando al pellizcar la piel se mantiene el pliegue más de lo normal (aunque en el anciano este dato es de escaso valor). Otras manifestaciones son la sequedad de mucosas, la pérdida de la sudación y la disminución de la presión intraocular.

El *descenso del líquido intravascular* se manifiesta por hipotensión arterial, que es más evidente cuando el paciente se incorpora (hipotensión ortostática).

Expansión del líquido extracelular. También en este caso las manifestaciones del exceso de sodio y agua pueden afectar a los dos compartimentos. Así, el *exceso de agua y sodio en el líquido intersticial* es el responsable de la aparición de edemas y aumento de peso, mientras que el aumento del *líquido intravascular* ocasionará hipertensión arterial (por sobrecarga en este lecho) e ingurgitación yugular con aumento de la presión venosa central (por sobrecarga venosa).

Dependiendo del mecanismo responsable de la retención de sodio y agua, es posible que se manifiesten todos estos signos o únicamente alguno de ellos. De este modo, en la insuficiencia renal aparecen todos los datos mencionados (edemas, hipertensión arterial, ingurgitación yugular), mientras que en la insuficiencia cardíaca o en la hipertensión portal aparecen edemas, pero no alteraciones del líquido intravascular (ya que el volumen circulante eficaz está disminuido).

Datos de laboratorio

Los más importantes son la medida de la natremia y la de la osmolalidad plasmática.

La *natremia* es la concentración de sodio en el agua plasmática. Los valores normales oscilan entre 135 y 145 mEq/L. Como toda concentración, expresa la relación entre la cantidad de sodio y la cantidad de agua. Por los datos señalados con anterioridad, toda modificación en la cantidad de sodio se asocia con un desplazamiento equivalente del agua. Por ello, la natremia *no* mide la cantidad corporal de sodio, sino que indica de forma inversa la cantidad de agua presente para el sodio corporal del paciente. Así, la hiponatremia indica que para el contenido total del sodio (valorado por los datos clínicos) el paciente tiene más agua de la precisa. Por el contrario, la hipernatremia expresa que para la dotación de sodio total el paciente tiene menos agua de la requerida.

La medida de la natremia puede estar falseada en algunos casos debido a la presencia de hiperlipidemia e hiperproteinemia. También aparece una falsa hiponatremia en una situación yatrogénica, la irrigación vesical con un alto

volumen de glicina tras las resecciones transuretrales.

La *osmolalidad plasmática* puede medirse directamente (osmómetro) o calcularse de forma indirecta conociendo los principales solutos responsables de la misma, para lo cual es preciso determinar la concentración de sodio, potasio, glucosa y urea. Asumiendo el principio de electroneutralidad, en el plasma la suma de cationes debe ser igual a la de aniones. Por otro lado, como la concentración se expresa en miliequivalentes por litro (mEq/L), la carga osmolar de los electrólitos sería $[(Na^+) + (K^+)] \times 2$, expresada en miliosmoles por litro (mOsm/L). La carga osmolar de la glucosa se calcula dividiendo su concentración en miligramos por decilitro (mg/dL) por 18, y la de la urea se obtiene dividiendo su concentración (mg/dL) por 6. Es imposible calcular de forma simple la carga osmolal de las proteínas. Por lo tanto, la fórmula empleada para el cálculo de la osmolalidad es la siguiente:

$$\text{Osmolalidad plasmática (mOsm/kg)} = \{[(Na^+) + (K^+)\,(\text{mEq/L})] \times 2\} + [\text{glucosa (mg/mL)}/18] + [\text{urea (mg/dL)}/6]$$

Como hemos indicado, existe una diferencia «fisiológica» entre la osmolalidad medida (valores normales de 280-290 mOsm/kg) y la osmolalidad calculada, debido a que en la fórmula no se incluyen «todos» los componentes osmóticamente activos. Esta diferencia «fisiológica» es de aproximadamente 10 mOsm/kg. Un aumento de esta diferencia (hiato osmolal u *osmolal gap*) indica la presencia en el plasma de otras sustancias osmóticamente activas (p. ej., en algunas intoxicaciones por alcoholes).

Síndromes

Teniendo en cuenta las consideraciones mencionadas previamente, podemos comprender que las variaciones del balance del sodio y del agua pueden aparecer de forma combinada o aislada. En las variaciones combinadas se modificará exclusivamente el líquido extracelular, mientras que en las variaciones aisladas del balance acuoso aparecerán alteraciones de la concentración de sodio plasmático y, por lo tanto, modificaciones de la osmolalidad efectiva o tonicidad. La consecuencia final será, por consiguiente, el desplazamiento del agua hacia el líquido intracelular o desde él (fig. 68-2).

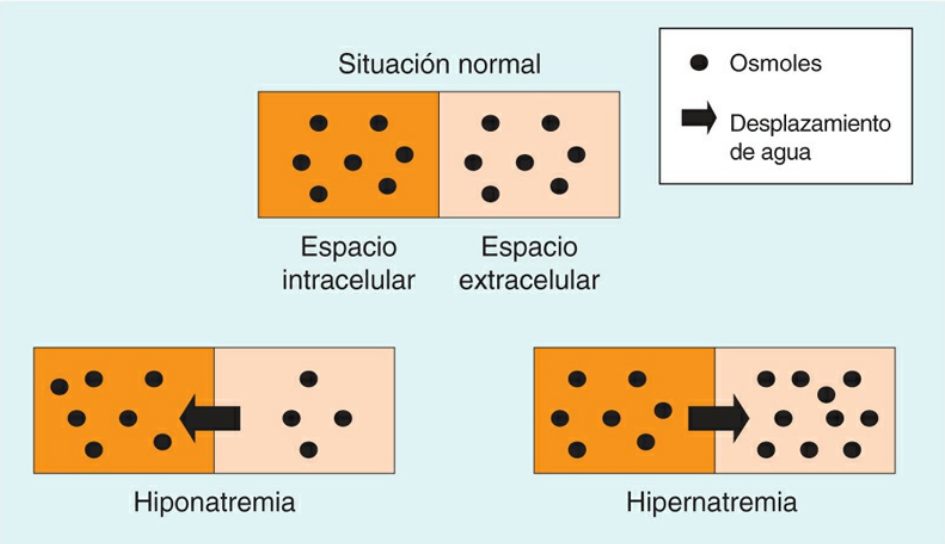


FIGURA 68-2 Consecuencias de las variaciones de la natremia.

La clasificación clásica y correcta de estos trastornos se basa, por lo tanto, en el volumen de los líquidos intra- y extracelular (fig. 68-3). No obstante, para identificar estos trastornos «a pie de paciente» es más simple considerar la exploración física («deshidratado», «normohidratado» o «edematoso») y la medida de la natremia. Estudiaremos con mayor detalle, por su interés didáctico, los trastornos «puros» y, de forma más breve, las otras combinaciones.

Líquido extracelular / Líquido intracelular	Disminuido	Normal	Elevado
Elevado	Deshidratación + hiponatremia	Hidratación normal + hiponatremia	Edemas + hiponatremia
Normal	Deshidratación + natremia normal	Normal	Edemas + natremia normal
Disminuido	Deshidratación + hipernatremia	Hidratación normal + hipernatremia	Edemas + hipernatremia

FIGURA 68-3 Clasificación de las alteraciones del balance hidrosalino.

Paciente deshidratado con natremia normal

En esta situación existe una pérdida proporcionada de sodio y agua, por lo que disminuye el volumen del líquido extracelular. Sin embargo, al no

modificarse la tonicidad, no se produce desplazamiento de agua entre el compartimento intracelular y el extracelular.

Mecanismos y causas

La pérdida de líquido extracelular tiene lugar de las siguientes formas:

- **Vía digestiva.** Con los vómitos, la diarrea y la aspiración endodigestiva se eliminan al exterior las secreciones que, aproximadamente, contienen agua y sodio en la misma proporción que la que existe en el espacio extracelular.
- **Vía renal.** Se pierde sodio y agua en las poliurias con orina rica en sodio (p. ej., en el uso de diuréticos o la diuresis osmótica) y también en la insuficiencia corticosuprarrenal por el déficit de mineralocorticoides (v. cap. 59).
- **Vía cutánea.** Tiene lugar en grandes quemaduras.
- **Hemorragias intensas.**
- **Secuestro de líquido en el espacio transcelular o «tercer espacio».** Aparece cuando se acumulan secreciones digestivas en la luz gastrointestinal (p. ej., en el íleo).

Consecuencias y manifestaciones

Los tres tipos de mecanismos que se ponen en marcha son: *a)* la aparición de sed en el paciente consciente, que promueve la ingestión de agua; *b)* el desplazamiento de agua desde el líquido intersticial hacia el intravascular, debido a la disminución de la presión hidrostática y al aumento de la presión oncótica (por la hemoconcentración), y *c)* la retención renal de sodio y agua, como resultado de la disminución del filtrado glomerular y el aumento de reabsorción tubular.

Las manifestaciones son las de la insuficiencia circulatoria, por la hipovolemia, y las de la insuficiencia renal prerrenal, por la reducción de la perfusión del riñón. Son índices de «contracción» del espacio extracelular la persistencia del pliegue cutáneo y la disminución de la presión venosa central.

Paciente edematoso con natremia normal

En un paciente con edema generalizado y natremia normal, existe un aumento en la cantidad de sodio y de agua corporal total, aunque en cantidad equivalente, por lo que no se altera la natremia.

La capacidad de acumular una cantidad importante de líquido en el intersticio, cuando el aumento del volumen circulante amenaza la función del corazón, es una «válvula» de seguridad muy importante para evitar la sobrecarga del aparato circulatorio.

Aunque el edema ha sido estudiado con cada uno de los síndromes de los que forma parte (insuficiencia cardíaca, síndrome nefrótico, etc.), a modo de recapitulación vamos a hacer unas consideraciones generales sobre su fisiopatología general.

Mecanismos y causas de los edemas

En la génesis del edema intervienen unos factores iniciadores que lo ponen en marcha, un factor promotor que lo mantiene e incrementa, y un factor modulador que es la circulación linfática.

Factores iniciadores

Se desarrolla edema cuando existe una alteración de la barrera que separa el espacio intravascular del intersticial, de tal forma que se produce un paso de líquido hacia el intersticio. Los tres factores, ya estudiados en el capítulo 22, son los siguientes:

- **Aumento de la permeabilidad vascular.** Permite el paso al intersticio no solo de líquido, sino también de proteínas plasmáticas, siendo el mecanismo fundamental del edema en los procesos inflamatorios.
- **Aumento de la presión hidrostática en los capilares.** Esta situación es una causa frecuente de edemas. Así, por la hipertensión venosa aumenta la presión en los capilares de la circulación sistémica en la insuficiencia cardíaca derecha y, en los de la circulación pulmonar, en la insuficiencia cardíaca izquierda. En la oligoanuria (p. ej., en la primera fase de la lesión renal aguda), debido a la elevación de la volemia aumenta la presión en todos los lechos capilares. En el síndrome de hipertensión portal aumenta la presión en los capilares del territorio portal y, finalmente, en la obstrucción venosa por trombosis u otras causas en los de las zonas de desagüe de las venas afectadas.
- **Disminución de la presión oncótica.** Tiene lugar en las situaciones de hipoalbuminemia (v. cap. 65).

Factor promotor

En general, los factores mencionados (aumento de la presión hidrostática y disminución de la presión oncótica) no son capaces de «expandir» notablemente el espacio intersticial. La razón es simple, ya que, al producirse el movimiento de líquido entre ambos compartimentos, disminuye la presión hidrostática en los capilares, aumenta en el intersticio y también se eleva, por la hemoconcentración, la presión oncótica intracapilar. De esta forma, se alcanzaría pronto un nuevo equilibrio de las fuerzas de Starling y cesaría el trasvase de líquido.

Por ello, para la aparición de edema, es preciso que actúe un factor promotor, que es la retención renal de sodio y agua. En los diferentes

procesos mencionados, la disminución de la volemia, real o efectiva, hace que se produzca un aumento en la reabsorción renal de sodio y agua (v. cap. 45). Sin embargo, el sodio y el agua retenidos no son capaces de restaurar la volemia eficaz y se acumulan en el intersticio. Aunque en estas situaciones características (insuficiencia cardíaca, hipertensión portal, síndrome nefrótico) también está aumentado el factor natriurético auricular, es incapaz de evitar la retención de sodio y agua.

Factor modulador

El drenaje linfático desempeña un papel importante en la prevención de la acumulación de líquido en el intersticio. Por ello, la hipertensión venosa, al impedir el vaciamiento del conducto torácico, la extirpación quirúrgica de ganglios (p. ej., en neoplasias) o la obstrucción de vasos pueden facilitar la aparición de edemas.

Consecuencias

Los edemas ocasionan alteraciones funcionales por diferentes mecanismos. Así, la presencia de *edema subcutáneo,* por un lado, ocasiona una deformación tisular y una sobrecarga mecánica. Además, al aumentar la distancia entre los capilares y las células, se dificulta la nutrición de los tejidos, por lo que expone a trastornos tróficos y a infecciones. El *edema de las serosas,* debido a su acción mecánica, limita la función de las vísceras próximas. De este modo, en el caso del *derrame pleural* (v. cap. 24) y de la *ascitis* (v. cap. 43), se altera la expansión pulmonar, mientras que en el *derrame pericárdico* (v. cap. 29) se afecta la distensión del miocardio. El *edema pulmonar* (v. cap. 22) cursa con insuficiencia respiratoria grave y el *edema cerebral* (v. cap. 79) es una de las causas del síndrome de hipertensión craneal.

Manifestaciones

Las manifestaciones clínicas van a depender de su localización y del mecanismo de producción. Así, los edemas que aparecen en la inflamación, en la obstrucción venosa, en la congestión pulmonar pasiva y en la hipertensión portal son más o menos *localizados,* mientras que los de la insuficiencia cardíaca congestiva, en la hipervolemia por oligoanuria y en la hipoalbuminemia son *difusos*.

El edema difuso no lo es necesariamente desde el comienzo y, en general, donde se aprecia inicialmente es en las zonas declives, en las que, por la acción de la gravedad, la presión hidrostática en los capilares es más alta. Posteriormente, se extiende al resto del tejido subcutáneo y a las serosas, situación denominada anasarca.

Los edemas subcutáneos se caracterizan por el aumento de volumen de la zona afectada. En los edemas inflamatorios, esa región estará roja y caliente

—por la hiperemia—, mientras que, si el factor iniciador es la hipertensión venosa, la piel aparece fría y cianótica. Si el edema es reciente, la presión con el dedo produce una impresión persistente, la clásica «fóvea», mientras que en los edemas de origen linfático o en los persistentes no se puede demostrar este signo.

La razón por la que no aparece fóvea en los edemas crónicos reside en la estimulación de la fibrogénesis por la presencia persistente de líquido.

Las manifestaciones del edema de las serosas o de órganos (pulmón, cerebro) se estudian en los capítulos 22, 24, 29, 33, 43 y 79.

Paciente «normohidratado» con hiponatremia

En esta situación, globalmente la cantidad de agua y sodio es la normal, aunque para la cantidad de sodio presente existe un exceso de agua.

Mecanismos y causas

Lógicamente, el mecanismo responsable de la aparición de hiponatremia es el aumento en la retención de agua libre de sodio por el riñón. Las causas más frecuentes son:

- *Síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH)* (v. cap. 57), en relación con el aumento de la producción eutópica o ectópica de ADH o el incremento de la acción de la misma.

Existen algunas situaciones, con manifestaciones similares a las del SIADH, en las que la secreción de ADH en respuesta a la natremia es normal, pero la liberación se inicia con valores de osmolaridad menores que los habituales. Esta situación se conoce como «reprogramación del osmostato» *(reset osmostat)* y se diferencia del SIADH en que la osmolalidad urinaria es baja (< 100 mOsm/kg), mientras que en el SIADH es elevada (> 100 mOsm/kg).

- *Insuficiencia suprarrenal,* en la que la deficiencia de corticoides, por un lado, ocasiona un aumento en la secreción de ADH y, por otro, incrementa directamente la permeabilidad al agua en la porción distal de la nefrona.
- *Hipotiroidismo,* en el que, dependiendo de cada paciente, factores dependientes de ADH y modificaciones de la hemodinámica renal llevan a la aparición de hiponatremia.

Consecuencias y manifestaciones

La hiponatremia solamente ocasiona manifestaciones clínicas cuando desencadena hipoosmolalidad.

Tiene interés destacar este dato, ya que, en algunas circunstancias, como en las complicaciones agudas de la diabetes, la presencia de glucosa retenida en el plasma por la deficiencia de insulina mantiene la osmolalidad plasmática. Se calcula que cada elevación de 100 mg/dL de glucosa en este contexto da lugar a un descenso de 1,6 a 2,4 mEq/L de natremia.

La consecuencia inmediata de la hiponatremia es el desplazamiento del agua del compartimento extracelular al intracelular. Las manifestaciones dependerán de varios factores, principalmente, la edad (más intensas en el anciano), la rapidez de instauración (más importantes en las formas agudas) y la intensidad del trastorno (considerándose grave si la natremia es < 125 mEq/L).

Las manifestaciones clínicas principales son las neurológicas. En su fisiopatología desempeñan un papel esencial los astrocitos (v. fig. e68-1). Estas células rodean a los vasos intracerebrales estableciendo uniones estrechas que impiden el paso de líquidos y solutos. La presencia de acuaporina 4 en el endotelio capilar y astrocitos permite la entrada de agua, por lo que aumenta el volumen intracelular de los astrocitos protegiendo a las neuronas. Si la instauración de la hiponatremia es rápida, no da tiempo a que se establezca la compensación, por lo que aparece edema cerebral (v. cap. 79). Sin embargo, si se establece de forma progresiva, los astrocitos recuperan su volumen normal por dos mecanismos secuenciales. Inicialmente se produce la salida de electrólitos, principalmente, potasio y cloro entre las 3 y 7 h.

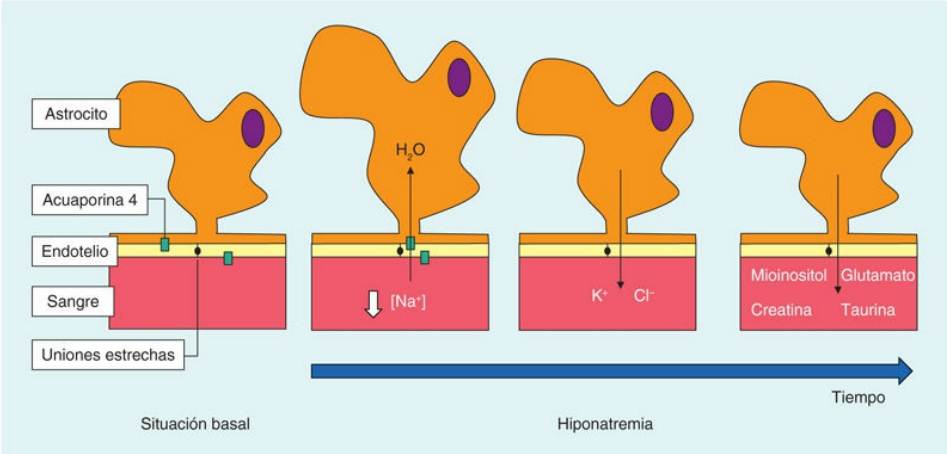


FIGURA E68-1 Adaptación del sistema nervioso central a la hiponatremia.

Esta liberación de iones está regulada por la bomba Na^+-K^+-ATPasa. Teniendo en cuenta que los estrógenos inhiben esta bomba, se explica que las mujeres premenopáusicas presenten un mayor riesgo de encefalopatía hiponatrémica.

Posteriormente, se produce la salida de los astrocitos de otras moléculas (principalmente, mioinositol, glutamato, taurina y creatina).

La depleción de mioinositol desempeña un papel importante en la mielinólisis central pontina que aparece tras la corrección excesivamente rápida de una hiponatremia.

Las manifestaciones clínicas de la hiponatremia son muy diversas. Así, aparecen cefalea, náuseas y vómitos (por el aumento de la presión intracraneal), convulsiones (por la liberación excesiva de glutamato) y alteraciones del nivel de conciencia que pueden llegar al coma.

En formas crónicas de hiponatremia es característica la presencia de alteraciones de la marcha (por afectación cerebelosa debida a la depleción de glutamato) y osteoporosis (por la reabsorción ósea para liberar sodio).

Paciente normohidratado con hipernatremia

En esta situación, globalmente la cantidad de agua y sodio es la normal, aunque para la cantidad de sodio presente existe una deficiencia de agua.

Mecanismos y causas

Como es lógico, los mecanismos responsables de la aparición de hipernatremia son la disminución de la ingesta de agua y el incremento en las pérdidas de agua libre de sodio:

- **Disminución del aporte de agua.** Aparece en circunstancias en las que el paciente no tiene acceso a agua o es incapaz de acceder a ella (niños pequeños, ancianos encamados, trastornos neurológicos).
- **Incremento de pérdidas extrarrenales de agua.** Tiene lugar cuando se incrementa la eliminación de agua por vía respiratoria o por el sudor en estados catabólicos y no es respuesta por vía oral.
- **Incremento en las pérdidas renales de agua libre de sodio.** Aparece en las diferentes formas de diabetes insípida (v. cap. 57).

Consecuencias y manifestaciones

La consecuencia inmediata de la hipernatremia es el desplazamiento del agua del compartimento intracelular al extracelular. También en este caso, las manifestaciones dependerán de la edad, la rapidez de instauración y la intensidad del trastorno (considerándose grave si la natremia es > 160 mEq/L).

Las manifestaciones clínicas principales son las neurológicas y derivan de la salida de agua en las neuronas, con la alteración de su función. La adaptación a esta situación incluye inicialmente una retención de electrólitos en las neuronas (potasio) que va seguida de un aumento de osmoles

orgánicos («idioosmoles»). Estos idioosmoles son fundamentalmente aminoácidos que derivan de la hidrólisis proteica, aumentando la osmolalidad intracelular.

Los síntomas y los signos son similares a los de la hiponatremia con letargia, irritabilidad, náuseas y vómitos, hiperreflexia, convulsiones y alteración del nivel de conciencia.

Paciente deshidratado con hiponatremia

Esta situación se caracteriza por una pérdida global de sodio y agua (por lo que aparecen signos físicos de deshidratación), pero con una mayor retención de agua que de sodio.

Sus causas son las mismas que las indicadas previamente en el paciente deshidratado con natremia normal, pero de *mayor intensidad*. En estas situaciones, el mecanismo de producción de la hiponatremia es la estimulación no osmolar de la producción de ADH, que «sacrifica» el control de la osmolalidad con el objetivo de mantener la volemia.

Una situación «especial» es la denominada enfermedad cerebral «pierde sal» (p. ej., tras hemorragias subaracnoideas), en la que se observan datos bioquímicos similares a los del SIADH (osmolalidad urinaria elevada, natriuria elevada e hipouricemia). Sin embargo, en esta situación, a diferencia del SIADH, a pesar de corregir la hiponatremia persiste la hipouricemia por alteración renal de la excreción.

Las manifestaciones incluirán las descritas previamente para la deshidratación y para la hiponatremia.

Paciente deshidratado con hipernatremia

Esta situación se caracteriza por una pérdida global de sodio y agua (por lo que aparecen signos físicos de deshidratación), pero con una mayor pérdida de agua que de sodio.

En general, se debe a la pérdida de líquidos hipotónicos, es decir, en los que la concentración de sodio es menor que la plasmática. Son ejemplos de este hecho aquellas situaciones en las que la sudación es profusa (el sudor es hipotónico) o las diuresis osmóticas (en las que la concentración de sodio en la orina está disminuida).

Las manifestaciones serán las correspondientes a la deshidratación y a la hipernatremia.

Paciente edematoso con hiponatremia

Es una situación relativamente frecuente en la que está aumentado el contenido corporal de sodio y agua, pero en la que existe una mayor retención de agua que de sodio.

El mecanismo principal, ya mencionado con anterioridad, es la disminución del volumen efectivo que aparece en la insuficiencia cardíaca, en la cirrosis hepática y en el síndrome nefrótico, ya que, a pesar de que el riñón reabsorbe intensamente agua y sodio, el trastorno básico impide que aumente la volemia eficaz. Por este motivo, se estimulan la sed y la secreción no osmótica de ADH, lo que hace que se aporte y retenga más agua de la precisa.

Las manifestaciones derivarán de la expansión del líquido extracelular y de la hiponatremia.

Paciente edematoso con hipernatremia

Es una situación excepcional, habitualmente yatrogénica, en la que se aporta un exceso de sodio para el agua acompañante.

En las figuras e68-2 y e68-3 se indica la orientación sindrómica ante una hiponatremia y una hipernatremia, respectivamente.

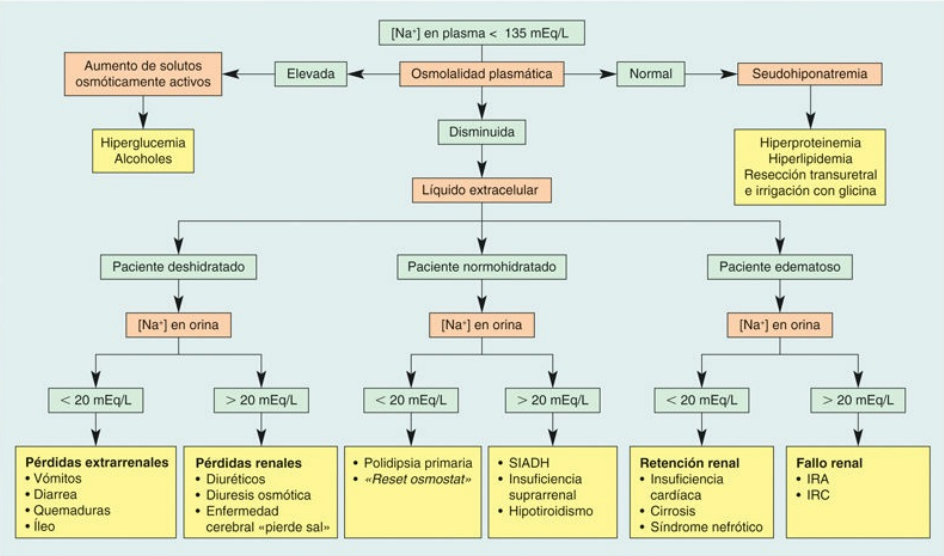


FIGURA E68-2 Orientación sindrómica de una hiponatremia.

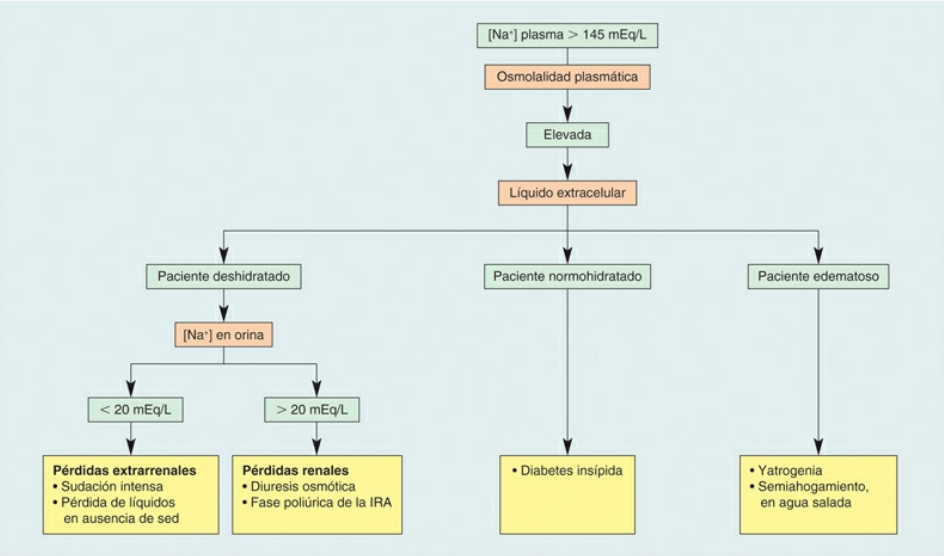


FIGURA E68-3 Orientación sindrómica de una hipernatremia.

Fisiopatología del potasio

Recuerdo fisiológico

La cantidad de potasio de un individuo normal es de unos 4.000 mEq, el 98% de los cuales se distribuyen dentro de las células (principalmente, el músculo) y el 2% restante en el líquido extracelular.

El *balance del potasio corporal* es doble: *a)* externo, que implica la ingesta de aproximadamente 100 mEq/día y la eliminación de la misma cantidad, y *b)* interno, que condiciona las diferencias entre los líquidos intra- y extracelular.

El *balance externo* incluye la ingesta diaria de potasio en los alimentos, siendo la carne, las verduras y algunas frutas (p. ej., plátanos o cítricos) los más ricos en potasio. Su eliminación tiene lugar a través del intestino (aproximadamente un 10%) y del riñón (aproximadamente un 90%). Aunque en el capítulo 45 se ha estudiado de forma detallada el manejo renal de este catión, recordaremos que los principales determinantes de su eliminación son: *a)* el aporte de sodio a las porciones distales de la nefrona; *b)* el flujo tubular; *c)* la actividad mineralocorticoide, y *d)* el estado del equilibrio ácido-base. El intercambio entre células y el espacio extracelular *(balance interno)* está regulado principalmente por la diferencia de voltaje intra- y extracelular. En condiciones normales, la bomba Na^+-K^+-ATPasa mantiene la electronegatividad del interior de la célula al intercambiar tres iones Na^+ con dos iones K^+ (fig. 68-4). Entre los factores que modulan este balance interno se incluyen: *a)* la actividad de las *catecolaminas,* que a través de los receptores β_2 estimulan la actividad de la Na^+-K^+-ATPasa, facilitando la salida de sodio y la entrada de potasio; *b)* la *insulina,* que estimula el intercambio Na^+/H^+, por lo que incrementa inicialmente la concentración intracelular de sodio y, de manera secundaria, la de la bomba Na^+-K^+-ATPasa, y *c)* el estado del equilibrio ácido-base (v. cap. 69), de tal forma que la alcalosis, por ejemplo, al disminuir la concentración de H^+ extracelulares promueve la salida de H^+ en intercambio con Na^+ y la acumulación de sodio lleva a la estimulación de la bomba Na^+-K^+-ATPasa. En la acidosis tiene lugar el fenómeno contrario.

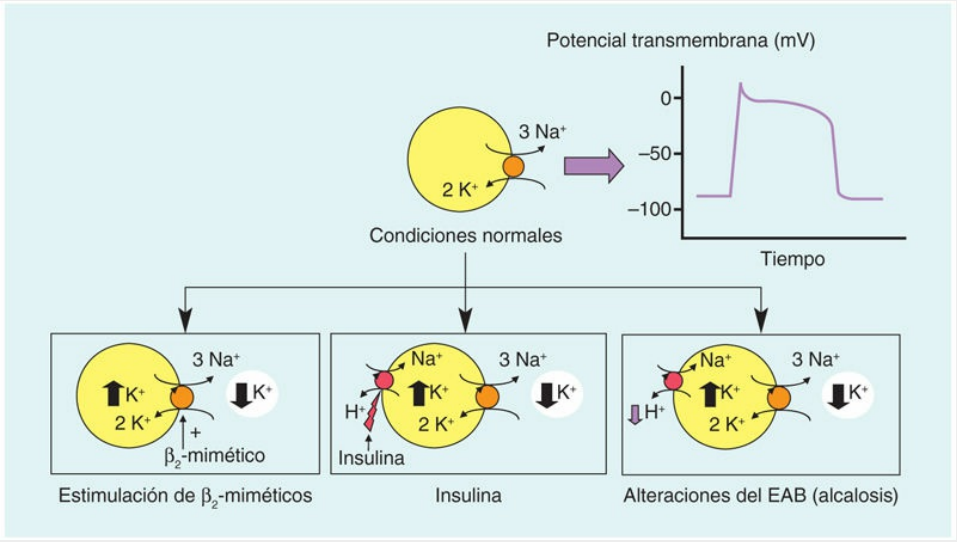


FIGURA 68-4 Balance interno del potasio. Factores reguladores.

Un aumento de la ingesta de potasio se asocia a un incremento de las pérdidas del mismo en un esquema de retroalimentación clásico, ya que el aumento inicial de este catión incrementa la liberación de insulina y de aldosterona. Además, se ha descrito un sistema «*fast-forward*» en el que la ingesta de potasio aumenta la kaliuresis renal que no está mediado por los sistemas mencionados. Datos experimentales sugieren la participación del vago y de factores hipofisarios en esta regulación.

Además de los sistemas mencionados, el control de la potasemia está sujeto a un ritmo circadiano muy regular, los niveles son más elevados al mediodía y mínimos a medianoche. Este ritmo circadiano es importante por dos aspectos: el momento óptimo de administración de fármacos que modulan los niveles de potasemia y la variabilidad de la medida de la concentración de potasio en orina, que limita la utilidad de muestras aisladas.

El potasio desempeña importantes funciones orgánicas, como el mantenimiento de la osmolalidad intracelular, la función de varios sistemas enzimáticos o el mantenimiento del potencial de reposo de las células excitables (v. fig. 68-4).

Exploración

Aunque no es un índice fiel de la dotación de potasio del organismo, el dato más utilizado en la clínica para evaluar el metabolismo del potasio es su concentración en el plasma (potasemia o kaliemia). Los valores normales oscilan entre 3,5 y 5 mEq/L. Algunas situaciones llevan a una falsa determinación de la potasemia. Así, un aumento de células neoplásicas circulantes (leucemia aguda) lleva a un consumo de potasio si se retrasa la determinación (seudohipopotasemia). Por el contrario, la destrucción de las células sanguíneas antes de la determinación de potasio por problemas durante la extracción (p. ej., torniquetes muy apretados), el transporte (hemólisis física o química) o la fragilidad de las células sanguínea

(eritrocitos, leucocitos o plaquetas) ocasiona seudohiperpotasemia.

En la identificación del trastorno responsable son útiles otras determinaciones, como la medida de potasio en la orina o el gradiente transtubular del potasio.

Síndromes

Como es habitual en la clasificación de las alteraciones metabólicas, los dos principales síndromes son la hipopotasemia y la hiperpotasemia.

Aunque la potasemia no refleja el estado corporal del potasio, las alteraciones de la concentración extracelular de este catión se van a asociar a manifestaciones clínicas. El motivo es simple, ya que la relación entre el potasio intracelular y el extracelular es la responsable del potencial de reposo de las células. Teniendo en cuenta que la concentración intracelular es de 160 mEq/L y la extracelular es de 4 mEq/L, se comprende que los cambios de la cantidad de potasio en el interior de las células van a influir muy poco sobre la concentración, por lo que, en definitiva, el potencial de reposo va a depender fundamentalmente de la concentración de potasio en el líquido extracelular, es decir, de la potasemia.

Hipopotasemia

Se considera que existe *hipopotasemia* cuando la concentración plasmática de potasio es inferior a 3,5 mEq/L.

Mecanismos y causas

La disminución de la concentración plasmática de potasio puede corresponder a dos tipos de alteraciones:

1. **Modificaciones del balance interno.** En estas circunstancias el contenido corporal de potasio es normal, aunque parte del contenido se desplaza desde el líquido extracelular hasta el intracelular. Las causas más frecuentes son el exceso de catecolaminas (exógenas o endógenas), el uso de insulina y la alcalosis.
2. **Modificaciones del balance externo.** Pueden corresponder tanto a una disminución de la ingesta como a un exceso de pérdidas. La disminución de la ingesta tiene lugar principalmente en pacientes malnutridos o en los que no se aporta potasio en la sueroterapia. Por su parte, el exceso de pérdidas puede tener lugar por vía digestiva (p. ej., por vómitos o diarreas, secreciones ricas en potasio) o por vía renal. El aumento de la eliminación renal de potasio se produce cuando: *a)* aumenta el aporte de sodio a la porción distal de la nefrona (p. ej., diuréticos o síndrome de Bartter); *b)* aumenta el flujo tubular (p. ej., en la diuresis osmótica); *c)* en situaciones de

hipermineralocorticismo (v. cap. 59), y *d)* durante la alcalosis.

Consecuencias y manifestaciones

La hipopotasemia altera múltiples sistemas corporales, principalmente, las células excitables (musculares y sistema de excitoconducción cardíaco) y renales.

Las consecuencias sobre las células excitables dependen del aumento de negatividad de la membrana, aumentando la diferencia entre el potencial de reposo y el potencial umbral (fig. 68-5). En el *músculo estriado* se manifiesta por debilidad muscular, que se expresa de forma caudocraneal (es decir, comienza por las extremidades inferiores, continúa por las superiores y finaliza con la afectación respiratoria y de pares craneales), e hiporreflexia. La afectación del *músculo liso* se expresa por disminución de la motilidad intestinal (íleo). La alteración del *sistema de excitoconducción cardíaco* da lugar a cambios electrocardiográficos característicos (fig. 68-6) y a diferentes tipos de arritmias. Los cambios más precoces en el electrocardiograma son el aplanamiento de la onda T y la aparición de onda U.

Pueden recordarse con facilidad los cambios que la potasemia induce sobre la onda «T» pensando en ella como una «tienda de campaña» cuya altura es proporcional a la potasemia.

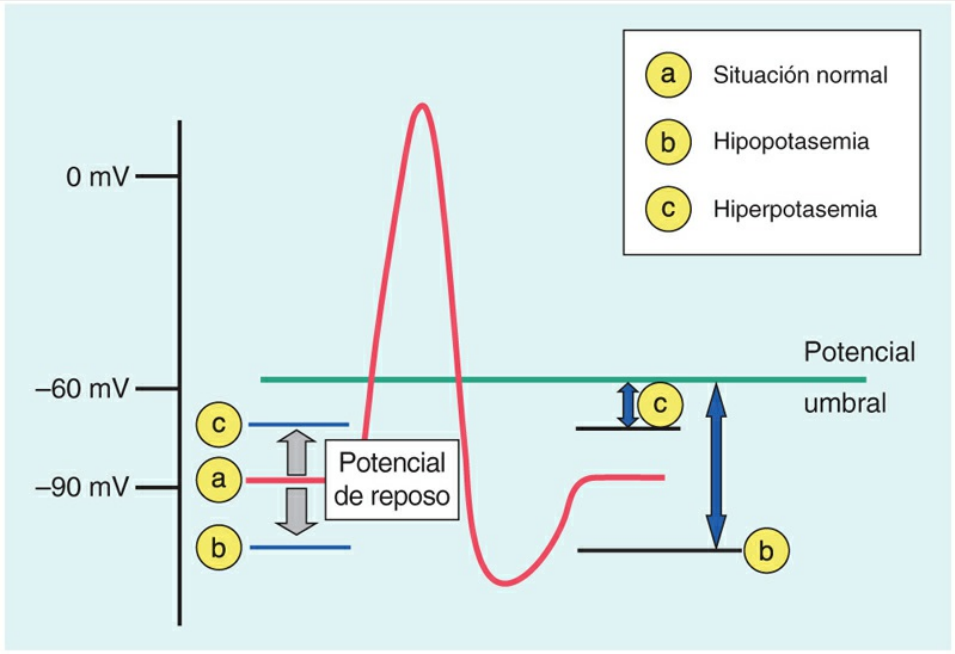


FIGURA 68-5 Efecto de la potasemia sobre el potencial de reposo.

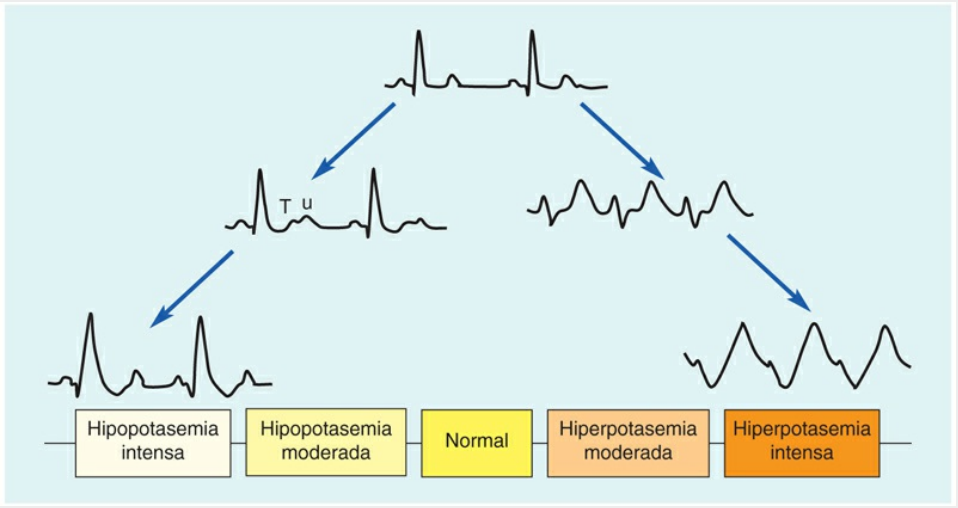


FIGURA 68-6 Efecto de la potasemia sobre el electrocardiograma.

La afectación renal se expresa de varias formas: *a)* aparición de diabetes insípida nefrogénica (ya que la hipopotasemia disminuye la expresión de acuaporina 2); *b)* alcalosis metabólica, al estimular la reabsorción de bicarbonato e incrementar la síntesis de amonio en los túbulos renales, y *c)* aumento de la excreción de cloro por alteración del cotransportador Na^+-K^+-$2Cl^-$.

En la fisiopatología de la alcalosis metabólica, además de estos factores, es esencial el papel de «tampón» que ejercen los iones intracelulares.

Otras consecuencias de la hipopotasemia son: *a)* la *rabdomiólisis,* que se atribuye a isquemia por el déficit de potasio para dilatar los vasos al realizar ejercicio físico; *b)* la *polidipsia* por estímulo directo del centro de la sed, que contribuye a la poliuria junto con la diabetes insípida nefrogénica; *c)* la *hiperglucemia* por ser insuficiente la respuesta pancreática de secreción de insulina, y *d)* el riesgo de *encefalopatía* en los pacientes con insuficiencia hepatocelular al aumentar la síntesis renal de amoníaco.

Hiperpotasemia

Se denomina *hiperpotasemia* a aquella situación en la que la concentración plasmática de potasio es superior a 5 mEq/L.

Mecanismos y causas

De forma similar a la hipopotasemia, la elevación de la concentración plasmática de potasio puede deberse a alteraciones del balance interno o externo.

A continuación se exponen los principales mecanismos de la hiperpotasemia.

Modificaciones del balance interno

Pueden corresponder a alteraciones funcionales o estructurales.

Las alteraciones funcionales mejor caracterizadas son la inhibición β-adrenérgica (habitualmente farmacológica), la diabetes (por deficiencia de insulina, aunque en este contexto la suma de factores puede llevar a una concentración sérica de potasio muy variable) y la acidosis metabólica.

La destrucción celular excesiva (p. ej., en la hemólisis [v. cap. 51], la rabdomiólisis [v. cap. 80], los traumatismos extensos, las quemaduras o la lisis de células tumorales al iniciar un tratamiento quimioterápico) da lugar a un aumento de potasio al liberar el contenido intracelular.

Modificaciones del balance externo

Pueden corresponder tanto a un aumento de la ingesta como a una disminución de pérdidas renales.

En general, el aumento de la ingesta de potasio es eliminado por la orina siempre que la función renal sea normal. Por ello, como mecanismo aislado, es excepcional que el aporte excesivo de potasio ocasione alteraciones.

La incapacidad del riñón para eliminar potasio es una causa habitual de hiperpotasemia, principalmente debido a alteraciones glomerulares (insuficiencia renal aguda o crónica; v. cap. 49) o tubulares (hipomineralocorticismo; v. cap. 59).

Consecuencias y manifestaciones

Las consecuencias de la hiperpotasemia también se ejercen principalmente sobre las células excitables (musculares y del sistema de excitoconducción cardíaco) y el equilibrio ácido-base.

La *afectación del músculo esquelético* tiene consecuencias similares a las de la hipopotasemia.

La aparente paradoja se explica porque las células son inicialmente «hiperexcitables» al ser el potencial de reposo menos negativo (v. fig. 68-5). Sin embargo, se altera la repolarización, por lo que la célula permanece refractaria a nuevos estímulos.

Las *alteraciones del sistema de excitoconducción* también alteran el electrocardiograma (v. fig. 68-6) y desencadenan arritmias que pueden llevar a la fibrilación ventricular.

La alteración del equilibrio ácido-base característica de la hiperpotasemia es la *acidosis metabólica,* que depende del balance intra-/extracelular y de la disminución de la producción de amonio por el riñón.

Autoevaluación

Preguntas

1. En una persona de 100 kg, ¿cuál es el volumen del líquido intracelular?
    a) 80 L
    b) 60 L
    c) 50 L
    d) 40 L
    e) 20 L
2. ¿Cuál de las siguientes sustancias es la que contribuye en menor medida a la osmolalidad del líquido extracelular?
    a) Sodio
    b) Potasio
    c) Glucosa
    d) Urea
    e) Proteínas
3. La presencia de edemas habitualmente traduce:
    a) Contracción del líquido intravascular
    b) Contracción del líquido intersticial
    c) Contracción del líquido intracelular
    d) Expansión del líquido intravascular
    e) Expansión del líquido intersticial
4. La diferencia entre la osmolalidad medida y la osmolalidad calculada empleando la concentración de electrólitos, glucosa y urea:
    a) Se denomina *anion gap*
    b) En condiciones normales es 0
    c) Adopta valores negativos en la intoxicación por alcoholes
    d) Todas las anteriores son correctas
    e) Todas las anteriores son falsas
5. En la formación de edemas, el principal factor promotor es:
    a) Aumento de la permeabilidad capilar
    b) Aumento de la presión hidrostática
    c) Disminución de la presión oncótica
    d) Retención de agua y sodio
    e) Alteración del drenaje linfático
6. ¿Cuál de los siguientes se ha relacionado con la aparición de convulsiones en la hiponatremia?
    a) Potasio
    b) Cloro
    c) Mioinositol
    d) Glutámico
    e) Creatina
7. En el síndrome de secreción inadecuada de ADH esperaría encontrar:
    a) Deshidratación con hiponatremia
    b) Normohidratación con hiponatremia
    c) Edemas con hiponatremia
    d) Deshidratación con hipernatremia
    e) Edemas con hipernatremia

8. La hipopotasemia que aparece en el feocromocitoma se debe a:
    a) Alteración del balance interno
    b) Pérdidas extrarrenales de potasio
    c) Pérdidas renales de potasio
    d) Todas las anteriores
    e) Ninguna de las anteriores
9. No es una consecuencia de la hipopotasemia:
    a) Debilidad muscular de progresión craneocaudal
    b) Disminución de la motilidad intestinal
    c) Aplanamiento de la onda T del ECG
    d) Polidipsia
    e) Hiperglucemia
10. La causa más frecuente de hiperpotasemia por alteración del balance externo es:
    a) Ingesta elevada de potasio
    b) Hipomineralocorticismo
    c) Hipermineralocorticismo
    d) Alcalosis metabólica
    e) Insuficiencia renal

Respuestas

1. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: el agua supone aproximadamente un 60% del peso corporal (menor en mujeres y ancianos), correspondiendo dos tercios al líquido intracelular y el tercio restante al extracelular. A su vez, el líquido extracelular se distribuye en dos componentes: intersticial e intravascular, con una relación 3:1.

2. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: los solutos fundamentales en el mantenimiento de la osmolalidad en los líquidos biológicos en el ser humano son, en orden decreciente, los electrólitos, la urea, la glucosa y las proteínas. El principal electrólito en el líquido extracelular es el sodio.

3. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: el exceso de agua y sodio en el líquido intersticial es el responsable de la aparición de edemas y aumento de peso, mientras que el aumento del líquido intravascular ocasionará hipertensión arterial (por sobrecarga en este lecho) e ingurgitación yugular con aumento de la presión venosa central (por sobrecarga venosa).

4. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: existe una diferencia «fisiológica» entre la osmolalidad medida (valores normales de 280-290 mOsm/kg) y la osmolalidad calculada, debido a que en la fórmula no se incluyen «todos» los componentes osmóticamente activos. Esta diferencia «fisiológica» es de aproximadamente 10 mOsm/kg. Un aumento de esta diferencia (hiato osmolal u *osmolal gap*) indica la presencia en el plasma de otras sustancias osmóticamente activas (p. ej., en algunas intoxicaciones por alcoholes).

5. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: independientemente del factor iniciador, para la aparición de edema, es preciso que actúe un factor promotor, que es la retención renal de sodio y agua.

6. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: las manifestaciones clínicas de la hiponatremia son muy diversas. Así, aparecen cefalea, náuseas y vómitos (por el aumento de la presión intracraneal), convulsiones (por la liberación excesiva de glutamato) y alteraciones del nivel de conciencia que pueden llegar al coma.

7. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: en el SIADH se retiene principalmente agua, por lo que disminuye la natremia, siendo el volumen extracelular prácticamente normal.

8. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: las causas más frecuentes de modificaciones del balance interno del potasio como causa de hipopotasemia son el exceso de catecolaminas (exógenas o endógenas), el uso de insulina y la alcalosis. En estas circunstancias el contenido corporal de potasio es normal, aunque parte del contenido se desplaza desde el líquido extracelular hasta el intracelular.

9. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: la hipopotasemia altera múltiples sistemas corporales, principalmente las células excitables (musculares y sistema de excitoconducción cardíaco) y renales. En el músculo estriado se manifiesta por debilidad muscular, que se expresa de forma caudocraneal. La afectación

del músculo liso se expresa por disminución de la motilidad intestinal (íleo). La alteración del sistema de excitoconducción cardíaco da lugar a cambios electrocardiográficos característicos. Los cambios más precoces en el electrocardiograma son el aplanamiento de la onda T y la aparición de onda U. Otras consecuencias de la hipopotasemia son la polidipsia por estímulo directo del centro de la sed y la hiperglucemia por ser insuficiente la respuesta pancreática de secreción de insulina.

10. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: en general, el aumento de la ingesta de potasio es eliminado por la orina siempre que la función renal sea normal. Por ello, como mecanismo aislado, es excepcional que el aporte excesivo de potasio ocasione alteraciones. La incapacidad del riñón para eliminar potasio es una causa habitual de hiperpotasemia, principalmente debido a alteraciones globales (insuficiencia renal aguda o crónica) o específicas (hipomineralocorticismo).

CAPÍTULO 69

Fisiopatología del equilibrio ácido-base

El organismo intenta mantener de forma constante la concentración de hidrogeniones (protones) en el medio interno, ya que es esencial para el mantenimiento de múltiples funciones corporales. La concentración de hidrogeniones en un determinado medio biológico depende del equilibrio ácido-base, ya que los ácidos son las sustancias capaces de ceder hidrogeniones y las bases son capaces de captarlos. En este capítulo estudiaremos la fisiopatología de este sistema, centrándonos en las alteraciones simples del mismo.

Recuerdo fisiológico

Concentración de hidrogeniones y pH

La concentración de protones en el plasma es muy baja en comparación con la de los otros iones (p. ej., Na^+, K^+, Cl^-); por ejemplo, fisiológicamente, esta concentración es de 40 *nano*Eq/L (nmol/L), frente a los 4 *mili*Eq/L (mmol/L) de potasio o 140 mEq/L (mmol/L) de sodio. Es tradicional expresar la concentración de hidrogeniones mediante el pH, que es el logaritmo (en base 10) de su valor inverso expresado en moles por litro (mol/L). Matemáticamente sería:

$$pH = \frac{1}{\log_{10}[H^+]} = -\log_{10}[H^+]$$

Se considera que una solución es neutra cuando su pH es igual a 7, ácida cuando es menor y básica cuando es mayor. Teniendo en cuenta la concentración normal de protones (0,00000004 mol/L), el pH fisiológico es 7,4, es decir, alcalino. Los límites de esta constante son de 7,35-7,45 o, lo que es lo mismo, de 35-45 nmol/L de hidrogeniones.

Es preciso señalar en este momento que los términos fisiológicos de «acidosis» o «alcalosis», e incluso la denominación de «acidemia» o «alcalemia», no son químicamente correctos, ya que, por ejemplo, un pH de 7,1 (indicativo de acidemia) químicamente sería alcalino (> 7). Sin embargo, estos términos son de uso común y su modificación llevaría a una importante confusión.

Aporte fisiológico de ácidos

El entorno alcalino fisiológico es «amenazado» diariamente por el aporte de ácidos desde los tejidos. En la persona sana, los dos principales «tipos» de ácido son los «volátiles» y los «fijos» (o «no volátiles») (fig. 69-1).

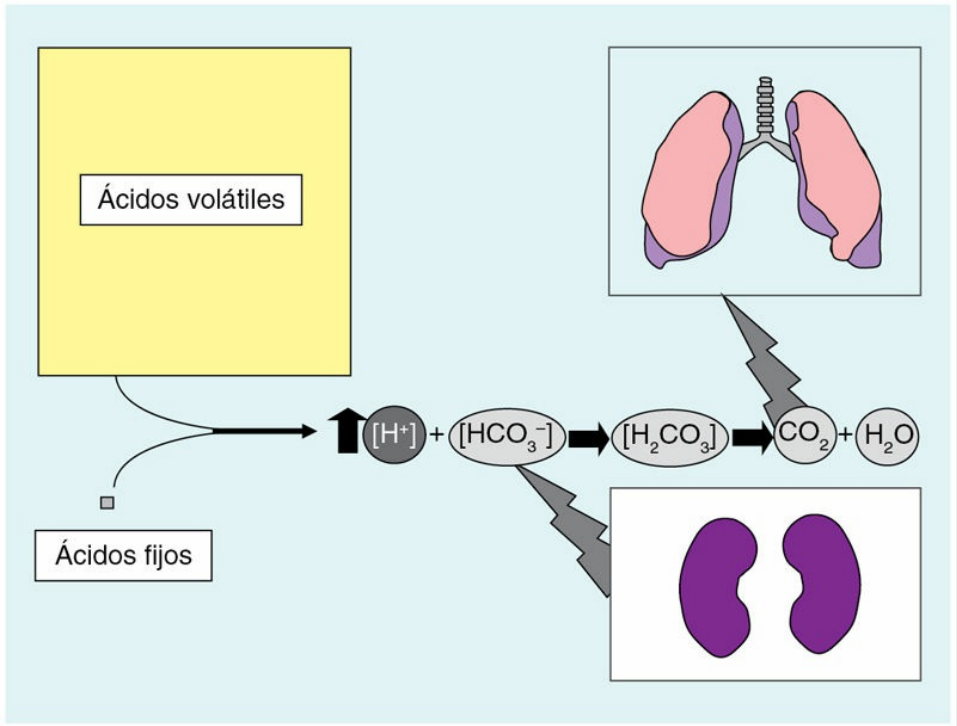


FIGURA 69-1 Equilibrio ácido-base. Principios generales.

Los *ácidos volátiles* son, en términos cuantitativos, los más importantes (15-20.000 mmol/día) y derivan de la producción metabólica de anhídrido carbónico (CO_2) mediante la siguiente reacción:

$$CO_2 + H_2O \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow HCO_3^- + H^+$$

Los *ácidos fijos («no volátiles»)* derivan del catabolismo de los principios inmediatos. Son, entre otros, el ácido fosfórico, el ácido sulfúrico (derivado de los aminoácidos metionina y cisteína), el ácido láctico, los cuerpos cetónicos (derivados del metabolismo de los glúcidos; v. cap. 63) y el ácido úrico (producto catabólico de las purinas; v. cap. 66). En una dieta habitual, rica en proteínas, la producción de ácidos fijos es de aproximadamente 70 mmol/día (1 nmol/kg), mientras que en una dieta vegetariana estricta no existe un aporte sustancial de ácidos fijos.

En condiciones fisiológicas, ni el aparato digestivo ni el riñón son responsables de la ganancia o la pérdida de ácidos, aunque en situaciones patológicas pueden contribuir en ambos sentidos. Así, a modo de ejemplo, las pérdidas de líquido gástrico (p. ej., por vómitos) ocasionan una depleción de ácidos (clorhídrico), mientras que las pérdidas de líquido intestinal, al eliminar bicarbonato, dan lugar al fenómeno contrario (v. más adelante).

Mecanismos que evitan la acidificación

Frente a esta importante sobrecarga ácida fisiológica, el organismo dispone de dos tipos de sistemas conceptualmente diferentes, aunque ligados fisiológicamente. Un primer grupo de sistemas está formado por los *tampones orgánicos,* cuya misión es evitar que el aporte de ácido ocasione efectos nocivos, y que actúa de forma inmediata. El segundo tipo de sistemas está formado por la *eliminación pulmonar* de los ácidos volátiles (CO_2) y la *eliminación renal* de los ácidos fijos. Como indicaremos a continuación, estos sistemas de eliminación están íntimamente relacionados con el principal sistema tampón presente en el medio extracelular (el sistema carbonato/bicarbonato). La actuación del sistema respiratorio es rápida (minutos-horas), mientras que la compensación renal es más lenta (horas-días).

Tampones orgánicos

Se denomina sistema tampón, *buffer* o amortiguador a la combinación en un medio biológico de un ácido débil y su base conjugada. Estos «sistemas» tienen como función evitar que un aumento o un descenso brusco de la concentración de hidrogeniones ocasionen alteraciones al organismo. Así, por ejemplo, en presencia de un exceso de hidrogeniones se «fuerza» la formación de una sal, que se disocia poco debido al carácter «débil» del ácido.

Es importante señalar que los sistemas tampón no son eficaces en la eliminación de ácido, ya que los componentes de este sistema deben ser «regenerados». Por ello, su acción, esencial en la prevención de los efectos «agudos», es limitada y fugaz.

En el *medio intracelular,* los principales sistemas amortiguadores son el sistema fosfato monosódico/fosfato disódico ($NaPO_4^{=}/Na_2PO_4^{-}$), las proteínas (p. ej., la hemoglobina) y el carbonato cálcico del hueso.

En el *medio extracelular* (realmente el único accesible al clínico), el principal sistema amortiguador está formado por carbonato/bicarbonato (H_2CO_3/HCO_3^{-}). El mantenimiento de este sistema, generando bicarbonato o eliminando anhídrido carbónico (que depende directamente del CO_2), está controlado, como indicaremos a continuación, por el riñón y por el pulmón.

La eficacia de este sistema tampón depende de la *perfusión* de varios órganos principales, el músculo esquelético y el sistema nervioso central (v. fig. e69-1). En condiciones normales, el flujo sanguíneo promueve el mantenimiento de una baja presión parcial de CO_2, por lo que, si existe acumulación de protones, son tamponados por HCO_3^{-} evitando su interacción con proteínas y, por lo tanto, limitando su toxicidad. Por el contrario, si existe una contracción de volumen y/o una limitación de la perfusión tisular, aumenta la concentración de pCO_2 en los capilares y el exceso de H^+ interacciona con las proteínas.

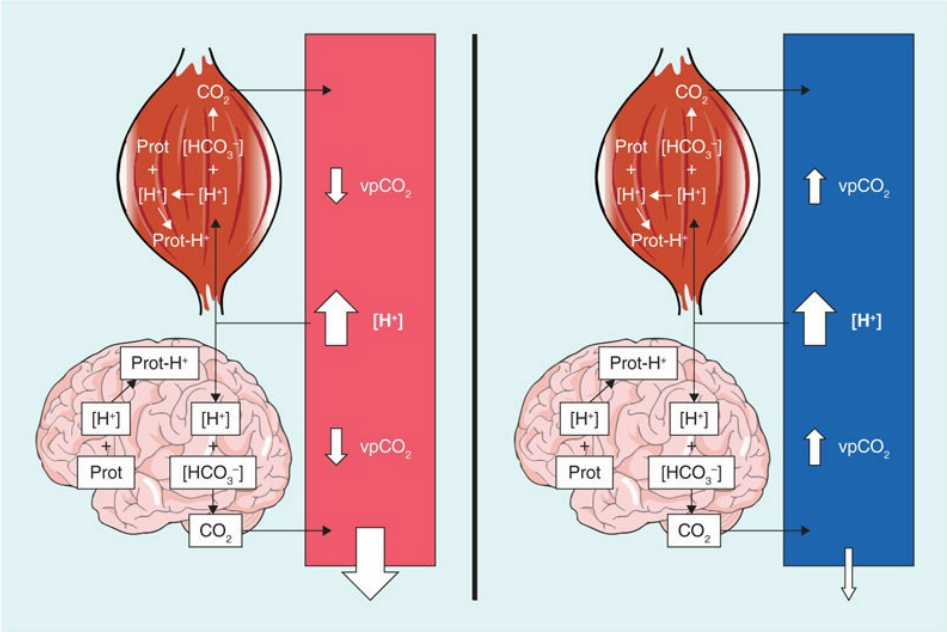


FIGURA E69-1 Sistemas tampón y perfusión sanguínea.

Papel del pulmón en la eliminación de ácidos

En el capítulo 19 se ha indicado de forma detallada cómo el anhídrido carbónico, producido en los tejidos, viaja a través de la sangre (v. fig. 19-3). En el pulmón se invierten estos procesos, de tal forma que el anhídrido carbónico es eliminado al exterior.

Papel del riñón en el metabolismo ácido-base

El riñón modula el equilibrio ácido-base normal de dos formas diferentes: la reabsorción del bicarbonato filtrado y la generación de bicarbonato «fresco».

Así, por un lado, reabsorbe, en situación normal todo el bicarbonato filtrado. El efecto neto de esta reabsorción no modifica el equilibrio ácido-base, sino que únicamente mantiene estable este componente del principal tampón extracelular (fig. 69-2). Los mecanismos por los que se produce este proceso han sido detallados en el capítulo 45.

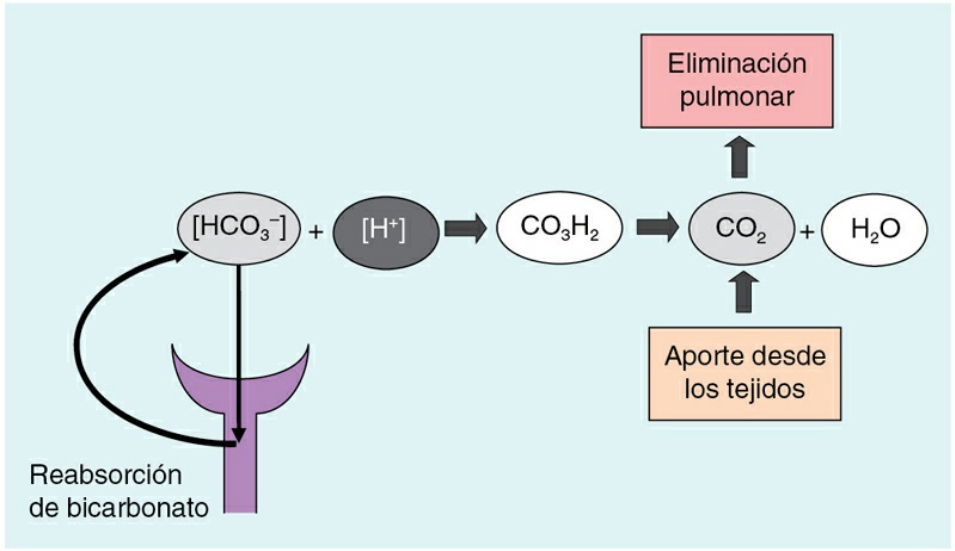


FIGURA 69-2 Papel de los tampones extracelulares. Ausencia de ácidos fijos.

Por otro lado, el riñón genera bicarbonato «fresco» en cantidad equivalente a la producción de ácidos «fijos» diarios (fig. 69-3). Lógicamente, esta generación de bicarbonato se asocia con la eliminación de protones hacia la orina; por lo tanto, aunque el hidrogenión generado no es el mismo que el eliminado, su cantidad es la misma. Los principales mecanismos, también detallados en el capítulo 45, son la unión a los sistemas tampones filtrados y la generación de amonio.

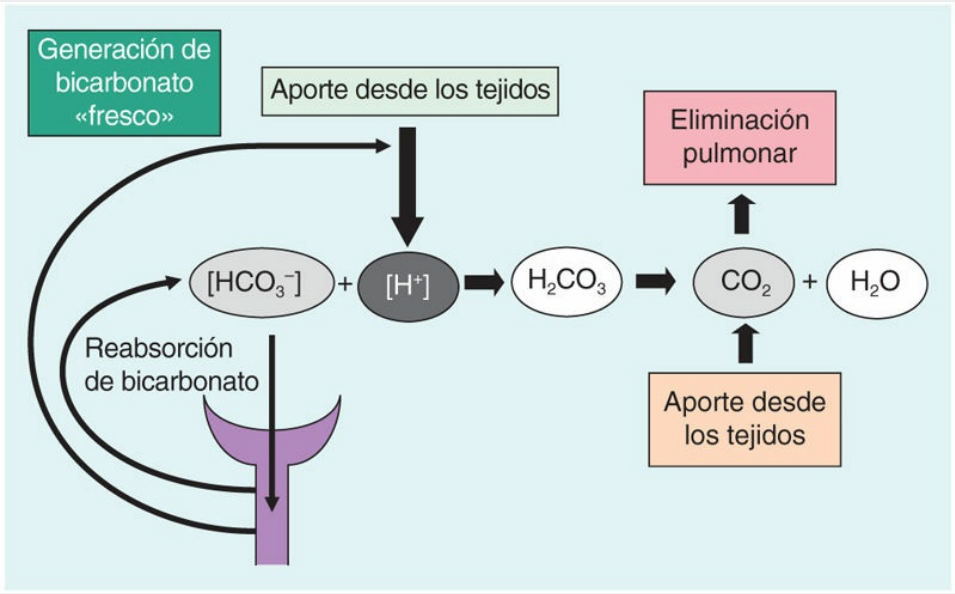


FIGURA 69-3 Papel de los tampones extracelulares. Generación de ácidos fijos.

Un aspecto que habitualmente confunde al lector es que los dos fenómenos mencionados (reabsorción del bicarbonato filtrado y generación del bicarbonato «fresco») utilizan mecanismos bioquímicos comunes.

Exploración

Además de los datos clínicos y las pruebas de laboratorio complementarias que indicaremos posteriormente, la evaluación inicial del equilibrio ácido-base incluye varios tipos de datos: la medida del *pH* (o su equivalente, la concentración de hidrogeniones), la determinación de la concentración de *bicarbonato plasmático,* la determinación de la *presión parcial de anhídrido carbónico en sangre (*$PaCO_2$*)* y el cálculo de magnitudes derivadas como el *hiato aniónico* (anion gap) y el *cociente δ en suero*. Otras magnitudes que aportan datos de interés son el «exceso de bases» y la presión venosa de CO_2.

Concentración de hidrogeniones o medida del pH

La concentración de hidrogeniones se mide mediante electrodos específicos, expresándose en nanomoles por litro (nmol/L) o en forma de pH (tabla 69-1). Teniendo en cuenta la ecuación previa, y conociendo que la cantidad de H_2CO_3 depende directamente de la $PaCO_2$, la concentración de protones es directamente proporcional a la $PaCO_2$ e inversamente proporcional a la de bicarbonato (fórmula de Kassirer-Bleich):

Tabla 69-1

Relación entre el pH y la concentración de hidrogeniones

pH	$[H^+]$ (nmol/L)
7,7	20
7,6	25
7,5	32
7,45	35
7,4	40
7,35	45
7,3	50
7,2	63
7,1	79

Las celdas sombreadas representan el rango normal.

$$[H^+](\text{nmol/L}) = 24 \times \frac{PCO_2\,(\text{mmHg})}{[HCO_3^-]\ (\text{mEg/L})}$$

Por ello, *independientemente* del estado del equilibrio ácido-base, esta ecuación tiene que cumplirse. Este dato nos permite detectar alteraciones en el manejo de la muestra que alteran espuriamente las determinaciones mencionadas, ya que en estas circunstancias no se cumple la igualdad. Son

ejemplos de circunstancias que alteran estas determinaciones la introducción de aire en la jeringa (que disminuye la $PaCO_2$), el retraso en la determinación, el transporte a temperatura ambiente o el exceso de heparina, que disminuyen el pH.

Una forma algo más compleja de expresar la ecuación anterior es la fórmula de Henderson-Hasselbalch, derivada de la anterior al aplicar logaritmos:

$$pH = 6{,}1 + \log_{10} \frac{[HCO_3^-]}{0{,}03 \times pCO_2}$$

Los valores normales de pH oscilan entre 7,35 y 7,45, denominándose *acidemia* a la detección de un pH inferior a 7,35 y *alcalemia* a la presencia de pH superior a 7,45.

Presión parcial arterial de anhídrido carbónico

Se mide habitualmente mediante electrodos específicos en sangre arterial (v. cap. 19); sus valores normales son los expresados en la tabla 19-1.

Concentración de bicarbonato plasmático

Puede obtenerse de dos formas, matemáticamente a partir de las ecuaciones del apartado anterior o midiendo la *cantidad total* de anhídrido carbónico. La medida del *CO_2 total* se realiza añadiendo a la sangre un ácido fuerte y midiendo la cantidad de anhídrido carbónico liberado mediante una reacción colorimétrica. Teniendo en cuenta las formas de transporte del anhídrido carbónico en la sangre (bicarbonato, disuelto y unido a proteínas) y su proporción relativa (mínimamente disuelto o unido a proteínas), la *cantidad total* de anhídrido carbónico es prácticamente igual a la concentración de bicarbonato.

Un aspecto importante a considerar en este apartado es la diferencia entre concentración de bicarbonato y cantidad de bicarbonato. En presencia de contracción del líquido extracelular, la concentración de bicarbonato es muy superior al contenido de este anión.

Hiato aniónico *(anion gap)*

Si recordamos del capítulo 68 el principio de electroneutralidad, en la sangre la suma de cationes debe ser igual a la suma de aniones (fig. 69-4). En la

práctica es fácil medir la concentración del principal catión (sodio) y de los dos principales aniones (cloro y bicarbonato). En la persona sana existe una diferencia fisiológica entre la concentración de sodio y la suma de las concentraciones de cloro y bicarbonato, a la que se denomina *hiato aniónico* o *anion gap*. Esta diferencia lógicamente consiste en la diferencia entre los aniones no medidos y los cationes no medidos. Los principales aniones no medidos son: albúmina, α y β-globulinas, fosfato, sulfato, lactato y cetoácidos. Por otro lado, los cationes «no medidos», o, más exactamente, los no utilizados en la fórmula, son las γ-globulinas, el calcio, el magnesio y el potasio. El valor obtenido debe corregirse atendiendo a la concentración de albúmina. Aplicando la fórmula indicada, el valor normal es de 12 mEq/L (8-16).

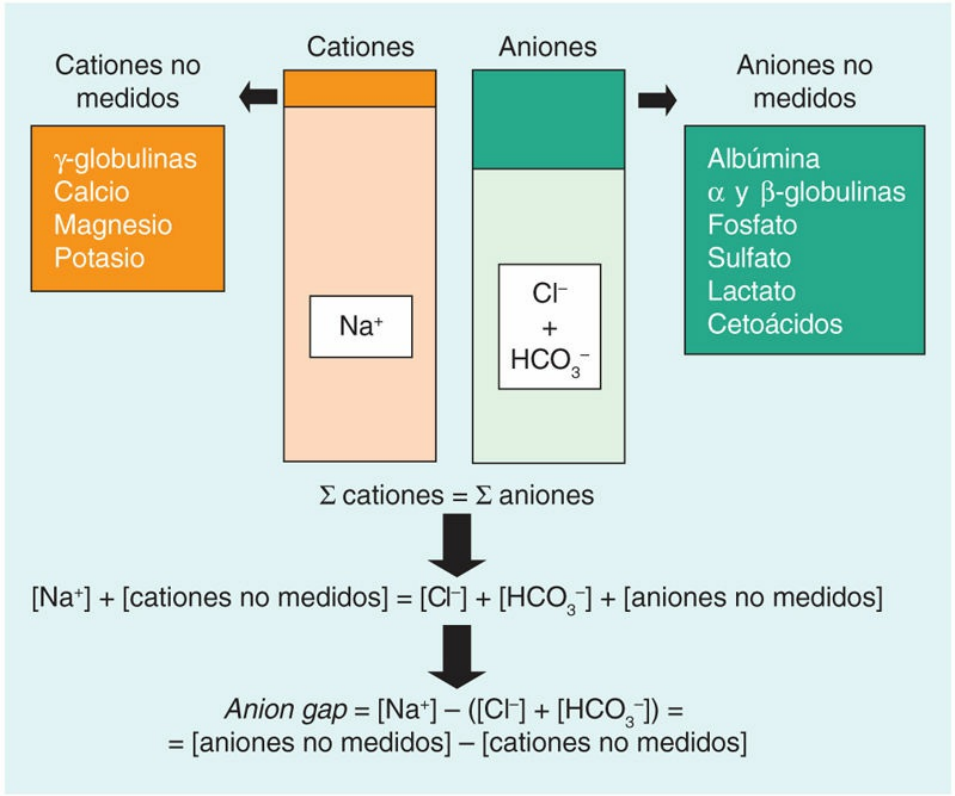


FIGURA 69-4 Concepto de hiato aniónico *(anion gap)*.

Cociente δ

En las diferentes formas de acidosis metabólica pura, la variación del hiato aniónico se corresponde con una modificación en el sentido contrario de la concentración de bicarbonato. Por ello, la diferencia entre el *anion gap* y el valor normal (12) debe ser idéntica a la diferencia entre el valor normal de bicarbonato (24) y el bicarbonato medido. De esta forma, el cociente entre estas diferencias (Δ) es aproximadamente igual a 1 en los trastornos puros.

Exceso de bases

El «exceso de bases» es un número que cuantifica la anormalidad metabólica. Hipotéticamente «corrige» el pH hasta 7,40 «ajustando» en primer término la $PaCO_2$ a 40 mmHg, permitiendo de esa manera una comparación del HCO_3^- «corregido» con el valor normal conocido a dicho pH (24 mEq/L). Su valor normal es ±2 mmol/L. Un exceso de base negativo indica que el paciente tiene acidosis metabólica (primaria o secundaria a la alcalosis respiratoria). Un exceso de base positivo indica que el paciente tiene alcalosis metabólica (primaria o secundaria a la acidosis respiratoria). Por ello, esta magnitud debe ser interpretada de acuerdo con la $paCO_2$.

Presión venosa de anhídrido carbónico

Como se ha indicado previamente, la presión venosa de CO_2 indica la capacidad de tamponamiento en un paciente con acidosis, siempre que la $paCO_2$ sea normal.

Síndromes

Las alteraciones del equilibrio ácido-base pueden ser de dos tipos principales: las acidosis, en las que se acumulan hidrogeniones, y las alcalosis, en las existe una pérdida neta de protones (cuadro 69-1). Atendiendo al tipo de ácido acumulado, ambos tipos de procesos se clasifican en respiratorios (si se modifica la carga de ácidos volátiles) y metabólicos (si lo que se altera es la carga de ácidos fijos). La importancia fisiológica de la concentración de hidrogeniones lleva al establecimiento de mecanismos de compensación. En el caso de las alteraciones respiratorias, y debido al «retraso» en la compensación renal, pueden distinguirse dos tipos de situaciones: agudas (cuando el riñón no ha comenzado a compensar la modificación inicial) y crónicas (cuando el riñón ha respondido al trastorno básico). En los trastornos metabólicos, sin embargo, la puesta en marcha de los mecanismos respiratorios de compensación es inmediata.

Cuadro 69-1 Clasificación de las alteraciones del equilibrio ácido-base

Trastornos simples

- Acidosis
    - Metabólica
    - Respiratoria: aguda y crónica
- Alcalosis

- Metabólica
- Respiratoria: aguda y crónica

Trastornos mixtos

Debemos insistir en este momento en la diferencia entre acidosis (o alcalosis) y acidemia (o alcalemia). En este contexto, el sufijo *-osis* indica el proceso que lleva a la acumulación o pérdida de ácidos, mientras que el sufijo *-emia* indica la medida del pH sanguíneo. Debido a los mecanismos de compensación, es frecuente encontrar acidosis o alcalosis sin acidemia o alcalemia, respectivamente.

En el párrafo anterior nos hemos referido a las alteraciones simples del equilibrio ácido-base, que serán las que estudiemos a continuación. Sin embargo, no es infrecuente en la clínica la presencia de procesos mixtos. A modo de ejemplo, en la cetoacidosis diabética (ejemplo de acidosis metabólica), la aparición de vómitos (que ocasionan una pérdida de ácido) da lugar a un trastorno mixto: acidosis y alcalosis metabólica. Desde un punto de vista analítico, puede sospecharse la presencia de un trastorno mixto valorando la modificación relativa de los tres componentes del sistema tampón extracelular, ya que, para cada trastorno puro, la variación de los otros elementos del sistema es previsible (p. ej., en la acidosis metabólica, cada descenso de 1 mEq/L de bicarbonato se asocia a un descenso de 1,2 mmHg de la $PaCO_2$). En la práctica se utilizan con este objetivo nomogramas fácilmente accesibles (fig. 69-5).

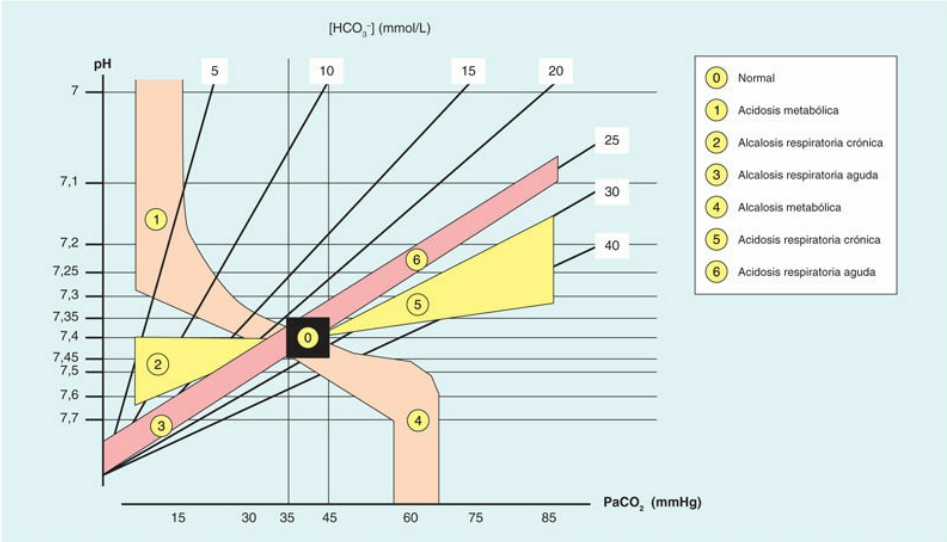


FIGURA 69-5 Nomograma de interpretación del equilibrio ácido-base: *a)* si la muestra está bien medida, debe ser posible encontrar un punto en el que coincidan el pH, la $PaCO_2$ y la $[HCO_3^-]$; *b)* si el punto coincide con alguna de las áreas indicadas, se trata de un trastorno simple, y *c)* si el punto queda fuera de las áreas indicadas, se trata de un trastorno mixto.

Acidosis metabólica

Es un síndrome caracterizado por la acumulación neta de ácidos fijos, debido a un aumento en su generación o a una disminución del bicarbonato plasmático.

Mecanismos y causas

Los dos principales mecanismos generadores de acidosis metabólica son el aumento de hidrogeniones y la disminución de la concentración de bicarbonato plasmático. Ambas circunstancias llevan a un fenómeno común: el descenso de la concentración plasmática de bicarbonato.

Acumulación de ácidos fijos

Esta situación tiene lugar debido al aporte de ácidos exógenos o a la generación excesiva de ácidos endógenos:

- **Aporte de ácidos exógenos.** Los más frecuentes son etilenglicol y alcohol metílico.

La *intoxicación por etilenglicol* debe sospecharse en pacientes con clínica de embriaguez, pero que no «huelen a alcohol». Un dato que ayuda en su sospecha es la presencia de abundantes cristales de oxalato en la orina. Por otro lado, la *intoxicación por alcohol metílico* cursa con un olor peculiar en el aliento, así como toxicidad visual importante.

- **Generación excesiva de ácidos endógenos.** Esta situación es característica de las cetoacidosis, la insuficiencia renal crónica y la acidosis láctica.

En las *cetoacidosis* (diabética, alcohólica o del ayuno), la acumulación de cetoácidos (β-hidroxibutírico y acetoacético) conduce a la disminución del bicarbonato plasmático por consumo. La presencia de un olor característico en el aliento y la detección de cuerpos cetónicos son las claves para el diagnóstico. En la *insuficiencia renal,* el mecanismo de acidosis es mixto: la acumulación de ácidos no eliminados por el riñón (p. ej., ácidos dicarboxílicos alifáticos, ácidos aromáticos fenólicos, ácido furanoico), así como la incapacidad de reabsorción y regeneración de bicarbonato por los túbulos.

La *acidosis láctica* es un síndrome producido por la acumulación de protones asociado al aumento de ácido láctico por encima de 4 mEq/L (fig. 69-6). Habitualmente, el ácido láctico acumulado es un isómero L (producto biológico de las células humanas), aunque algunas circunstancias llevan a una acumulación del isómero D (producido por las bacterias intestinales en situación de sobrecrecimiento o excesivo aporte de fructosa). Es necesario señalar que el D-lactato *no* es detectado con la técnica habitual de

determinación de este metabolito. Existen tres tipos fundamentales de acidosis láctica: las formas autolimitadas, la acidosis láctica de tipo A, en presencia de hipoxia tisular evidente, y la forma B, en ausencia de hipoxia evidente. La *acidosis láctica autolimitada* aparece de forma característica durante el ejercicio físico y tras convulsiones generalizadas, por la producción muscular de este metabolito. La *acidosis láctica de tipo A* (la forma más frecuente) aparece en las situaciones de hipoxia (insuficiencia circulatoria grave, anemia importante, hemoglobinopatías o alteraciones de la producción mitocondrial; v. cap. 20). La *acidosis láctica de tipo B* se asocia a la ingesta de fármacos (p. ej., biguanidas, propofol), tóxicos (propilenglicol), deficiencias vitamínicas (B_1 o B_2), neoplasias (v. cap. 15) o a insuficiencia hepatocelular (al disminuir el consumo de lactato). En todos los tipos de acidosis láctica es habitual encontrar un aumento de la fosfatemia (debido a la excesiva degradación del trifosfato de adenosina [ATP]) e hiperuricemia (ya que el lactato altera el manejo renal de ácido úrico; v. cap. 66).

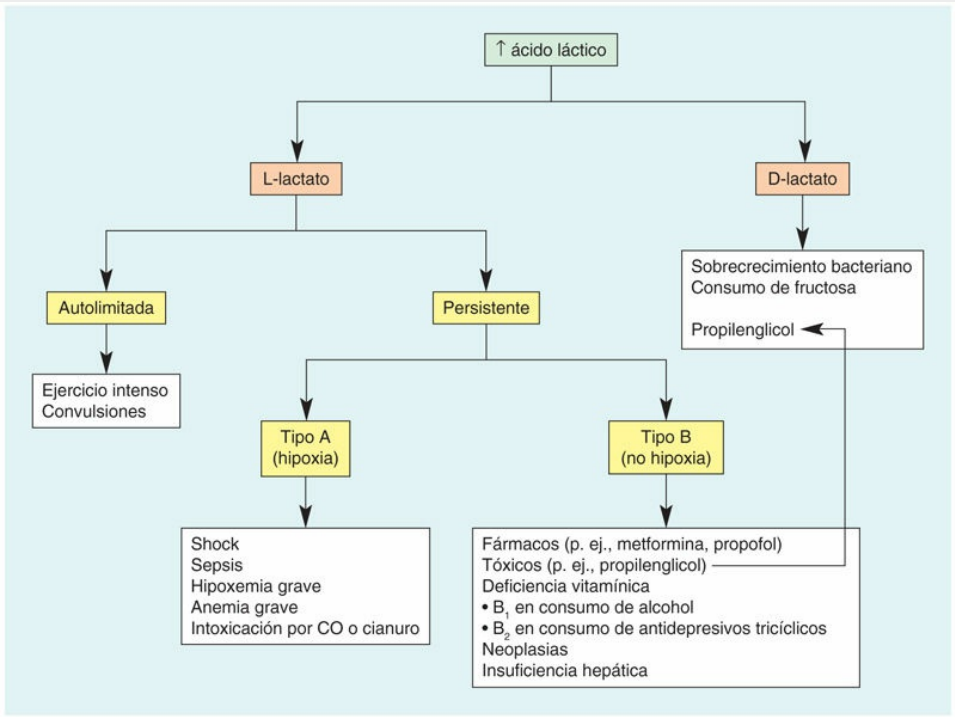


FIGURA 69-6 Tipos de acidosis láctica.

Disminución primaria de la concentración de bicarbonato

Puede deberse a dos mecanismos:

1. **Pérdida de bicarbonato.** Tiene lugar de forma característica en la diarrea y en la aspiración de contenido intestinal, ya que las secreciones digestivas por debajo del píloro son alcalinas.
2. **Incapacidad de generación de bicarbonato fresco.** Aparece en la

insuficiencia renal global y en las acidosis tubulares (incluido el hipoaldosteronismo), en las que se altera la capacidad de los túbulos para eliminar protones (v. cap. 48).

Consecuencias y manifestaciones

Los procesos desencadenantes de acidosis metabólica llevan directa o indirectamente a una disminución de la concentración plasmática de bicarbonato; por este motivo, se ponen en marcha sistemas de compensación que intentan evitar las consecuencias nocivas. Si la compensación es inadecuada, aparecen manifestaciones derivadas de la acidemia que se expresan clínicamente.

Sistemas de compensación

En las acidosis metabólicas desciende de forma primaria la concentración de bicarbonato, por lo que se estimula rápidamente la ventilación pulmonar, que elimina anhídrido carbónico. La consecuencia inmediata es que tiende a normalizarse la concentración de hidrogeniones. De forma más lenta, la acidosis incrementa los mecanismos de eliminación renal de ácido (siempre que el riñón no sea el órgano primitivamente lesionado). Así pues, de forma específica: *a)* disminuye la reabsorción proximal de fosfato, aumentando su llegada a la región distal; *b)* aumenta la generación de glutamina y, por lo tanto, la amoniogénesis, y *c)* estimula el sistema renina-angiotensina-aldosterona, forzando la excreción de protones.

Manifestaciones clínicas

En las acidosis metabólicas, la expresión clínica depende de dos factores: los mecanismos de compensación (p. ej., respiración de Kussmaul) y las acciones directas de la acidemia. Las manifestaciones afectan a múltiples sistemas biológicos.

Aparato respiratorio.

El dato más característico es la hiperventilación, que deriva de la compensación respiratoria a la acidosis. La respuesta del centro respiratorio es un patrón bradipneico y batipneico (respiración de Kussmaul; v. cap. 18). Asimismo, la acidemia ejerce un efecto vasoconstrictor sobre la circulación pulmonar, lo que eleva la presión en la arteria pulmonar.

Aparato circulatorio.

La acidemia actúa tanto sobre el músculo cardíaco (disminuyendo la contractilidad) como sobre el sistema de excitoconducción (promoviendo el desarrollo de arritmias). Los efectos sobre los vasos de la circulación general son opuestos a los de la circulación pulmonar, apareciendo dilatación arteriolar y venoconstricción. Aunque estos fenómenos inducen la liberación de catecolaminas, la acidemia disminuye la respuesta a estas hormonas. La

consecuencia global es la aparición de insuficiencia circulatoria.

Sistema nervioso.

La alteración metabólica neuronal y la alteración de la regulación del volumen generan confusión mental, estupor progresivo y coma.

Tejido óseo.

En las acidosis crónicas aparece desmineralización debido a que sus tampones son utilizados para compensar la acidosis crónica.

Sistema hematopoyético.

La acidosis provoca una leucocitosis con neutrofilia y desviación izquierda.

Metabolismo.

La acidosis interviene en múltiples alteraciones metabólicas. Así, de forma general, ocasiona hiperpotasemia al alterar la distribución entre los espacios intra- y extracelulares (v. cap. 68).

Se debe matizar este punto, ya que algunas causas de acidosis metabólicas se asocian al fenómeno contrario (hipopotasemia) debido a la pérdida de potasio por las heces (diarrea) o el túbulo renal (acidosis tubulares de tipos I y II).

Por otro lado, la acidemia altera el metabolismo de los glúcidos al inhibir la captación de glucosa y la glucólisis anaerobia. Además, el hígado en condiciones de acidemia pasa de ser consumidor de lactato a productor de este metabolito.

Por este motivo, no es infrecuente que algunas formas de acidosis metabólica (p. ej., cetoacidosis diabética) se compliquen con el desarrollo de acidosis láctica.

Asimismo, la acidemia incrementa el catabolismo proteico, fenómeno atribuible al consumo de glutamina por las células de los túbulos renales para sintetizar el amonio necesario para la eliminación de hidrogeniones.

Finalmente, la acidosis facilita la liberación de oxígeno en los tejidos por desplazar la curva de disociación de la oxihemoglobina hacia la derecha (v. cap. 19).

Caracterización bioquímica (fig. 69-7)

El perfil bioquímico de las acidosis metabólicas deriva lógicamente de las alteraciones descritas: el descenso de la concentración de bicarbonato, el descenso proporcional de la $PaCO_2$ con un pH que es normal si el trastorno está compensado y bajo cuando se descompensa.

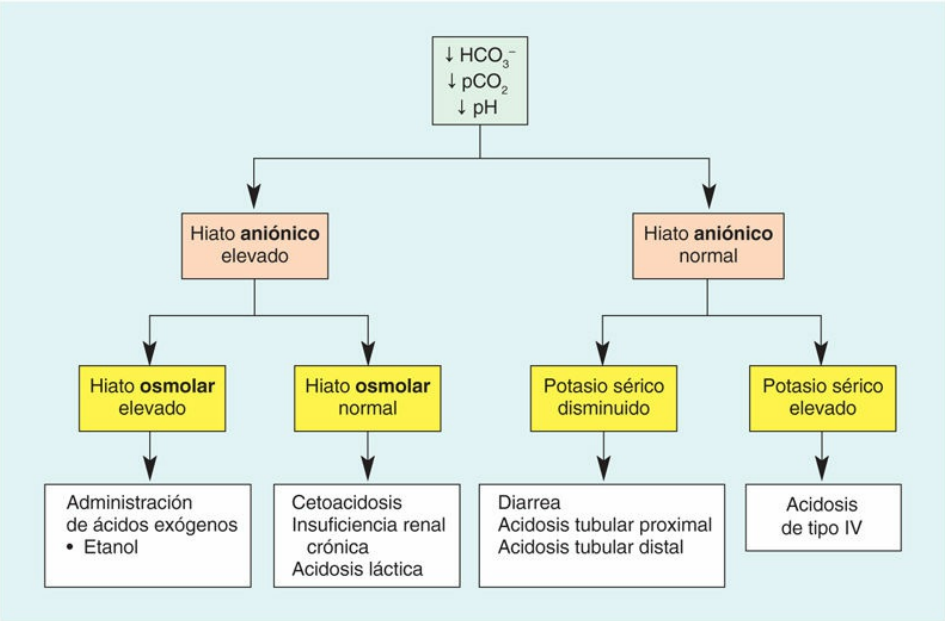


FIGURA 69-7 Caracterización de una acidosis metabólica.

La medida del hiato aniónico permite realizar una orientación inicial del trastorno responsable, en la que se distinguen dos tipos fundamentales:

1. **Acidosis metabólica con hiato aniónico aumentado (o normoclorémica).** Son todas aquellas en las que los ácidos acumulados no poseen cloro en su molécula. Las principales causas de este grupo son las cetoacidosis, la insuficiencia renal crónica, las acidosis lácticas y el aporte de ácidos exógenos. Una regla mnemotécnica sencilla para recordarlas es CULT (cetoacidosis, uremia, láctico, tóxicos). Además de las claves bioquímicas mencionadas (aumento de cuerpos cetónicos, elevación de creatinina, incremento de la concentración plasmática de ácido láctico), la detección de un hiato osmolar elevado (v. cap. 68) sugiere la presencia de ácidos exógenos (etilenglicol, metanol, paraldehído).
2. **Acidosis metabólica con hiato aniónico normal (o hiperclorémica).** Las causas más frecuentes pueden recordarse con la regla mnemotécnica ACATAD (*a*nhidrasa *c*arbónica [inhibidores], *a*cidosis *t*ubulares, *a*ldosterona [inhibidores] y *d*iarrea). Fundamentalmente corresponden a las pérdidas digestivas de bicarbonato o a la lesión selectiva de la capacidad acidificante de los túbulos renales (acidosis tubulares). La medida de la concentración sérica de potasio ayuda en la diferenciación de los trastornos más frecuentes.

Acidosis respiratoria

Es un síndrome que se caracteriza por la acumulación neta de ácidos volátiles (CO_2).

Mecanismos y causas

El concepto de «acidosis respiratoria» es, en la práctica, sinónimo de «hipoventilación» y, por lo tanto, sus causas son las indicadas en el capítulo 19.

Consecuencias y manifestaciones

La acumulación inicial de anhídrido carbónico lleva a la acumulación de ácidos volátiles y, por lo tanto, da lugar a un aumento en la concentración de hidrogeniones. Si el proceso se establece de forma aguda, como la generación de bicarbonato fresco no es inmediata, desciende bruscamente el pH. Si la hipoventilación se mantiene, se estimulan los mecanismos responsables de la eliminación de ácido indicados previamente y aumenta la concentración de bicarbonato plasmático.

Las *manifestaciones clínicas* son similares a las de las acidosis metabólicas, exceptuando, lógicamente, las derivadas de la compensación pulmonar. La *caracterización bioquímica* demuestra, además de una elevación de la $PaCO_2$ (trastorno primario), un aumento variable de la concentración de bicarbonato (escaso en la forma aguda, mayor en la forma crónica) y un descenso más o menos acusado del pH.

Alcalosis metabólica

Es un síndrome que se caracteriza por la ganancia de álcalis o pérdida neta de ácidos fijos.

Mecanismos y causas

En general, la sobrecarga de álcalis orgánicos se elimina fácilmente por el riñón; por lo tanto, para que se acumulen, es preciso que exista alguna alteración renal que la impida. Estos factores con frecuencia son de cuatro tipos: *a)* la *depleción de volumen,* que da lugar, por un lado, a la retención de sodio (asociado, entre otros iones, a bicarbonato en el túbulo proximal) y, por otro, a la secreción de renina; *b)* la *secreción de aldosterona,* que estimula la generación de protones hacia la luz tubular y, por lo tanto, de bicarbonato hacia el plasma, además de favorecer la hipopotasemia; *c)* la *depleción de cloro* circulante, de tal forma que se filtra en el glomérulo menos cloro y, al producirse la reabsorción de sodio, la electronegatividad de la luz tubular promueve la salida de protones a la luz y de bicarbonato hacia el plasma, y *d)* la *hipopotasemia,* que, como hemos indicado en el capítulo 68, lleva al intercambio de potasio intracelular con protones extracelulares.

Estos procesos habitualmente se combinan en un mismo paciente (fig. 69-8), con lo que se puede clasificar a las alcalosis metabólicas en dos grupos:

1. **Alcalosis «sensibles» al cloro (o asociadas a hipovolemia).** Las formas más habituales son las producidas por vómitos excesivos y por abuso de diuréticos (de asa o tiacidas). En ambas circunstancias

coexisten estos procesos: la depleción de volumen (digestiva o renal), la pérdida de cloro, la secreción de aldosterona (al activarse por la hipovolemia el eje renina-angiotensina-aldosterona) y la hipopotasemia (por aumento de aporte distal de sodio en el uso de diuréticos, debido al hiperaldosteronismo secundario en ambos casos). En estos casos, al corregir la hipovolemia con soluciones que aporten cloro (p. ej., suero salino normal) se invierten los procesos.

2. **Alcalosis «resistentes» al cloro (o asociadas a normo- o hipervolemia).** Las formas más características son las debidas al hipermineralocorticismo (v. cap. 59) aislado (p. ej., hiperaldosteronismo primario) o asociado (p. ej., síndrome de Cushing). En esta situación, el exceso de mineralocorticoides fuerza la eliminación de protones y potasio hacia la luz tubular, generándose bicarbonato hacia la sangre e hipopotasemia.

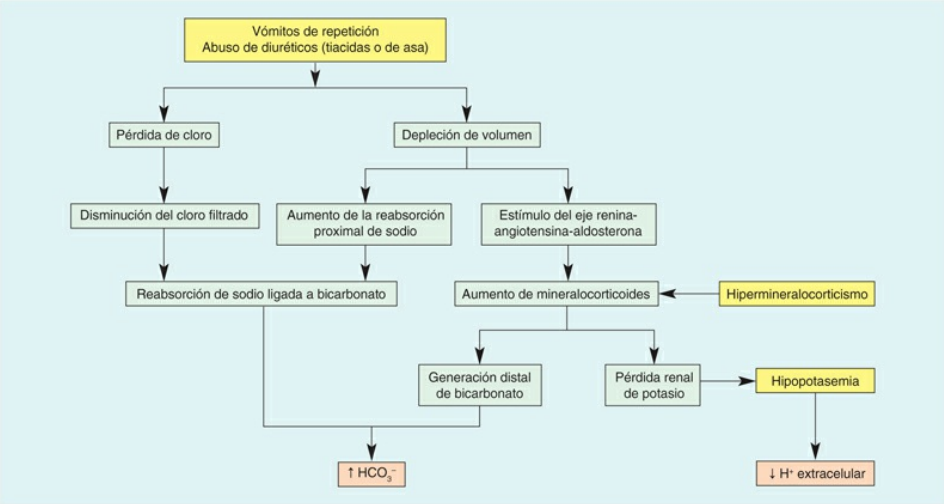


FIGURA 69-8 Mecanismos y causas de las alcalosis metabólicas.

Consecuencias y manifestaciones

Los procesos desencadenantes de alcalosis metabólica llevan directa o indirectamente a un aumento de la concentración plasmática de bicarbonato. Por ello, se ponen en marcha sistemas de compensación que intentan evitar las consecuencias nocivas. Si la compensación es inadecuada, aparecen manifestaciones derivadas de la alcalemia que se expresan clínicamente.

Sistemas de compensación

Las alcalosis metabólicas son difíciles de compensar por dos razones. Por un lado, la *compensación pulmonar* inmediata por efecto sobre el centro respiratorio se traduciría en una hipoventilación, con el objeto de retener ácidos volátiles y normalizar el pH. Sin embargo, como la hipoventilación también ocasiona hipoxemia, este estímulo evita la hipoventilación final. Por

otro lado, como hemos indicado en párrafos previos, la limitación de los mecanismos renales de eliminación de bicarbonato es precisa para que se establezca la alcalosis, de tal forma que su posibilidad de compensación es muy limitada.

Manifestaciones clínicas

En las alcalosis metabólicas, la expresión clínica depende principalmente de las acciones directas de la alcalemia. Las manifestaciones también afectan a múltiples sistemas biológicos.

Aparato respiratorio.

El dato más característico es la hipoventilación que, en general, es difícil de apreciar clínicamente en el paciente con un aparato respiratorio normal. No obstante, si existe un compromiso previo, puede ocasionar insuficiencia respiratoria.

Aparato circulatorio.

Aunque la alcalosis tiene un débil efecto inótropo positivo, las principales consecuencias son la aparición de arritmias. Los efectos sobre los vasos son los opuestos a los de la acidemia, es decir, vasoconstricción arteriolar.

Sistema nervioso.

Las manifestaciones neurológicas derivan de tres mecanismos: *a)* la vasoconstricción arterial, que disminuye el aporte de sangre; *b)* la desviación de la curva de disociación de la oxihemoglobina hacia la izquierda, y *c)* el aumento de la excitabilidad neuronal inducido directamente por la alcalosis y por su repercusión sobre el calcio iónico (v. cap. 62). Las manifestaciones son inespecíficas en forma de alteraciones del nivel de conciencia (estupor), contenido de la conciencia (delirio), aparición de convulsiones y crisis de tetania.

Metabolismo.

Son dignas de mención dos consecuencias metabólicas: la hipopotasemia y el estímulo de la glucólisis anaerobia. La hipopotasemia es atribuible a que penetran iones potasio en las células en intercambio con hidrogeniones y a que, al aumentar la concentración de potasio en el interior de las células tubulares, es estimulada la excreción renal del ion. De forma inversa a lo que sucedía en la acidemia, en esta situación se activa la fosfofructocinasa y, por lo tanto, tiene lugar un aumento de la producción de piruvato y lactato.

Caracterización bioquímica

El perfil bioquímico de las alcalosis metabólicas deriva lógicamente de las alteraciones descritas: aumento de la concentración de bicarbonato, aumento proporcional de la $PaCO_2$ con pH normal si el trastorno está compensado y aumento elevado cuando se descompensa.

La medida de *cloro urinario* ayuda en la distinción entre las formas sensibles al cloro (en las que la concentración de este anión es baja) y las formas resistentes al cloruro (en las que se encontrará elevada).

Alcalosis respiratoria

Es un síndrome que se caracteriza por la pérdida excesiva de ácidos volátiles (CO_2) por el aparato respiratorio.

Mecanismos y causas

La disminución de la $PaCO_2$ es la alteración primaria de este trastorno debido a una hiperventilación alveolar. Esta hiperventilación puede deberse a estímulos sobre el centro respiratorio procedentes de la corteza (ansiedad), locales (p. ej., tumores), situaciones de hipoxemia (p. ej., embolismo pulmonar), factores hormonales (p. ej., gestágenos en el embarazo) o fármacos (p. ej., salicilatos en el adulto).

Consecuencias y manifestaciones

El descenso de la concentración de ácidos volátiles condiciona una elevación del pH que no puede ser compensada por el pulmón (responsable del trastorno). Como la compensación renal (incremento de la pérdida de bicarbonato) es un fenómeno lento, pueden distinguirse dos formas: aguda (hasta que se produce la compensación renal) y crónica (cuando esta se ha producido). Los mecanismos responsables de la pérdida de bicarbonato son los mismos que dan lugar a acidosis metabólica.

Las *manifestaciones clínicas* son similares a las de las alcalosis metabólicas, aunque es más evidente la vasoconstricción y menos frecuente la hipopotasemia. La *caracterización bioquímica* demuestra, además de un descenso de la $PaCO_2$ (trastorno primario), un descenso variable de la concentración de bicarbonato (escaso en la forma aguda, mayor en la forma crónica) y una elevación más o menos acusada del pH.

Autoevaluación

Preguntas

1. Con respecto al equilibrio ácido-base es falso que:
    a) Se considera que una solución es neutra cuando su pH es igual a 7, ácida cuando es menor y básica cuando es mayor
    b) En condiciones normales el pH fisiológico es neutro
    c) Los ácidos volátiles se generan diariamente en una cantidad de 15-20.000 mol y derivan de la producción metabólica de anhídrido carbónico (CO_2)
    d) En una dieta vegetariana estricta no existe un aporte

sustancial de ácidos fijos
e) Las pérdidas derivadas del tubo digestivo pueden ocasionar acidosis o alcalosis dependiendo de la región responsable

2. Para evaluar la capacidad de tamponar un exceso (o déficit) de protones es muy útil:
   a) *Anion gap*
   b) *Osmolal gap*
   c) Exceso de bases
   d) Presión venosa de CO_2
   e) Ninguno de los anteriores
3. Un paciente que presenta un pH plasmático de 7,1 indica que tiene:
   a) Acidemia con acidosis
   b) Acidosis sin acidemia
   c) Alcalemia con acidosis
   d) Alcalemia con alcalosis
   e) Ninguna de las anteriores
4. El cálculo del *anion gap* se realiza restando a la concentración de aniones no medidos la de cationes no medidos. ¿Cuál de los siguientes es un catión no medido?
   a) Fosfato
   b) γ -globulinas
   c) Albúmina
   d) Sulfato
   e) Lactato
5. En una acidosis metabólica pura con *anion gap* elevado, el cociente δ es aproximadamente:
   a) 0,1
   b) 0,5
   c) 1
   d) 5
   e) 10
6. Un paciente con acidosis metabólica presenta un *anion gap* elevado y un aumento del *osmolar gap*. En orina aparecen cristales de oxalato. Sospechará:
   a) Intoxicación por etilenglicol
   b) Acidosis tubular renal
   c) Cetoacidosis
   d) Uremia
   e) Ninguna de las anteriores
7. El consumo de metformina se asocia ocasionalmente a:
   a) Acidosis láctica autolimitada
   b) Acidosis láctica de tipo A
   c) Acidosis láctica de tipo B
   d) Ninguna de las anteriores
   e) Cualquiera de las anteriores

8. La respiración de Kussmaul es característica de:
    a) Acidosis metabólica
    b) Acidosis respiratoria aguda
    c) Acidosis respiratoria crónica
    d) Alcalosis metabólica
    e) Alcalosis respiratoria
9. Es un mecanismo implicado en la aparición de alcalosis metabólica:
    a) La depleción de volumen
    b) El aumento de mineralocorticoides
    c) La depleción de cloro
    d) La hipopotasemia
    e) Todos los anteriores
10. El descenso de la pCO_2, el descenso marcado de la concentración de bicarbonato y un pH normal caracterizan a:
    a) Acidosis metabólica
    b) Acidosis respiratoria
    c) Alcalosis metabólica
    d) Alcalosis respiratoria
    e) Ninguna de las anteriores

Respuestas

1. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: teniendo en cuenta la concentración normal de protones (0,00000004 mol/L), el pH fisiológico es 7,4, es decir, alcalino.

2. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: la eficacia del sistema tampón HCO_3^-/CO_2 depende de la perfusión de varios órganos principales, el músculo esquelético y el sistema nervioso central (v. fig. e69-1). En condiciones normales, el flujo sanguíneo promueve el mantenimiento de una baja presión parcial de CO_2, por lo que, si existe acumulación de protones, son tamponados por HCO_3^- evitando su interacción con proteínas y, por lo tanto, limitando su toxicidad. Por el contrario, si existe una contracción de volumen y/o una limitación de la perfusión tisular, aumenta la concentración de pCO_2 en los capilares y el exceso de H^+ interacciona con las proteínas. La presión venosa de CO_2 indica la capacidad de tamponamiento en un paciente con acidosis, siempre que la $paCO_2$ sea normal.

3. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: los valores normales de pH oscilan entre 7,35 y 7,45, denominándose acidemia a la detección de un pH inferior a 7,35 y alcalemia a la presencia de pH superior a 7,45.

4. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: en la persona sana existe una diferencia fisiológica entre la concentración de sodio y la suma de las concentraciones de cloro y bicarbonato, a la que se denomina hiato aniónico o *anion gap*. Todos los mencionados son aniones, excepto las γ-globulinas.

5. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: en las diferentes formas de acidosis metabólica pura, la variación del hiato aniónico se corresponde con una modificación en el sentido contrario de la concentración de bicarbonato. Por ello, la diferencia entre el *anion gap* y el valor normal (12) debe ser idéntica a la diferencia entre el valor normal de bicarbonato (25) y el bicarbonato medido. De esta forma, el cociente entre estas diferencias (Δ) es aproximadamente igual a 1 en los trastornos puros.

6. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: en las acidosis metabólicas con hiato aniónico aumentado se acumulan ácidos que no poseen cloro en su molécula. En este contexto, la detección de un hiato osmolar elevado sugiere la presencia de ácidos exógenos (p. ej., etilenglicol, metanol). La intoxicación por etilenglicol debe sospecharse en pacientes con clínica de embriaguez, pero que no «huelen a alcohol». Un dato que ayuda en su sospecha es la presencia de abundantes cristales de oxalato en la orina.

7. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: la acidosis láctica es un síndrome producido por la acumulación de ácido láctico por encima de 4 mEq/L. Existen tres tipos fundamentales de acidosis láctica: las formas autolimitadas, la acidosis láctica de tipo A, en presencia de hipoxia tisular evidente, y la forma B, en ausencia de hipoxia evidente. La acidosis láctica de tipo B se asocia a la ingesta de fármacos (p. ej., biguanidas), a neoplasias o a la insuficiencia hepatocelular (al disminuir el consumo de lactato).

8. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: en las acidosis metabólicas desciende de forma primaria la concentración de bicarbonato, por lo que se estimula rápidamente la ventilación pulmonar, que elimina anhídrido carbónico (respiración de Kussmaul).

9. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: en general, la sobrecarga de álcalis orgánicos se elimina fácilmente por el riñón; por lo tanto, para que se acumulen, es preciso que exista alguna alteración renal que la impida. Estos factores son de cuatro tipos: 1) la depleción de volumen que da lugar, por un lado, a la retención de sodio (asociado, entre otros iones, a bicarbonato en el túbulo proximal) y, por otro, a la secreción de renina; 2) la secreción de aldosterona, que estimula la generación de protones hacia la luz tubular y, por lo tanto, de bicarbonato hacia el plasma, además de favorecer la hipopotasemia; 3) la depleción de cloro circulante, de tal forma que se filtra en el glomérulo menos cloro y, al producirse la reabsorción de sodio, la electronegatividad de la luz tubular promueve la salida de protones a la luz y de bicarbonato hacia el plasma, y 4) la hipopotasemia, que lleva al intercambio de potasio intracelular con protones extracelulares.

10. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: la caracterización bioquímica de la alcalosis respiratoria demuestra, además de un descenso de la $PaCO_2$ (trastorno primario), un descenso variable de la concentración de bicarbonato (escaso en la forma aguda, mayor en la forma crónica) y una elevación más o menos acusada del pH.

CAPÍTULO 70

Fisiopatología general de la nutrición

La nutrición es una ciencia que incluye múltiples aspectos diferentes: económicos, sociales, culturales, fisiológicos y médicos. En este capítulo, lógicamente, solo se revisarán los aspectos fisiológicos y fisiopatológicos de la nutrición. En los capítulos anteriores nos hemos ocupado de los aspectos específicos del metabolismo (absorción, digestión, metabolismo y excreción) de los principales principios inmediatos (glúcidos, lípidos o proteínas), de los oligoelementos y de algunas vitaminas, por lo que solo serán mencionados de forma marginal. Específicamente centraremos este capítulo en dos síndromes principales de las alteraciones nutricionales (desnutrición y obesidad) y dedicaremos un apartado final a las alteraciones de las vitaminas que no han sido contempladas en otros capítulos.

Recuerdo fisiológico de la nutrición

Antes de recordar los aspectos fisiológicos básicos de la nutrición, es preciso definir varios conceptos que, a menudo, son utilizados de forma equívoca. Así, se denomina *dieta* al conjunto de agua y alimentos que una persona ingiere al cabo del día. Por otro lado, los *alimentos* son aquellos productos (sólidos o líquidos) que poseen características sensoriales capaces de excitar el apetito. Los alimentos contienen, además de nutrientes, otras sustancias sin valor nutricional. Los *nutrientes,* constituyentes básicos de los alimentos, son las sustancias capaces de ser utilizadas por el organismo para desempeñar funciones biológicas. En el resto del capítulo nos centraremos principalmente en el estudio de los nutrientes.

Tipos de nutrientes

Los nutrientes pueden clasificarse atendiendo a múltiples criterios. Los dos más utilizados son la función que desempeñan y el contenido calórico.

La *clasificación funcional* de los nutrientes permite distinguir tres tipos: *energéticos* (lípidos, glúcidos y proteínas), *plásticos* (proteínas y oligoelementos) y *reguladores* (oligoelementos y vitaminas). Por otro lado, de acuerdo con su *contenido calórico,* los glúcidos, los lípidos y las proteínas poseen valor calórico, mientras que los oligoelementos, las vitaminas y el agua no (fig. 70-1).

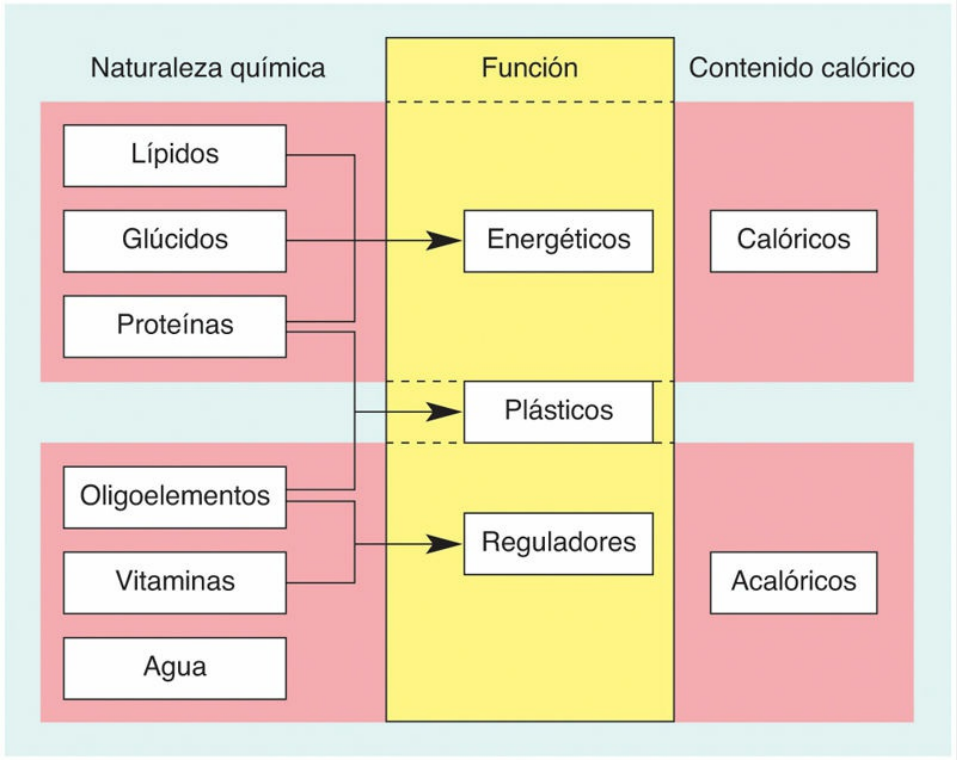


FIGURA 70-1 Tipos de nutrientes.

Requerimientos nutricionales

La dieta debe aportar más de 60 nutrientes y cumplir unos requerimientos tanto cuantitativos como cualitativos. Además de estos requerimientos energéticos básicos, es preciso considerar que, en circunstancias que ocasionan estrés (v. cap. 11), se modifican las necesidades.

Aspectos cuantitativos

El cálculo de los requerimientos energéticos diarios puede realizarse conociendo tres tipos de datos: el *gasto energético basal* (GEB), el *factor de actividad* (FA) y el *factor de estrés* (FE), según la fórmula indicada en la figura 70-2. Como puede observarse en la fórmula, en el gasto energético basal influyen la edad, el peso y la talla. La forma de expresar los requerimientos energéticos es doble: kilocalorías (kcal: calorías «grandes») o kilojulios (kJ). La relación entre ambas magnitudes es 1 kcal = 4,18 kJ.

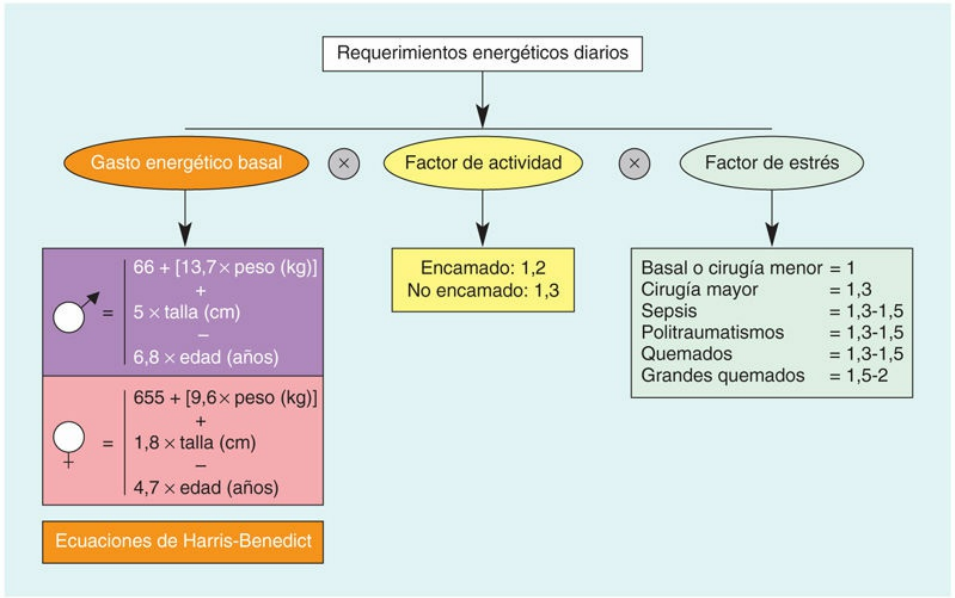


FIGURA 70-2 Cálculo de los requerimientos energéticos.

En condiciones normales, las necesidades calóricas son de 25-35 kcal/kg/día, siendo aportadas por los tres principios inmediatos: glúcidos, lípidos y proteínas. En general, se asume que cada gramo de glúcido o proteína aporta 4 kcal, mientras que cada gramo de lípido aporta 9 kcal.

Aspectos cualitativos

Aunque, de forma simple, el aporte energético global es el aspecto más importante, otras consideraciones hacen que el aporte de los diferentes tipos de nutrientes tenga trascendencia.

Así, el aporte de *glúcidos* debe constituir entre un 50 y un 60% del total del aporte calórico. Aunque otros nutrientes (proteínas, glicerol de los triacilglicéridos) pueden ser utilizados para la síntesis de glucosa, el aporte glucídico evita el consumo de proteínas. Además, los glúcidos complejos son la base de la fibra, cuyas funciones han sido detalladas en el capítulo 38.

Por otro lado, la mayor parte de los *lípidos* pueden ser sintetizados por el ser humano. Sin embargo, su aporte dietético debe constituir el 20-30% de la dieta. Las tres razones principales de esta recomendación son: *a)* la necesidad de ácidos grasos esenciales (linoleico y linolénico); *b)* su efecto enlentecedor del vaciamiento gástrico, que contribuye a despertar la sensación de saciedad, y *c)* su papel alimentario, no nutricional, de hacer las comidas más apetecibles.

Las *proteínas* deben constituir el 15-20% restante de la dieta, con unas necesidades diarias mínimas de 0,8 g/kg/día, que se incrementarán en situaciones de estrés a 2 g/kg/día. De forma más concreta, los requerimientos diarios pueden calcularse midiendo el nitrógeno urinario y aplicando la siguiente fórmula:

$$\text{Requerimiento de proteínas (g/día)} = \text{nitrógeno urinario en 24 h} \times 6,25$$

Las proteínas de la dieta proceden tanto de animales (huevos, leche, carne) como de vegetales (frutas y verduras) y aportan aminoácidos esenciales, precisos para la síntesis proteica. En este sentido, las proteínas animales tienen mayor valor biológico que las vegetales.

Balance de los nutrientes

Los nutrientes siguen el mismo ciclo biológico que el resto de las sustancias químicas ingeridas (v. cap. 5), que incluye los siguientes elementos.

Digestión y absorción

Han sido estudiadas con detalle en los capítulos 37 y 38.

Transporte hemático

La sangre transporta los nutrientes de varias formas: libres (p. ej., glucosa), unidos a proteínas (p. ej., hierro unido a la transferrina) o formando complejos (p. ej., lípidos en las lipoproteínas).

Depósito

En lo que respecta a los principios inmediatos, únicamente existen depósitos de glúcidos y lípidos, ya que los aminoácidos se encuentran formando parte de proteínas estructurales o funcionales. La principal forma de depósito de *glúcidos* es el glucógeno (hepático y muscular). Sin embargo, la mayor reserva calórica tiene lugar en forma de *lípidos* (triacilglicéridos) en el tejido adiposo, ya que existe una relación óptima entre volumen y contenido calórico (v. tabla e70-1).

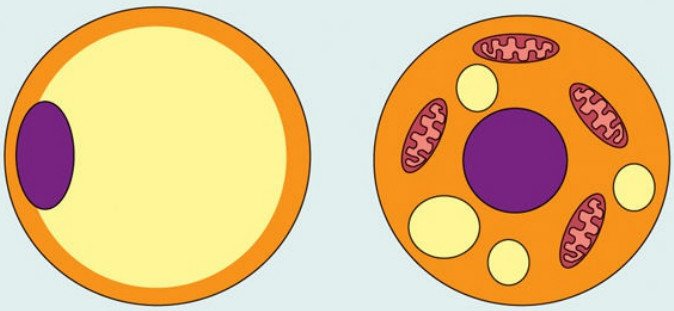
Tabla e70-1

Formas de depósito energético

Tipo	Forma de depósito	Cantidad	
		Gramos	kcal
Triacilglicéridos	Tejido adiposo	15.000	105.000
Proteínas	Músculo	6.000	25.000
Glucógeno	Hígado y músculo	190	760
Glucosa	Líquidos biológicos	25	100

Los datos se refieren a un hombre adulto de 70 kg.

Existen dos tipos principales de tejido adiposo, amarillo y pardo, que se diferencian en su estructura, su distribución corporal y su función (fig. 70-3). Además, existe otro tipo menos abundante denominado grasa beis, distribuida en el tejido adiposo amarillo, pero con función similar a la de la grasa parda. También existen depósitos importantes de vitaminas liposolubles, minerales y oligoelementos en el hígado y en los huesos.



	Grasa amarilla	Grasa parda
Cantidad	Mayor	Menor
Distribución	Tejido celular subcutáneo	Perivascular Perirrenal
Patrones	Subcutáneo Visceral	
Funciones	Reserva energética (TAG) Almohadillado de superficies óseas Termorreguladora (aislamiento) Endocrina (producción de leptina)	Termogénesis

FIGURA 70-3 Tipos principales de tejido graso.

La capacidad de almacenar nutrientes permite al individuo sobrevivir durante los períodos en los que no se dispone de ellos y, además, amortigua los cambios bruscos de la osmolaridad del espacio extracelular al pasar del período de ayuno a la fase posprandial.

Utilización

Los principios inmediatos liberan la energía potencial que contienen en el

curso de su catabolismo. En líneas generales, recordemos que la acetil-CoA ocupa un lugar clave y central, ya que es el producto final de la degradación de los tres tipos de principios inmediatos. A través del ciclo de Krebs, transporte electrónico y fosforilación oxidativa, este «embudo metabólico» da lugar a la formación de energía que se acumula como trifosfato de adenosina (ATP).

Como hemos indicado en el bloque anterior, las hormonas desempeñan un papel importante en la regulación de la utilización de los nutrientes.

Eliminación

En condiciones normales, los nutrientes no son eliminados directamente, siendo degradados a compuestos eliminables. Así, los glúcidos y los lípidos son degradados hasta anhídrido carbónico y agua, que están desprovistos de valor energético. El producto terminal del catabolismo proteico en humanos es la urea, sintetizada en el hígado y eliminada por la orina.

Control del equilibrio nutricional

El equilibrio nutricional requiere que el ingreso de nutrientes sea equivalente a la suma del consumo y la eliminación. De esta forma, se evitarán tanto el agotamiento de los depósitos, cuya consecuencia altera la estructura y la función de los órganos, como su excesiva acumulación. En este apartado únicamente consideraremos el balance energético global, que depende de la ingesta de nutrientes y de su empleo.

El control del equilibrio nutricional sigue los principios básicos de múltiples sistemas regulados: unos *centros nerviosos*, *sistemas aferentes*, que informan de diversos aspectos, y *sistemas eferentes*, que modifican el control energético (fig. 70-4).

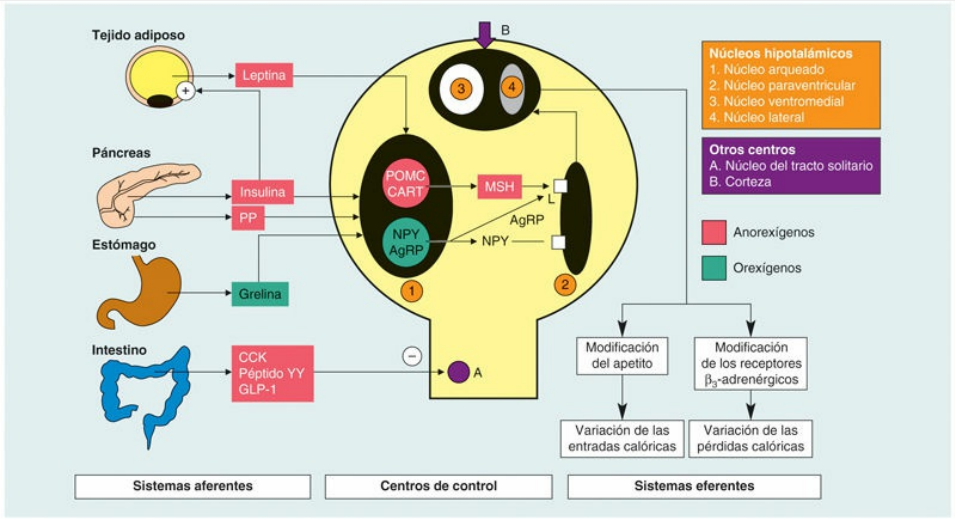


FIGURA 70-4 Control del equilibrio nutricional.

Centros del sistema nervioso central

Las principales estructuras neurológicas relacionadas con el control del equilibrio energético se localizan en el hipotálamo y son: *a)* el *núcleo arqueado,* en la base del hipotálamo sobre el que actúan la mayor parte de las hormonas circulantes, que posee dos grupos neuronales, un grupo que expresa sustancias orexígenas, como el neuropéptido Y (NPY) y el péptido relacionado con el agutí (AgRP), y otro que expresa sustancias anorexígenas, como proopiomelanocortina (POMC) y CART *(cocaine-amphetamine regulated transcript); b)* el *núcleo paraventricular,* que recibe las modificaciones de péptidos producidas en el núcleo arqueado y el núcleo del tracto solitario; *c)* el *hipotálamo ventromedial* («centro de la saciedad»), cuya destrucción lleva a un aumento del apetito, y *d)* el *hipotálamo lateral* («centro del hambre»), cuya destrucción ocasiona anorexia.

Existen conexiones importantes sobre estos centros procedentes del tronco del encéfalo (que aporta información del tubo digestivo) y de estructuras superiores corticales.

Sistemas aferentes

Los sistemas de información al sistema nervioso central son de varios tipos: humorales (hormonas), nerviosos, o ambos sistemas. Además, proceden de varios lugares: tejido adiposo, aparato digestivo, sistema endocrino y otras estructuras neurológicas.

El factor más importante producido por el *tejido adiposo* es la *leptina,* una molécula sintetizada por los adipocitos. La producción de leptina depende directamente de los depósitos de grasa y es estimulada por la insulina, los glucocorticoides y el factor de necrosis tumoral α (TNF-α). La leptina actúa sobre receptores específicos, relacionados estructural y funcionalmente con los receptores de citocinas (p. ej., transcriben las señales a través del sistema *Jak2-Stat3*). En el núcleo arqueado, la leptina disminuye la producción de péptidos orexígenos y aumenta la de los anorexígenos.

Existen múltiples factores reguladores del apetito procedentes del *aparato digestivo*. Además del resto de las acciones descritas para esta molécula (v. caps. 35 y 44), la *colecistocinina* es un potente inhibidor del apetito. Por otro lado, además de su efecto modulador de la liberación de hormona del crecimiento (GH), la *grelina,* producida por el estómago y el duodeno, incrementa el apetito de forma evidente. Finalmente, varios péptidos intestinales, como el *polipéptido pancreático* (PP), el *péptido tirosina tirosina (YY)* y el *péptido 1 análogo al glucagón* (GLP-1; v. cap. 63), son factores anorexígenos.

Entre las *hormonas* capaces de modular este sistema, debemos destacar el

papel estimulante del apetito de la GH y la acción inhibidora de la insulina y de la MSH. La insulina ejerce una doble acción: indirecta, al aumentar la síntesis de leptina, y directa sobre los dos grupos neuronales del núcleo arqueado. La MSH actúa de forma directa induciendo anorexia al interaccionar con sus receptores de tipo 4, localizados en el núcleo paraventricular.

Finalmente, algunos *neurotransmisores* (además de los mencionados) son capaces de modular el apetito. Señalaremos, por su importancia, el papel orexígeno de la *noradrenalina* y el efecto anorexígeno de la *serotonina*.

Sistemas eferentes

La actuación de los centros del sistema nervioso central sobre el control energético se ejerce sobre dos elementos básicos: el apetito y el gasto.

Los *efectos* de los diferentes moduladores *sobre el apetito* ya han sido mencionados en el apartado anterior.

El *gasto energético* se emplea en tres componentes principales: el *metabolismo basal*, la *liberación térmica* y el *ejercicio* y la *actividad física*. Aproximadamente el 70% del gasto energético se utiliza en el *metabolismo basal*, es decir, en el mantenimiento de la temperatura corporal, el gradiente iónico a través de las membranas y las funciones de los principales órganos y sistemas. Un 10% del gasto energético se disipa en forma de *calor*. En este proceso existe un componente constante y otro facultativo, derivado principalmente de la actividad β-adrenérgica. El 20% restante se consume en la *actividad física* y en el *ejercicio*.

Los dos *sistemas efectores* que modulan el gasto energético son el sistema simpático y la liberación de los glucocorticoides. El papel del sistema simpático en este contexto depende principalmente de los receptores β_3, localizados en los dos tipos de tejido adiposo (pardo y amarillo), estimulando la termogénesis (tejido pardo) y la lipólisis (tejido amarillo). Los glucocorticoides desempeñan un papel regulador, estimulando el apetito e inhibiendo al sistema simpático.

Exploración del estado nutricional

La exploración del estado nutricional incluye varios tipos de elementos: anamnesis, exploración física, estudios analíticos y técnicas especiales. Estos datos pueden ser evaluados de forma aislada o combinada (p. ej., la «valoración subjetiva global», que incluye datos de anamnesis y exploración).

Anamnesis

Debe incluir la presencia de enfermedades que puedan alterar el estado de nutrición (p. ej., digestivas, endocrinas, renales), las modificaciones del peso y la variación en la ingesta (cantidad y tipo de nutrientes).

Exploración física

El *índice global* más empleado y de más fácil obtención es el índice de Quetelet (o *índice de masa corporal* [IMC]), que se calcula dividiendo el peso (kg) por el cuadrado de la altura (m). Los resultados de este índice permiten una valoración global del estado corporal (tabla 70-1). Sin embargo, este índice no indica cuál es el componente alterado (graso o muscular) ni la distribución corporal de la alteración del compartimento.

Tabla 70-1

Valoración del índice de masa corporal (IMC)

IMC	Estado de nutrición
< 16	Desnutrición grave
16-16,9	Desnutrición moderada
17-19,9	Desnutrición leve
20-24,9	Normopeso
25-25,9	Sobrepeso
30-39,9	Obesidad moderada-intensa
≥ 40	Obesidad mórbida

El *perímetro de la cintura* y su relación con el *perímetro de la cadera* permiten evaluar el tipo de distribución de la grasa corporal (v. fig. e70-1).

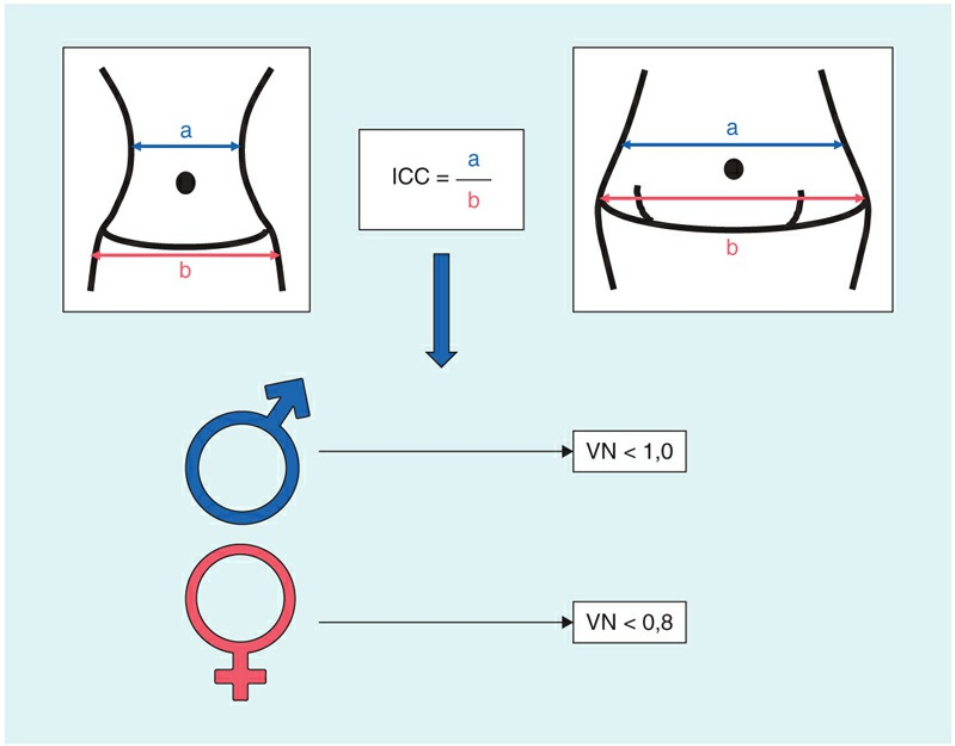


FIGURA E70-1 Índice cintura/cadera.

Otros estudios antropométricos permiten obtener información sobre compartimentos concretos como la *masa grasa* (a través de la medida del pliegue cutáneo tricipital mediante un calibrador específico) o la *masa muscular*, calculada de forma indirecta tras conocer el perímetro en la zona media del brazo y el pliegue tricipital según la expresión:

$$\text{Masa muscular} = \text{perímetro}\,(\text{cm}) - 0{,}314 \times \text{pliegue tricipital}\,(\text{cm})$$

Estudios analíticos

Permiten evaluar de forma global el estado nutricional y los diferentes componentes proteicos. Así, los estudios de inmunidad celular tanto *in vitro* (linfocitos totales) como *in vivo* (pruebas de hipersensibilidad retardada) evalúan de *forma global* la presencia de malnutrición. Además de los datos antropométricos, puede evaluarse la cantidad de *proteína muscular* mediante el índice creatinina-altura dividiendo la creatinina eliminada en orina por la ideal para la estatura del individuo (v. https://www.rccc.eu). La cantidad de *proteína visceral* puede evaluarse midiendo algunas proteínas plasmáticas. Las más utilizadas son la albúmina, la transferrina, la transtiretina (prealbúmina) y la proteína transportadora de retinol. Todas ellas pueden alterarse por motivos no relacionados con la nutrición (insuficiencia hepática,

renal, alteraciones del metabolismo del hierro, endocrinopatías), siendo su vida media diferente, por lo que su utilidad en la malnutrición aguda difiere de su utilidad en la crónica. Así, la albúmina es de vida media larga, siendo útil en la evaluación a largo plazo (2-3 semanas); la transferrina es útil a medio plazo (1 semana), la transtiretina a corto plazo (1-2 días) y la proteína transportadora de retinol de forma aguda (horas).

Estudios específicos

Algunas técnicas especiales, como la impedanciometría (estimación del volumen de diferentes compartimentos), los estudios isotópicos de dilución, la absorción de energía emitida por rayos X (DEXA, *dual-energy X-ray absorptiometry*), o estudios de imagen habituales (tomografía computarizada [TC], resonancia magnética [RM]) pueden aportar información adicional a los datos previos.

Síndromes de alteración nutricional

Los dos trastornos nutricionales que tienen interés fisiopatológico son la desnutrición o malnutrición y la nutrición excesiva.

Desnutrición

Aunque a menudo se emplean como sinónimos, los conceptos de desnutrición y malnutrición son diferentes. La *malnutrición* incluye todas las situaciones en las que la nutrición es anormal (por defecto o exceso) de uno o varios tipos de nutrientes. Sin embargo, la *desnutrición* indica un inadecuado aporte calórico, habitualmente asociado a un escaso aporte proteico.

Aunque la desnutrición suele ser mixta (calórico-proteica), excepcionalmente afecta de modo preferente a uno de estos componentes. Estas formas extremas se observan en el kwashiorkor y en el marasmo infantiles (tabla 70-2).

Tabla 70-2

Formas extremas de desnutrición

	Kwashiorkor	Marasmo
Crecimiento	Muy afectado	Afectado
Pérdida de peso	No	Sí
Edemas	Intensos	Discretos
Hepatomegalia	Sí	No
Hipoalbuminemia	Sí	No

El *kwashiorkor* es la desnutrición proteica sin déficit calórico notable. Etimológicamente significa «desplazado», debido a que aparece en niños que dejan de ser amamantados para ser alimentados exclusivamente con cereales cuando la madre está embarazada de nuevo. Es posible que, además de la desnutrición proteica, intervengan otros factores (p. ej., aflatoxinas). La deficiencia de proteínas ocasiona un *retraso del crecimiento* al estar inhibida la síntesis de somatomedinas. Al ser adecuado en cantidad el aporte calórico, no es preciso consumir el tejido adiposo, por lo que el *peso es normal*. Por otro lado, la deficiencia de aminoácidos disminuye intensamente la albúmina plasmática y, como consecuencia, se desarrollan *edemas*. También se desarrolla *hepatomegalia* con acumulación de triacilglicéridos, ya que la síntesis de estas moléculas es normal, pero no su liberación, al estar alterada la síntesis de apolipoproteínas.

El *marasmo* es el resultado del déficit calórico, sin alteración del aporte proteico. En este caso se altera principalmente el peso, ya que se consumen los depósitos grasos; no obstante, el crecimiento se altera de forma menos

notable, sin aparecer hipoalbuminemia, edemas ni hepatomegalia.

Mecanismos y causas

La desnutrición se clasifica en dos tipos principales teniendo en cuenta que la provisión de nutrientes sea insuficiente o no.

Forma primitiva

En general, la falta de nutrientes va ligada a la pobreza en los países en vías de desarrollo y se hace más evidente en las catástrofes (sequías e inundaciones). También los habitantes de naciones desarrolladas han sufrido malnutrición en períodos de guerras.

Formas secundarias

Las causas responsables pueden referirse a cada una de las fases por las que se pasa desde la oferta de los nutrientes hasta su utilización en los tejidos: ingesta, motilidad del tubo, digestión, absorción y utilización.

- **Alteraciones de la ingesta.** La disminución de la ingesta, ante la posibilidad de ingerir alimentos, puede ser voluntaria (p. ej., huelgas de hambre) o, con más frecuencia, por anorexia.

Se entiende por *anorexia* la falta de apetito o de hambre. Existen algunos matices diferenciales entre apetito y hambre. Así, realmente, el *apetito* es una sensación de deseo de comer más bien placentera por estar asociada a la evocación de experiencias previas sobre el aspecto, el olor y el sabor de los manjares; por su parte, el *hambre* es una sensación menos diferenciada y más desagradable, general y localizada en el abdomen como expresión de contracciones gastrointestinales intermitentes, que indica auténtica y perentoria necesidad de ingerir nutrientes.

No debe confundirse la anorexia con la *saciedad precoz*, en la que la interrupción prematura de la ingesta se produce al estar disminuida la capacidad receptora del estómago (p. ej., compresión por una esplenomegalia o estenosis pilórica). También es diferente la anorexia de la *sitofobia*, en la que el motivo para no ingerir alimentos es el temor a las molestias que el paciente sabe que van a aparecer después de la ingesta (p. ej., en la angina abdominal; v. cap. 39).

La mayor parte de las enfermedades cursan con anorexia: infecciones, inflamaciones (como las colagenosis), neoplasias malignas, insuficiencia de órganos esenciales (respiratoria, cardíaca, hepática, renal), endocrinopatías (p. ej., hipotiroidismo, insuficiencia corticosuprarrenal o hiperparatiroidismo) y enfermedades psiquiátricas (como la depresión y, sobre todo, la «anorexia nerviosa»).

Los mecanismos responsables de la anorexia no son conocidos en su

totalidad, aunque en los procesos inflamatorios y en las neoplasias las sustancias implicadas son varias citocinas (principalmente TNF-α e IL-1).

- **Alteraciones de la motilidad del tubo digestivo** (v. cap. 36).
- **Alteración de la digestión y la absorción** (v. caps. 37 y 38).
- **Alteración de la utilización de los nutrientes.** Aparecen en circunstancias en las que aumentan las pérdidas (p. ej., proteínas en el síndrome nefrótico y glucosa en la diabetes) o cuando aumenta su consumo (p. ej., en la fiebre, el hipertiroidismo, la diabetes, las neoplasias y el «síndrome de respuesta sistémica a la agresión»).

Consecuencias

Las consecuencias de la desnutrición son diferentes dependiendo de su causa. Así, en la malnutrición primaria y en la disminución de la ingesta, el organismo pone en marcha mecanismos de compensación que intentan evitar las consecuencias nocivas. En este apartado nos referiremos a las consecuencias de este tipo de malnutrición y remitimos a los capítulos correspondientes (p. ej., neoplasias, diabetes) para estudiar la fisiopatología de las formas secundarias.

Fase de ayuno inicial (1-7 días)

La situación es semejante a la del ayuno de los períodos interdigestivos. En esta fase, el balance hormonal se caracteriza por hipoinsulinemia, consecuencia de la hipoglucemia, y predominio de las hormonas contrainsulares, sobre todo el glucagón. Rápidamente se consume el glucógeno de reserva y se estimulan la lipólisis, la síntesis de cuerpos cetónicos y la gluconeogénesis, principalmente a expensas de alanina de procedencia muscular. De esta forma, la fuente básica de energía son los ácidos grasos y se provee de glucosa a los tejidos que, como el encefálico, la precisan.

Fase de ayuno prolongado

Además de los fenómenos presentes en la fase anterior, se producen algunas modificaciones peculiares:

- Disminuye la actividad física corporal.
- Se modifica el metabolismo encefálico, empleando como sustrato preferencial los cuerpos cetónicos, lo que permite el «ahorro» de proteínas que desempeñan una importante función estructural.
- Se incrementa notablemente la producción renal de glucosa. El factor desencadenante es el aumento de cuerpos cetónicos, que para ser eliminados por el riñón estimulan la producción tubular de amonio a partir de la glutamina. El esqueleto carbonado de este aminoácido es

utilizado, por lo tanto, para la gluconeogénesis.
- Disminuye el metabolismo basal debido a un descenso de actividad del sistema simpático y a un aumento en la síntesis de la triyodotironina *inversa* (rT_3, *reverse* T_3), que, a diferencia de la tiroxina (T_4) y de la triyodotironina (T_3), no tiene actividad hormonal.
- Disminución de la síntesis de somatomedinas, que evita utilizar nutrientes para crecer.

Fase final

En situación de ayuno muy prolongado, al agotarse los depósitos de grasa, se acelera el consumo de las proteínas de los músculos y de los órganos, con lo que decaen sus funciones. La muerte generalmente acontece por una neumonía establecida en las zonas de atelectasia que se desarrollan por la hipoventilación, a su vez, consecuencia de la insuficiencia de los músculos respiratorios.

Manifestaciones

La desnutrición proteico-calórica se expresa por manifestaciones generales, alteración de los diferentes órganos, así como por modificaciones de varios datos hematológicos y bioquímicos.

Manifestaciones generales

En las personas desnutridas se producen un *adelgazamiento* progresivo, *astenia* y *apatía*, que se interpreta como mecanismo de adaptación, ya que reduce la actividad física. La *sensación de hambre* es atenuada por el aumento de cuerpos cetónicos, que tienen una acción anorexígena. Los desnutridos también refieren *sensación de frío*, lo cual se atribuye a la escasa producción de calor por la disminución del metabolismo basal. En los niños, el crecimiento es insuficiente a consecuencia de la falta de somatomedinas.

Una manifestación característica es el *edema* (el clásico «edema de hambre») que, en principio, se admite que es consecuencia de la reducción de la presión oncótica por la hipoalbuminemia, pero cuya génesis debe de ser más compleja, ya que no hay relación directa entre la reducción de la albúmina y su intensidad.

Los desnutridos están especialmente predispuestos a sufrir *infecciones* debido a la alteración de la inmunidad celular.

Manifestaciones por órganos y aparatos

Las más significativas son las siguientes:

- **Piel y sus anejos.** La deficiencia de proteínas se asocia a atrofia cutánea con pérdida de la elasticidad, alteración del color y trofismo del pelo, así como atrofia ungueal. La curación de las heridas es lenta

y aparecen con facilidad ulceraciones (úlceras por presión) en las zonas en las que la superficie corporal contacta con planos duros.

- **Aparato digestivo.** Teniendo en cuenta el elevado recambio celular en la mucosa digestiva, la desnutrición altera la absorción de los nutrientes. Además, disminuyen las secreciones gástrica y pancreática. La consecuencia es un «círculo vicioso» en el que la desnutrición altera los mecanismos normales de asimilación de los nutrientes.
- **Aparato circulatorio.** Los datos característicos son la bradicardia y la disminución de la presión arterial, en principio atribuibles a la atrofia del miocardio. Sin embargo, hasta fases finales, la actividad funcional del miocardio es suficiente para una situación en la que el metabolismo está disminuido.
- **Riñón.** Como sucede con todos los parénquimas, los riñones se atrofian por la falta de proteínas. Funcionalmente, el defecto más notable es la reducción de la capacidad de concentración de la orina por falta de urea para mantener alta la osmolaridad del intersticio medular. Las consecuencias clínicas de este hecho son la poliuria y la nicturia. Por otro lado, también disminuyen el filtrado glomerular y la eliminación de sodio (incrementada en la primera fase).
- **Aparato locomotor.** Los datos característicos son la atrofia muscular (con pérdida de fuerza) y la osteoporosis, que expresan, respectivamente, el consumo de las proteínas musculares y óseas.
- **Glándulas de secreción interna**. Los dos aspectos más importantes son la disminución de la tiroxina y la de la triyodotironina, así como la aparición de hipogonadismo por disfunción hipotalámica.

Datos hemáticos y bioquímicos

La principal manifestación hematológica de la desnutrición es la *anemia,* en cuya aparición intervienen tres factores: *a)* la disminución de aminoácidos precisos para sintetizar la globina de la hemoglobina; *b)* el descenso en la síntesis de la eritropoyetina, y *c)* la disminución del estímulo de la médula ósea, al estar reducidas las necesidades de oxígeno de los tejidos, por ser bajo el metabolismo.

Los datos bioquímicos más destacables son los siguientes: *a) disminución de las proteínas plasmáticas* marcadoras del estado nutricional; *b) aumento de* ácidos grasos y de *cuerpos cetónicos* en la sangre, y *c) acidosis metabólica* por la acumulación de cuerpos cetónicos.

Obesidad

En general, se denomina obesidad al aumento en la cantidad de grasa corporal que condiciona un aumento del peso.

El simple aumento de peso corporal no es equivalente a obesidad, ya que puede deberse al incremento de líquido (estados edematosos) o músculo (hipertrofia muscular). A pesar de ello y aunque no es la medida ideal, el peso (y su relación con la talla, en el ya descrito IMC) es la magnitud más utilizada. Así, se considera que existe obesidad si el peso real supera al ideal en un 30% o si el IMC es superior a 30 kg/m^2.

Causas

La obesidad es un síndrome en el que confluyen múltiples factores, a menudo interrelacionados (fig. 70-5). Señalaremos los más importantes.

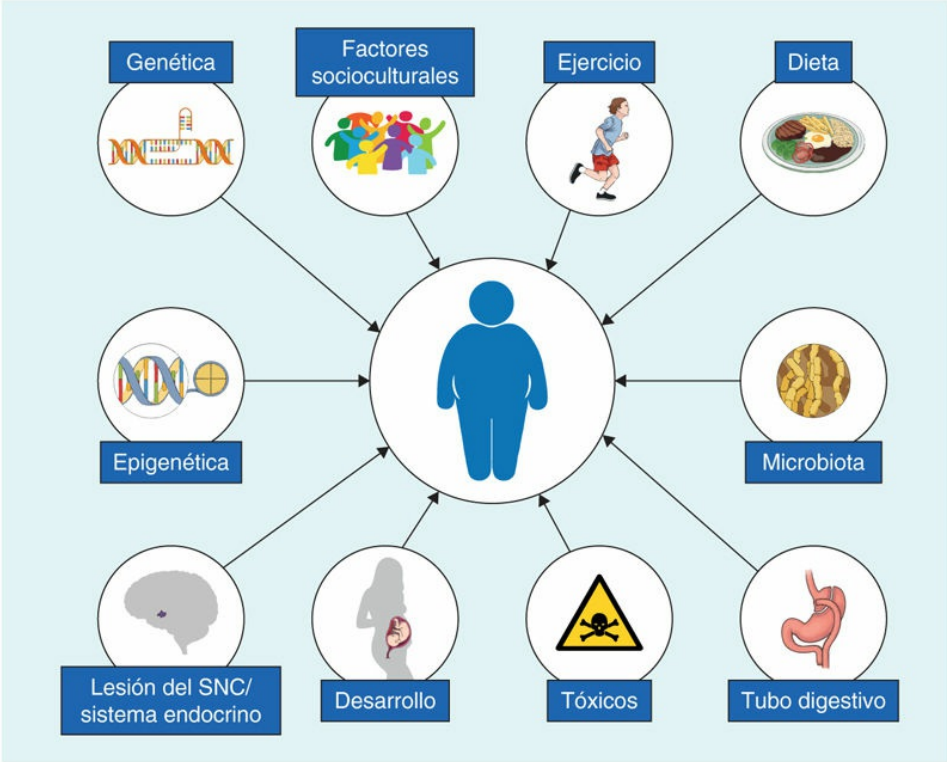


FIGURA 70-5 Patogenia de la obesidad.

Factores genéticos y epigenéticos

Se considera que aproximadamente entre el 25 y el 50% de los casos de obesidad son hereditarios.

Sin embargo, con la excepción de algunos casos de deficiencia de leptina o su receptor o de los receptores MSH4, los trastornos monogénicos son muy poco frecuentes. Sin embargo, los estudios de asociación de genoma completo (GWAS, *genome- wide association studies*) han identificado polimorfismos de las regiones no codificantes de la proteína FTO *(fat mass and obesity associated protein)* asociados con el desarrollo de obesidad.

Por otro lado, se han identificado factores epigenéticos que modulan la expresión génica y se asocian con el desarrollo de obesidad.

En este sentido, uno de los genes recientemente implicados es TRIM28 *(tripartite motif-containing 28),* cuya mutación puede asociarse o no a obesidad dependiendo de factores ambientales (p. ej., temperatura).

Factores adquiridos

Lesiones neurológicas y endocrinas

Las lesiones estructurales del hipotálamo como causa de obesidad son poco frecuentes y sus causas son muy diversas (p. ej., traumatismos, tumores, enfermedades inflamatorias).

Dentro de las lesiones metabólicas destacan el síndrome de Cushing (v. cap. 59), el hipotiroidismo (v. cap. 58) o el hiperinsulinismo (v. cap. 63). En esta última situación, el estímulo de la ingesta depende de la hipoglucemia.

Alteraciones nutricionales del desarrollo

Existen tres períodos críticos en la aparición de obesidad: los 1.000 primeros días (desde la concepción hasta el final del segundo año, alcanzando un IMC máximo en torno a los 7 meses del nacimiento), desde los 4 a los 8 años (con un IMC mínimo en torno a los 6 años) y a partir de la adolescencia. Tanto la malnutrición como la obesidad materna se asocian a obesidad infantil.

Tóxicos

Existen datos que sustentan el papel de algunos tóxicos en la aparición de obesidad.

Los mejor caracterizados son bisfenol A (que estimula los receptores estrogénicos) y los compuestos perfluorados (que actúan a través de los receptores PPAR-γ).

Modificaciones del tubo digestivo

La cirugía bariátrica se asocia a una pérdida de peso superior a lo que cabría esperar por meras razones anatómicas.

El desequilibrio entre hormonas anorexígenas (GLP-1 y péptido YY) y orexígenas (grelina) juega un papel importante en este mecanismo.

Alteración de la microbiota intestinal

Existen datos experimentales y clínicos que sustentan un papel importante en las alteraciones de la microbiota (aumento en la relación *Bacteroidetes*/*Firmicutes*) en la patogenia de la obesidad.

Los mecanismos implicados son múltiples (p. ej., modificando la producción de hormonas intestinales o estimulando la respuesta inflamatoria).

Alteraciones funcionales (dieta, ejercicio, factores socioculturales)

En la mayoría de los casos, el aumento de la ingesta es debido a factores funcionales (p. ej., factores sociales, culturales y psicológicos). Así, por ejemplo, la obesidad es más prevalente en los grupos con menor capacidad económica, al incrementarse el nivel de vida de las comunidades, en el seno de la misma familia o como respuesta a alteraciones psicológicas (depresión, ansiedad).

En la aparición de obesidad no solo es importante la *cantidad total* de calorías ingeridas, sino también otros aspectos como la *frecuencia* (menos frecuente si se distribuye a lo largo del día), la *cantidad total de grasa* o el *patrón de consumo* (p. ej., es más frecuente la obesidad si se consume una gran parte de la dieta entre la cena y el desayuno).

Mecanismos

Además del exceso de la ingesta calórica, en la patogenia de la obesidad es muy importante el descenso en la disipación de la misma. La prueba de esta afirmación es que un número notable de obesos no comen más que los individuos de peso normal durante el período del desarrollo del balance positivo de energía.

Teniendo en cuenta los mecanismos por los que se elimina la energía, teóricamente, la alteración de las pérdidas de calor podría deberse a tres tipos de alteraciones: el *metabolismo basal,* las pérdidas por la *actividad física o ejercicio,* y las alteraciones en las *pérdidas térmicas*.

En los pacientes obesos, el metabolismo basal es habitualmente normal. Por otro lado, la limitación para la actividad física es más un efecto secundario que primario (aunque resulta evidente que el ejercicio físico disminuye la masa grasa). Por ello, el principal problema en un número importante de obesos es una disminución de las pérdidas térmicas.

Las principales hipótesis que tratan de explicar una incapacidad para consumir la energía innecesaria generando calor son las siguientes:

- **Alteraciones de la bomba Na^+-K^+-ATPasa.** Algunos investigadores han comprobado que su actividad está disminuida en los eritrocitos de obesos, lo que puede suponer un «ahorro» importante de energía que, naturalmente, se acumularía en forma de grasa.
- **Reducción de la actividad de los «ciclos metabólicos fútiles».** Se denomina de esta forma a aquellos procesos que consumen energía inútilmente (p. ej., el recambio de las proteínas estructurales). Esta

hipótesis se ha comprobado en animales.

- **Disminución de la termogénesis inducida por la dieta en la grasa parda**. Es una de las hipótesis comprobadas en humanos al comprobar una deficiencia en receptores β_3-adrenérgicos.
- **Incremento de la actividad lipoproteína-lipasa en el tejido adiposo.** Se ha postulado que esta actividad enzimática estaría aumentada en los obesos, lo que llevaría a una mayor acumulación de grasa. El hecho de que no se corrija esta actividad enzimática al reducir el peso sugiere que no es una consecuencia de la obesidad.

Tipos de obesidad

La obesidad puede ser clasificada atendiendo a diversos criterios. Los más utilizados son la intensidad del depósito, la distribución corporal de la grasa acumulada y la forma de almacenamiento en el tejido adiposo.

En lo que respecta a la *intensidad del depósito,* se habla de obesidad moderada-intensa cuando el IMC está entre 30 y 39,9 kg/m^2, y de obesidad mórbida cuando supera 40 kg/m^2.

La *distribución de la grasa excesiva* puede adoptar dos patrones diferentes debido al predominio de andrógenos o estrógenos: una distribución androide y una distribución ginecoide. La distribución androide, también conocida como central, abdominal o en forma de «manzana», se asocia a mayores problemas metabólicos que la forma ginecoide. La forma ginecoide se denomina también glútea o en forma de «pera».

La forma exacta de clasificar ambos tipos de obesidad se basa en la TC o la RM. Sin embargo, es posible una aproximación midiendo el índice cintura (perímetro obtenido a la altura del ombligo)/cadera (perímetro máximo en la región glútea) (v. fig. e70-1). Si este índice es superior a 1 en hombres o a 0,85 en mujeres, se considera que existe obesidad central.

El exceso de grasa acumulado en el tejido adiposo puede adoptar dos *formas de almacenamiento* diferentes: hiperplásica e hipertrófica. La forma hiperplásica se caracteriza por un aumento del número de adipocitos y aparece habitualmente cuando la obesidad se establece en la infancia. Por el contrario, en la forma hipertrófica, el número de adipocitos es normal, pero aumenta el contenido en grasa de cada adipocito. La forma hipertrófica es más frecuente en el adulto. En general, se considera que la forma hiperplásica es más difícil de tratar que la hipertrófica, ya que el tamaño de cada adipocito solo puede reducirse hasta un límite concreto.

Consecuencias

Las tres consecuencias nocivas de la obesidad son las endocrino-metabólicas, las mecánicas y las psicológicas que se resumen en la figura 70-6.

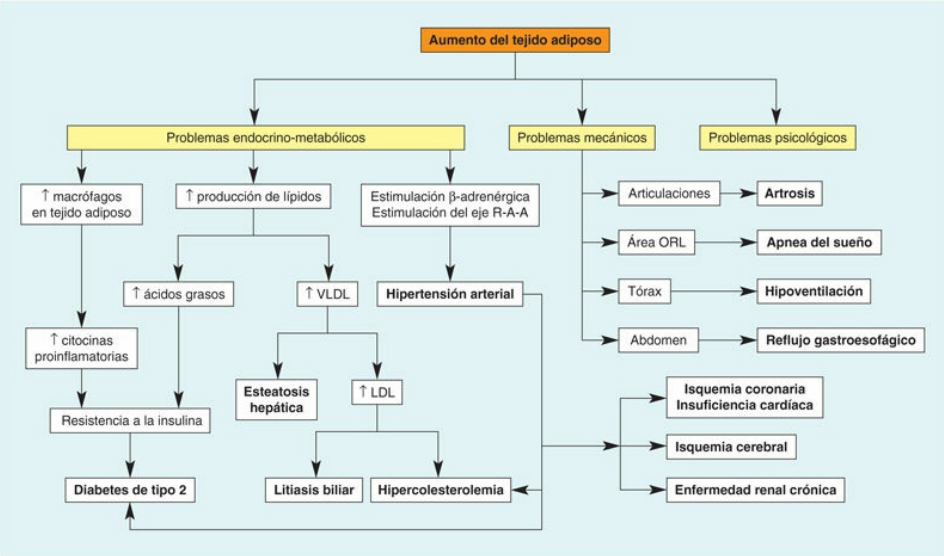


FIGURA 70-6 Consecuencias de la obesidad.

Recuerdo fisiológico de las vitaminas

Las vitaminas son varios tipos de sustancias orgánicas, sin valor energético, necesarias para el metabolismo normal, que no pueden ser sintetizadas, o lo son de forma insuficiente, por el ser humano.

Existen dos tipos principales de vitaminas: liposolubles (A, D, E, K) e hidrosolubles (tabla 70-3). En este capítulo solo consideraremos las características generales de las mismas y las específicas de aquellas vitaminas que no han sido revisadas en otros capítulos (vitamina B_{12} y ácido fólico [v. cap. 51], vitamina K [v. cap. 56] y vitamina D [v. cap. 62]).

Tabla 70-3

Fuentes naturales y función biológica de las principales vitaminas

Tipo	Vitamina	Naturaleza química	Fuente principal	Actividades biológicas
Liposolubles	A	Retinol β-carotenos Carotenoides	Vísceras animales Verduras	Desarrollo de epitelios Fototraducción (sobre todo bastones) Función inmune
	E	Tocoferol	Múltiples alimentos	Acción antioxidante
Hidrosolubles	C	Ácido ascórbico	Cítricos Verduras	Acción antioxidante Transporte de ácidos grasos Síntesis de colágeno Neurotransmisión
	B_1	Tiamina	Carne de cerdo Cereales	Conversión de piruvato en acetil-CoA Vía de las pentosas Transmisión del impulso nervioso
	B_2	Riboflavina	Múltiples alimentos	Formación de coenzimas (FMN y FAD)
	B_6	Piridoxina	Vísceras animales Cereales Legumbres	Transaminación Gluconeogénesis Síntesis de hemoglobina Síntesis de esfingolípidos
	B_3	Niacina	Alimentos ricos en proteínas	Formación de NAD y NADP
	—	Ácido pantoténico	Múltiples alimentos	Formación de coenzima A

La fuente de las diferentes vitaminas y sus principales funciones biológicas también se recogen en la tabla 70-3.

Exploración del metabolismo de las vitaminas

Habitualmente, las alteraciones del metabolismo de las vitaminas se detectan mediante datos clínicos sugestivos y pruebas bioquímicas que detectan su concentración en diferentes medios biológicos (suero, plasma, eritrocitos, orina).

Síndromes de alteración de las vitaminas

Existen dos formas por las que la alteración vitamínica ocasiona alteraciones: la hipovitaminosis y el exceso de vitaminas (hipervitaminosis).

Hipovitaminosis

Mecanismos y causas

La desnutrición de vitaminas (hipovitaminosis) puede ser debida a las causas siguientes: *a) aporte insuficiente,* característico de los países en vías de desarrollo o de alcohólicos, embarazadas y lactantes que siguen dietas inadecuadas o tienen aumentadas las necesidades; *b) síndromes de malabsorción* globales o selectivos; *c) consumo excesivo* (p. ej., de ácido fólico en las anemias hemolíticas por estar aumentada la eritropoyesis, o en el síndrome carcinoide, en el que la síntesis excesiva de serotonina consume la mayor parte de la niacina); *d) anomalías del metabolismo* de la vitamina, como ocurre en la insuficiencia renal con la vitamina D, que no puede ser transformada en su metabolito activo $1,25(OH)_2$ vitamina D, y *e) administración de medicamentos antagonistas* (p. ej., isoniacida y vitamina B_6).

Consecuencias y manifestaciones

Las consecuencias específicas para cada deficiencia vitamínica son, en general, las que cabe esperar del fracaso de los sistemas enzimáticos de los que forman parte. Sin embargo, es frecuente que se desconozca la secuencia exacta de fenómenos que conducen a las manifestaciones clínicas. En la tabla 70-4 se indican los principales síndromes y su expresión clínica.

Tabla 70-4

Síndromes de alteración del metabolismo de las vitaminas

Tipo de vitamina	Manifestaciones de la deficiencia	Manifestaciones del exceso
A	Hemeralopía (ceguera nocturna) Xeroftalmía (sequedad conjuntival) Queratomalacia (lesiones corneales) Hiperqueratosis folicular	Alopecia Hepatotoxicidad Hipertensión intracraneal Hipercalcemia y osteopenia
E	Neuropatía periférica Anemia hemolítica	Diátesis hemorrágica
C	Escorbuto: • Diátesis hemorrágica vasculopática • Osteoporosis • Astenia • Artralgias	Litiasis renal
B_1	Beriberi: • Forma seca: polineuropatía sensitivomotora • Forma húmeda: insuficiencia cardíaca de alto gasto Síndrome de Wernicke-Kórsakov	Ausentes
B_2	Estomatitis angular	Ausentes

	Glositis Dermatitis seborreica	
B_6	Anemia sideroblástica Convulsiones	Inespecíficas
PP	Pelagra: • Diarrea • Dermatitis • Demencia	Ausentes
Ácido pantoténico	Polineuropatía dolorosa	Ausentes

Hipervitaminosis

El exceso de vitaminas (hipervitaminosis) solo es posible en el caso de las liposolubles, ya que las hidrosolubles se eliminan sin dificultad. La causa más frecuente es el aporte de grandes cantidades en forma de preparados comerciales. Las consecuencias son las derivadas de su acción y, como en las avitaminosis, no siempre podemos explicar satisfactoriamente las manifestaciones clínicas (v. tabla 70-4).

Bibliografía de la parte 9

Albuquerque EV, Scalco RC, Jorge AA. Diagnostic and therapeutic approach of tall stature. *Eur J Endocrinol*. 2017;176:R339–R353.

Altés A, Pérez-Lucena MJ, Bruguera M. Comisión de Hiperferritinemia del Grupo Ibérico de Ferropatología. Sistemática diagnóstica en la hiperferritinemia. *Med Clin (Barc)*. 2014;142:412–417.

Altés A, Sanz C, Bruguera M. Hemocromatosis primaria. Problemas en el diagnóstico y tratamiento. *Med Clin (Barc)*. 2015;144:424–428.

Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2014;383:69–82.

Bandmann O, Weiss KH, Kaler SG. Wilson's disease and other neurological copper disorders. *Lancet Neurol*. 2015;14:103–113.

Baris HN, Cohen IJ, Mistry PK. Gaucher disease: the metabolic defect, pathophysiology, phenotypes and natural history. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2014;12(Suppl 1):72–81.

Baron J, Sävendahl L, De Luca F, Dauber A, Phillip M, Wit JM, et al. Short and tall stature: a new paradigm emerges. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11:735–746.

Barstow C, Rerucha C. Evaluation of Short and Tall Stature in Children. *Am Fam Physician*. 2015;92:43–50.

Berend K, de Vries AP, Gans RO. Physiological approach to assessment of acid-base disturbances. *N Engl J Med*. 2014;371:1434–1445.

Berend K. Diagnostic Use of Base Excess in Acid-Base Disorders. *N Engl J Med*. 2018;378:1419–1428.

Beste LA, Moseley RH, Saint S, Cornia PB. Too Much of a Good Thing. *N Engl J Med*. 2016;374:873–878.

Bissell DM, Anderson KE, Bonkovsky HL. Porphyria. *N Engl J Med*. 2017;377:862–872.

Brissot P, Pietrangelo A, Adams PC, de Graaff B, McLaren CE, Loréal O. Haemochromatosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18016.

Cadiñanos J, Costa R, Trujillo D, Real de Asúa D. Amiloidosis sistémica secundaria AA. *Med Clin (Barc)*. 2015;144:324–330.

Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med*. 2015;372:1832–1843.

Casazza K, Fontaine KR, Astrup A, Birch LL, Brown AW, Bohan Brown MM, et al. Myths, presumptions, and facts about obesity. *N Engl J Med*. 2013;368:446–454.

Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. *Lancet*. 2017;389:2239–2251.

Chaudhary R, Garg J, Shah N, Sumner A. PCSK9 inhibitors: A new era of

lipid lowering therapy. *World J Cardiol*. 2017;9:76–91.

Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. *Lancet*. 2016;388:2039–2052.

Dauber A, Rosenfeld RG, Hirschhorn JN. Genetic evaluation of short stature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:3080–3092.

Defesche JC, Gidding SS, Harada-Shiba M, Hegele RA, Santos RD, Wierzbicki AS. Familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17093.

DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, et al. Type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15019.

Díaz-Ramón JL, Aseguinolaza B, González-Hermosa MR, González-Pérez R, Catón B, Soloeta R. Ocronosis endógena: descripción de un caso. *Actas Dermosifiliogr*. 2005;96:525–528.

Esparza Martín N. Hiponatremia hipotónica. Diagnóstico diferencial. *Med Clin (Barc)*. 2016;147:507–510.

Filis C, Vasileiadis I, Koutsoukou A. Hyperchloraemia in sepsis. *Ann Intensive Care*. 2018;8:43.

Giammanco A, Cefalù AB, Noto D, Averna MR. The pathophysiology of intestinal lipoprotein production. *Front Physiol*. 2015;6:61.

Gillmore JD, Hawkins PN. Pathophysiology and treatment of systemic amyloidosis. *Nat Rev Nephrol*. 2013;9:574–586.

Gkouvatsos K, Papanikolaou G, Pantopoulos K. Regulation of iron transport and the role of transferrin. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1820:188–202.

González de la Calle V, García-Sanz R, Mateos MV. Amiloidosis primaria. *Med Clin (Barc)*. 2016;147:121–126.

González-Muniesa P, Martínez-González MA, Hu FB, Després JP, Matsuzawa Y, Loos RJF, et al. Obesity. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17034.

Gumz ML, Rabinowitz L, Wingo CS. AN integrated view of potassium homeostasis. *N Engl J Med*. 2015;373:60–72.

Hamnvik OP, Becker CB, Levy BD, Loscalzo J. Clinical problem-solving. Wasting away. *N Engl J Med*. 2014;370:959–966.

Hannema SE, Sävendahl L. The Evaluation and Management of Tall Stature. *Horm Res Paediatr*. 2016;85:347–352.

Hattersley AT, Thorens B. Type 2 Diabetes, SGLT2 Inhibitors, and Glucose Secretion. *N Engl J Med*. 2015;373:974–976.

Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology, and management of obesity. *N Engl J Med*. 2017;376:254–266.

Kamel KS, Halperin ML. Acid-base problems in diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med*. 2015;372:546–554.

Karpe F, Lindgren CM. Obesity-On or Off? *N Engl J Med*. 2016;374:1486–1488.

Katsarou A, Gudbjörnsdottir S, Rawshani A, Dabelea D, Bonifacio E, Anderson BJ, et al. Type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17016.

Kittah NE, Vella A. Pathogenesis and management of hypoglycemia. *Eur J Endocrinol*. 2017;177:R37–R47.

Knepper MA, Kwon TH, Nielsen S. Molecular physiology of water balance. *N Engl J Med*. 2015;372:1349–1358.

Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. *N Engl J Med*. 2014;371:2309–2319.

Loscalzo J. Keshan disease, selenium deficiency, and the selenoproteome. *N Engl J Med*. 2014;370:1756–1760.

Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol*. 2016;213:8–14.

Moritz ML, Ayus JC. Maintenance Intravenous Fluids in Acutely Ill Patients. *N Engl J Med*. 2015;373:1350–1360.

Palmer BF, Clegg DJ. Electrolyte and Acid-Base disturbances in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2015;373:548–559.

Parenti G, Andria G, Ballabio A. Lysosomal storage diseases: from pathophysiology to therapy. *Annu Rev Med*. 2015;66:471–486.

Pociot F, Lernmark Å. Genetic risk factors for type 1 diabetes. *Lancet*. 2016;387:2331–2339.

Ponziani FR, Pecere S, Gasbarrini A, Ojetti V. Physiology and pathophysiology of liver lipid metabolism. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9:1055–1067.

Powell LW, Seckington RC, Deugnier Y. Haemochromatosis. *Lancet*. 2016;388:706–716.

Rewers M, Ludvigsson J. Environmental risk factors for type 1 diabetes. *Lancet*. 2016;387:2340–2348.

Roccatello D, Saadoun D, Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Fervenza FC, Cacoub P, et al. Cryoglobulinaemia. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:11.

Rondon-Berrios H, Agaba EI, Tzamaloukas AH. Hyponatremia: pathophysiology, classification, manifestations, and management. *Int Urol Nephrol*. 2014;46:2153–2165.

Rose ME, Lang DM. Evaluating and managing hypogammaglobulinemia. *Cleve Clin J Med*. 2006;73:133–144.

Ruchala P, Nemeth E. The pathophysiology and pharmacology of hepcidin. *Trends Pharmacol Sci*. 2014;35:155–161.

Seifter JL. Integration of acid-base and electrolyte disorders. *N Engl J Med*. 2014;371:1821–1831.

Sharabi K, Tavares CD, Rines AK, Puigserver P. Molecular pathophysiology of hepatic glucose production. *Mol Aspects Med*. 2015;46:21–33.

Siraj ES, Williams KJ. Another Agent for Obesity-will this time be different? Will This Time Be Different? *N Engl J Med*. 2015;373:82–83.

Sklirou E, Lichter-Konecki U. Inborn Errors of Metabolism with Cognitive Impairment: Metabolism Defects of Phenylalanine, Homocysteine and

Methionine, Purine and Pyrimidine, and Creatine. *Pediatr Clin North Am*. 2018;65:267–277.

Sousa AG, Cabral JV, El-Feghaly WB, de Sousa LS, Nunes AB. Hyporeninemic hypoaldosteronism and diabetes mellitus: Pathophysiology assumptions, clinical aspects and implications for management. *World J Diabetes*. 2016;7:101–111.

Stabler SP. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med*. 2013;368:2041–2042.

Sterns RH. Disorders of plasma sodium-causes, consequences, and correction. *N Engl J Med*. 2015;372:55–65.

Sterns RH, Grieff M, Bernstein PL. Treatment of hyperkalemia: something old, something new. *Kidney Int*. 2016;89:546–554.

Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet*. 2016;387:2641–2654.

Yoo EG. Sitosterolemia: a review and update of pathophysiology, clinical spectrum, diagnosis and management. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2016;21:7–14.

Autoevaluación

Preguntas

1. Una persona consume un postre con varios componentes. ¿Cuál de ellos puede considerarse alimento, pero no es un nutriente?
    a) Agua
    b) Aromatizantes
    c) Glúcidos
    d) Grasas
    e) Hierro
2. En el cálculo del gasto energético basal debe incluirse:
    a) Edad
    b) Peso
    c) Talla
    d) Sexo
    e) Todos los anteriores
3. ¿Cuál de las siguientes funciones no corresponde a la grasa amarilla?
    a) Termogénesis
    b) Aislamiento térmico
    c) Reserva energética
    d) Almohadillado
    e) Producción de leptina
4. El péptido relacionado con el agutí se produce en:
    a) Núcleo del tracto solitario
    b) Núcleo arqueado
    c) Núcleo paraventricular

d) Núcleo ventromedial
e) Núcleo lateral

5. No es una sustancia anorexígena:
   a) Insulina
   b) Leptina
   c) Grelina
   d) Colecistocinina
   e) Serotonina
6. ¿Cuál de las siguientes proteínas tiene la vida media tan corta que permite evaluar una desnutrición aguda?
   a) Colágeno
   b) Albúmina
   c) Transferrina
   d) Transtiretina
   e) Proteína transportadora del retinol
7. En el kwashiorkor, se alteran todas las magnitudes siguientes, excepto:
   a) Crecimiento
   b) Peso
   c) Albuminemia
   d) Edemas
   e) Hepatomegalia
8. Una persona tiene obesidad, dado que su índice de masa corporal es de 31 kg/m^2, y le afecta predominantemente a la región glútea, con un número de adipocitos normal pero con una proporción grasa/adipocitos elevada. Clasificaría la obesidad como:
   a) Mórbida
   b) Androide
   c) Hiperplásica
   d) De todas las formas anteriores
   e) De ninguna de las formas anteriores
9. ¿Cuál de las siguientes vitaminas hidrosolubles es esencial en la síntesis de FAD?
   a) Vitamina B_1
   b) Vitamina B_2
   c) Vitamina B_6
   d) Niacina (factor PP)
   e) Ácido pantoténico
10. La hiperqueratosis folicular es una manifestación de:
    a) Hipovitaminosis A
    b) Hipervitaminosis A
    c) Hipovitaminosis E
    d) Hipervitaminosis D
    e) Hipovitaminosis B_1

Respuestas

1. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: se denomina dieta al conjunto de agua y alimentos que una persona ingiere al cabo del día. Por otro lado, los alimentos son aquellos productos (sólidos o líquidos) que poseen características sensoriales capaces de excitar el apetito. Los alimentos contienen, además de nutrientes, otras sustancias sin valor nutricional. Los nutrientes, constituyentes básicos de los alimentos, son las sustancias capaces de ser utilizadas por el organismo para desempeñar funciones biológicas.

2. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: en el gasto energético basal influyen la edad, el peso y la talla, además del sexo.

3. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: todas las funciones enunciadas corresponden a la grasa amarilla, excepto la termogénesis, que es una función de la grasa parda.

4. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: las principales estructuras neurológicas relacionadas con el control del equilibrio energético se localizan en el hipotálamo y son: 1) el núcleo arqueado, en la base del hipotálamo, sobre el que actúan la mayor parte de las hormonas circulantes, que posee dos grupos neuronales, un grupo que expresa sustancias orexígenas, como el neuropéptido Y (NPY) y el péptido relacionado con el agutí (AgRP), y otro que expresa sustancias anorexígenas, como proopiomelanocortina (POMC) y CART *(cocaine-amphetamine regulated transcript);* 2) el núcleo paraventricular, que recibe las modificaciones de péptidos producidas en el núcleo arqueado y el núcleo del tracto solitario; 3) el hipotálamo ventromedial («centro de la saciedad»), cuya destrucción lleva a un aumento del apetito, y 4) el hipotálamo lateral («centro del hambre»), cuya destrucción ocasiona anorexia.

5. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: la grelina, producida por el estómago y el duodeno, incrementa el apetito de forma evidente y su efecto está mediado tanto por vía vagal como por vía hemática actuando sobre el núcleo arqueado.

6. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: la albúmina es de vida media larga, siendo útil en la evaluación a largo plazo (2-3 semanas); la transferrina es útil a medio plazo (1 semana), la transtiretina a corto plazo (1-2 días) y la proteína transportadora de retinol de forma aguda (horas).

7. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: el kwashiorkor es la desnutrición proteica sin déficit calórico notable. Etimológicamente significa «desplazado», debido a que aparece en niños que dejan de ser amamantados para ser alimentados exclusivamente con cereales cuando la madre está embarazada de nuevo. Es posible que, además de la desnutrición proteica, intervengan otros factores (p. ej., aflatoxinas). La deficiencia de proteínas ocasiona un retraso del crecimiento al estar inhibida la síntesis de somatomedinas. Al ser adecuado en cantidad el aporte calórico, no es preciso consumir el tejido adiposo, por lo que el peso es normal. Por otro lado, la deficiencia de aminoácidos disminuye intensamente la albúmina plasmática y, como consecuencia, se desarrollan edemas. También se desarrolla hepatomegalia con acumulación de triacilglicéridos, ya que la síntesis de estas moléculas es normal, pero no su liberación, al estar alterada la síntesis de apolipoproteínas.

8. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: la obesidad puede ser clasificada atendiendo a diversos criterios. Los más utilizados son la intensidad del depósito, la distribución corporal de la grasa acumulada y la forma de almacenamiento en el tejido adiposo. En lo que respecta a la intensidad del depósito, se habla de obesidad moderada-intensa cuando el IMC está entre 30 y 39,9 kg/m^2, y de obesidad mórbida, cuando supera 40 kg/m^2. La distribución de la grasa excesiva puede adoptar dos patrones diferentes debido al predominio de andrógenos o estrógenos: una distribución androide y una distribución ginecoide. El exceso de grasa acumulado en el tejido adiposo puede adoptar dos formas de almacenamiento diferentes: hiperplásica e hipertrófica. La forma hiperplásica se caracteriza por un aumento del número de adipocitos y aparece habitualmente cuando la obesidad se establece en la infancia. Por el contrario, en la forma hipertrófica, el número de adipocitos es normal, pero aumenta el contenido en grasa de cada adipocito.

9. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: la riboflavina o vitamina B_2 es esencial en la

formación de las coenzimas FMN y FAD.

10. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: en la hipovitaminosis A aparecen varios datos característicos: 1) hemeralopía (ceguera nocturna); 2) xeroftalmía (sequedad conjuntival); 3) queratomalacia (lesiones corneales), y 4) hiperqueratosis folicular.

PARTE 10

Fisiopatología y Patogenia General del Sistema Nervioso

Capítulo 71: Fisiopatología general del sistema nervioso central y de las funciones específicas de la corteza cerebral

Capítulo 72: Fisiopatología de la motilidad voluntaria

Capítulo 73: Fisiopatología de la sensibilidad y de los sistemas sensoriales. Estudio especial del dolor

Capítulo 74: Fisiopatología del tronco del encéfalo, de la médula espinal y de los pares craneales

Capítulo 75: Fisiopatología del sistema nervioso periférico y del sistema nervioso vegetativo

Capítulo 76: Fisiopatología de la coordinación motora, del equilibrio y de la marcha

Capítulo 77: Fisiopatología de los núcleos de la base del encéfalo

Capítulo 78: Fisiopatología de la conciencia. Síndrome epiléptico

Capítulo 79: Fisiopatología de los elementos protectores y de la circulación del sistema nervioso central

CAPÍTULO 71

Fisiopatología general del sistema nervioso central y de las funciones específicas de la corteza cerebral

El sistema nervioso comprende dos tipos de estructuras conectadas entre sí: el sistema nervioso central, rodeado por estructuras óseas, y el sistema nervioso periférico (v. cap. 75). Dentro del sistema nervioso central se distinguen dos componentes: el encéfalo, contenido en la cavidad craneal, y la médula espinal (v. cap. 74), incluida dentro de la columna vertebral. En este capítulo consideraremos los aspectos generales de la fisiopatología del sistema nervioso central, principalmente, los relacionados con el encéfalo, y dedicaremos la parte final al estudio de las funciones específicas de la corteza cerebral no contempladas en capítulos posteriores.

Fisiopatología general del encéfalo

Recuerdo anatómico

El encéfalo está formado por cuatro tipos de estructuras que mantienen una relación anatómica peculiar (fig. 71-1): el tronco, el cerebelo, el diencéfalo y el telencéfalo. El *tronco del encéfalo,* situado en la fosa cerebral posterior, tiene tres porciones diferenciadas anatómicamente: el bulbo raquídeo, unido a la médula espinal; la protuberancia (o puente), situada en la porción intermedia, y el mesencéfalo, unido al diencéfalo. El *cerebelo* se sitúa también en la fosa posterior manteniendo sus conexiones anatómicas a través del tronco del encéfalo (v. cap. 76). El *diencéfalo,* situado en el centro de la cavidad craneal, está formado por cuatro estructuras diferentes: el hipotálamo, el tálamo, el epitálamo y el subtálamo. Finalmente, el *telencéfalo* está compuesto por los ganglios basales y por la corteza cerebral.

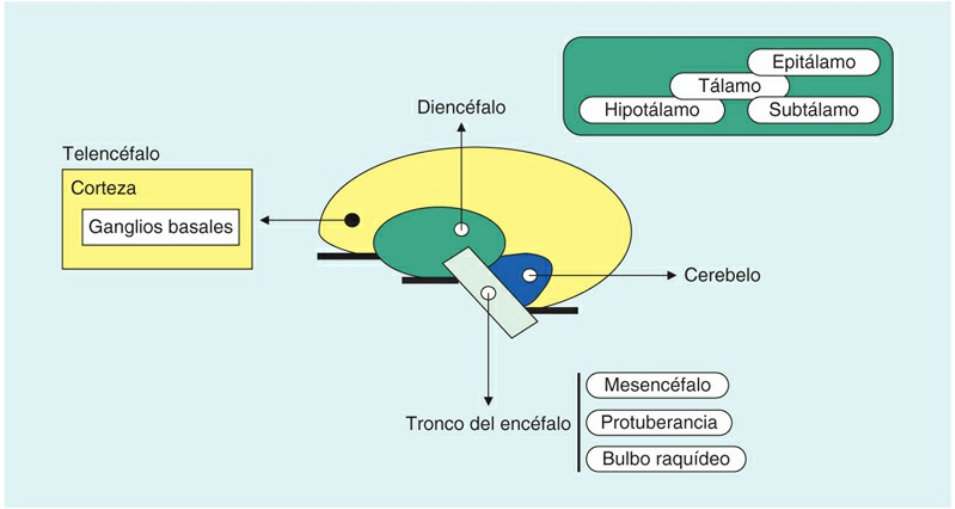


FIGURA 71-1 Estructura general del encéfalo.

El encéfalo queda incluido en la cavidad craneal y se comunica con el resto del organismo a través de varios orificios presentes en la base del cráneo, cuya estructura se dispone en tres fosas: anterior, media y posterior (v. fig. e71-1). Además de los huesos que forman el cráneo, el interior de la cavidad craneal queda compartimentado por dos estructuras rígidas formadas por duramadre (v. cap. 79): la hoz del cerebro, que divide el telencéfalo en dos hemisferios, y la tienda del cerebelo, que separa la fosa posterior de la fosa media (v. fig. e71-2).

En el sistema nervioso central se encuentran dos tipos de células: las neuronas y las células de soporte.

Las *neuronas* son el componente esencial del sistema nervioso. Son células

posmitóticas irreversibles (v. cap. 7) en las que habitualmente se distinguen tres tipos de elementos: *a) el cuerpo celular* (o «soma»), en el que se alojan el núcleo y otros orgánulos; *b) las dendritas,* prolongaciones citoplásmicas de pequeño tamaño, y *c) el axón,* prolongación larga, habitualmente única. En general, las dendritas aportan información aferente, mientras que los axones vehiculan una información eferente. Las neuronas se conectan entre sí por sinapsis entre las prolongaciones (axodendríticas, axoaxonales o dendrodendríticas). En la estructura general de una sinapsis existen tres elementos esenciales: la porción presináptica, que es la encargada de liberar neurotransmisores en respuesta a modificaciones del potencial eléctrico transmembrana, el espacio sináptico y la porción postsináptica, en la que se encuentran receptores específicos (estudiados en diferentes capítulos de este manual). Atendiendo a la producción de neurotransmisores, se distinguen tres tipos de neuronas: *excitadoras* (≈80%), productoras de ácido glutámico; *inhibidoras* (≈20%), que liberan ácido γ-aminobutírico (GABA), y *neuromoduladoras,* cuyos mediadores son, entre otros, acetilcolina, dopamina, serotonina, noradrenalina, histamina, orexina/hipocretina o somatostatina.

Las *células de soporte* presentes en el sistema nervioso central forman la glía y son de tres tipos diferentes: astrocitos, oligodendrocitos y microglía. Los *astrocitos,* de forma estrellada, ejercen dos funciones básicas: estructural, organizando estructuras tridimensionales que sirven para la adecuada disposición de las neuronas, y funcional, constituyendo parte de la barrera hematoencefálica, al rodear a los vasos intracraneales. Los *oligodendrocitos* desempeñan un papel fundamental al ser los responsables de la formación de mielina en el sistema nervioso central. Las células de Schwann desempeñan esta misma función en el sistema nervioso periférico. La *microglía* forma parte del sistema mononuclear fagocítico y su función principal es la eliminación de residuos en el sistema nervioso central.

En la tabla e71-1 se resumen los principales procesos patológicos en los que se alteran las diferentes células mencionadas.

La *nomenclatura* de la anatomía y la fisiología del sistema nervioso emplea términos específicos que es preciso recordar. Así, *vía nerviosa* (o simplemente *vía*) define el conjunto de axones que comunican diferentes áreas alejadas del sistema nervioso central; *núcleo* indica el conjunto de somas celulares agrupados en una región anatómica y con una función delimitada; *sistemas aferentes* son aquellos que aportan información, mientras que *sistemas eferentes* son los que promueven efectos; se denomina *somático* a lo relacionado con el músculo esquelético y la piel, mientras que *visceral* se refiere a órganos internos, incluidos los vasos sanguíneos.

El sistema nervioso central está protegido de agresiones por dos tipos de elementos: las meninges y el líquido cefalorraquídeo, cuya fisiopatología se detalla en el capítulo 79. Por otro lado, el aporte sanguíneo del sistema nervioso presenta múltiples peculiaridades anatómicas y fisiológicas que también serán descritas en el mismo capítulo.

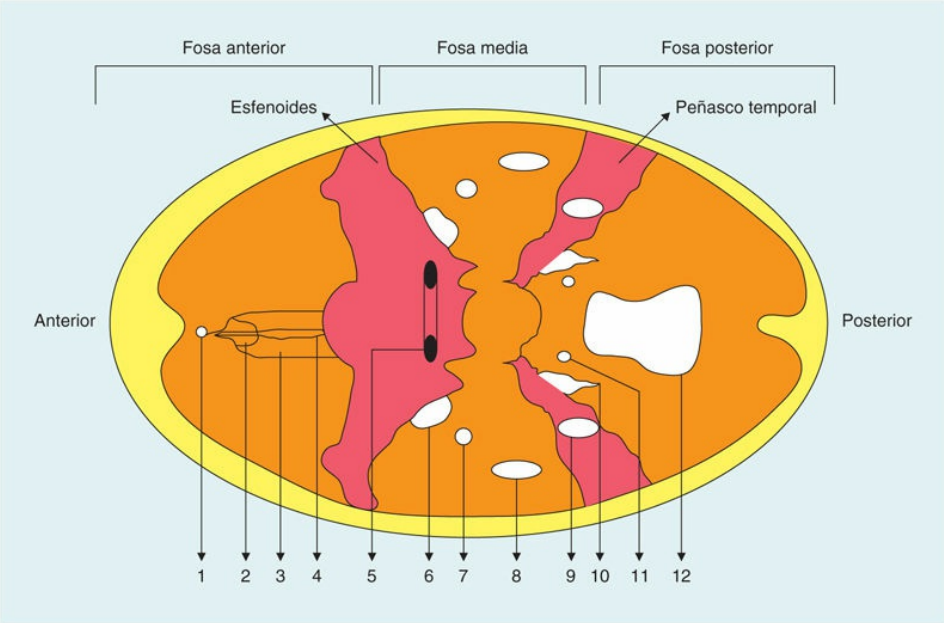


FIGURA E71-1 Estructuras de interés en la base del cráneo. *1,* agujero ciego; *2,* lámina cribosa del etmoides: *3,* surco olfatorio; *4,* apófisis *crista galli; 5,* agujero óptico; *6,* hendidura esfenoidal; *7,* agujero redondo mayor; *8,* agujero oval; *9,* conducto auditivo interno; *10,* agujero rasgado posterior; *11,* agujero condíleo posterior; *12,* agujero occipital.

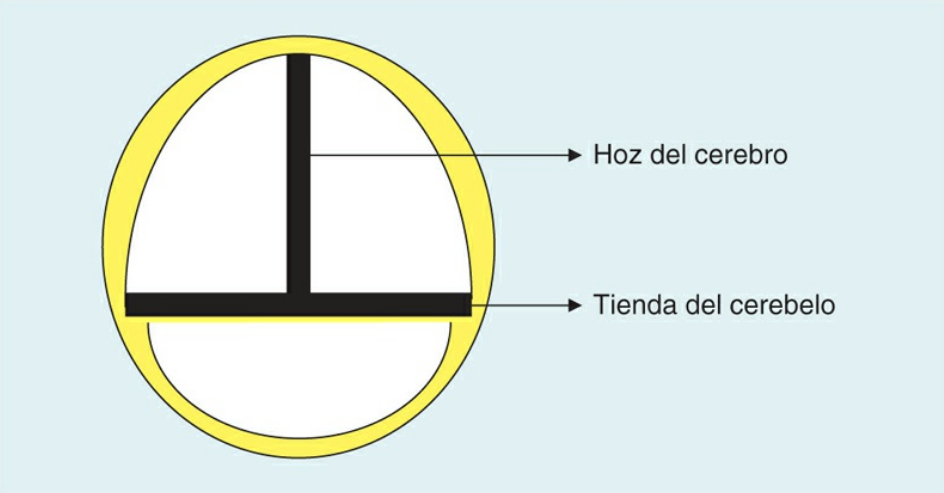


FIGURA E71-2 Compartimentación interna del cráneo.

Tabla e71-1

Células del sistema nervioso y enfermedades en las que están alteradas

Tipo celular	Subtipo	Neurotransmisor	Enfermedades en las que están alteradas
Neuronas	Excitadoras	Glutámico	Alzheimer Esclerosis lateral amiotrófica
	Inhibidoras	GABA	Epilepsia
	Neuromoduladoras	Acetilcolina	Alzheimer
		Dopamina	Parkinson

		Orexina	Narcolepsia
Glía	Astrocitos	—	Neuromielitis óptica
	Oligodendrocitos	—	Esclerosis múltiple
	Células de Schwann	—	Charcot-Marie-Tooth

Aspectos básicos del tronco del encéfalo

El tronco del encéfalo presenta una inclinación importante en el neuroeje, de tal forma que la cara anterior es prácticamente la cara inferior y la posterior se localiza debajo del cerebelo. Como se ha señalado previamente, en el tronco del encéfalo se distinguen tres regiones anatómicas bien definidas (v. fig. e71-3): *mesencéfalo, protuberancia* y *bulbo raquídeo* (denominado en los textos anglosajones *medulla,* por su denominación latina de *medulla oblongata,* lo que lleva a errores en la traducción, pues se confunde con la *médula espinal*). Las estructuras presentes en cada región se detallarán en los siguientes capítulos. No obstante, es preciso señalar que el tronco del encéfalo contiene: *a)* las principales vías aferentes al telencéfalo, el diencéfalo y el cerebelo; *b)* las vías eferentes procedentes de centros superiores hacia la médula, el cerebelo y el propio tronco del encéfalo; *c)* los núcleos de la mayoría de los pares craneales; *d)* estructuras relacionadas con la coordinación motora (p. ej., sustancia negra, núcleo rojo), y *e)* estructuras relacionadas con el mantenimiento de la conciencia (formación reticular).

Desde un punto de vista estructural, en cada parte del tronco del encéfalo se distinguen tres porciones: techo *(tectum),* situado en la región posterosuperior, calota (o *tegmentum*) y base, situada en la porción anteroinferior. A modo de ejemplo, en la figura e71-4 se indican estas estructuras en un corte del mesencéfalo.

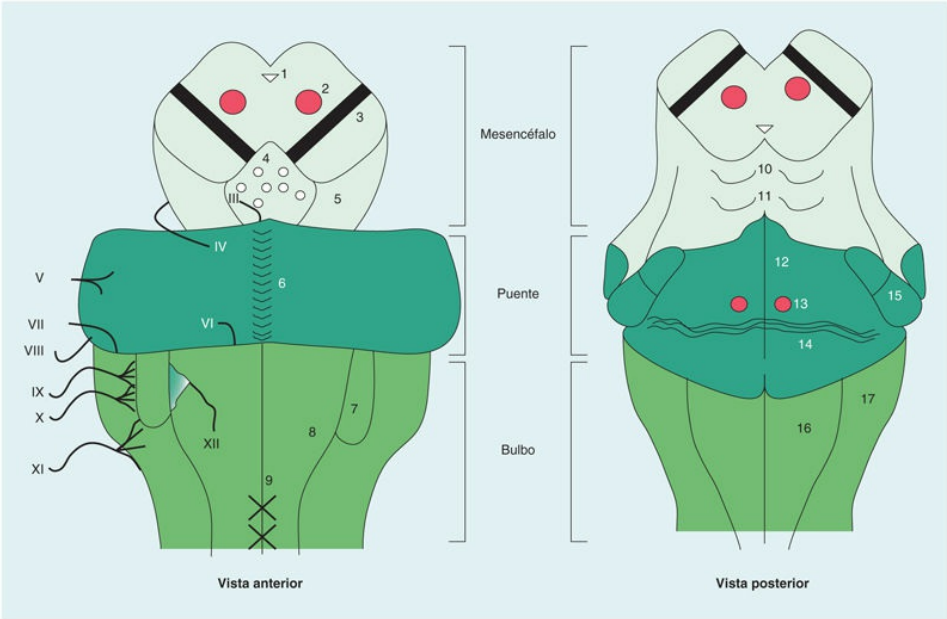


FIGURA E71-3 Aspectos anatómicos del tronco del encéfalo. En números

romanos se indica el origen aparente de los pares craneales. Únicamente se representan en un lado para simplificar la figura. El resto de las estructuras corresponden a: *1,* conducto ependimario; *2,* núcleo rojo; *3,* sustancia negra; *4,* espacio perforado anterior; *5,* pedúnculos cerebrales; *6,* surco basilar; *7,* oliva bulbar; *8,* pirámides bulbares; *9,* decusación de las pirámides; *10,* tubérculos cuadrigéminos superiores; *11,* tubérculos cuadrigéminos inferiores; *12,* suelo del cuarto ventrículo; *13,* rodilla del facial; *14,* estrías medulares; *15,* pedúnculos cerebelosos; *16,* núcleo *gracilis; 17,* núcleo *cuneatus.*

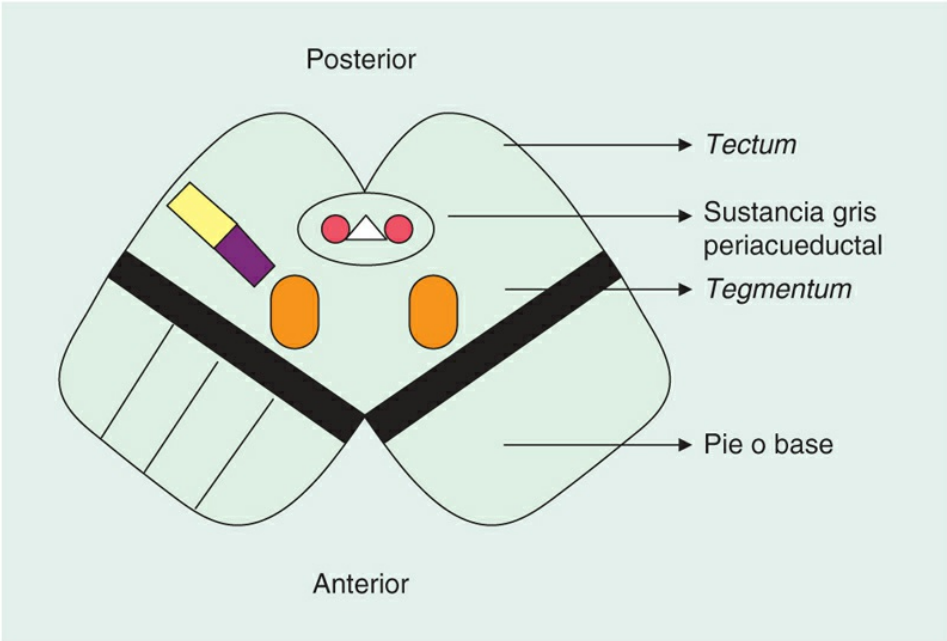


FIGURA E71-4 Estructura general del tronco del encéfalo.

Aspectos básicos del diencéfalo

El diencéfalo está formado por cuatro tipos de estructuras que ejercen funciones muy diferentes. El *tálamo* desempeña como función esencial la integración de los impulsos sensitivos que acceden a la corteza a través de diferentes vías (v. cap. 73). El *hipotálamo* es una estructura básica en el control vegetativo, conectada físicamente con la hipófisis (v. cap. 57). El *epitálamo* incluye como estructura principal la glándula pineal, productora de melatonina e implicada en el control de los ritmos circadianos y en la reproducción. Finalmente, el *subtálamo* está relacionado con la coordinación de los movimientos junto con otras estructuras telencefálicas (v. cap. 77).

Aspectos básicos del telencéfalo

En el telencéfalo se distinguen dos componentes principales: los *ganglios basales,* relacionados con el control de la motilidad, y la *corteza cerebral,*

encargada de la recepción de toda la información sensitiva, capaz de integrar esta información y de ejecutar las acciones eferentes. Además, la corteza ejerce acciones específicas, denominadas de forma genérica «funciones superiores», que indicaremos más adelante en este capítulo. En la figura 71-2 se indica de forma esquemática la relación anatómica entre el diencéfalo y el telencéfalo.

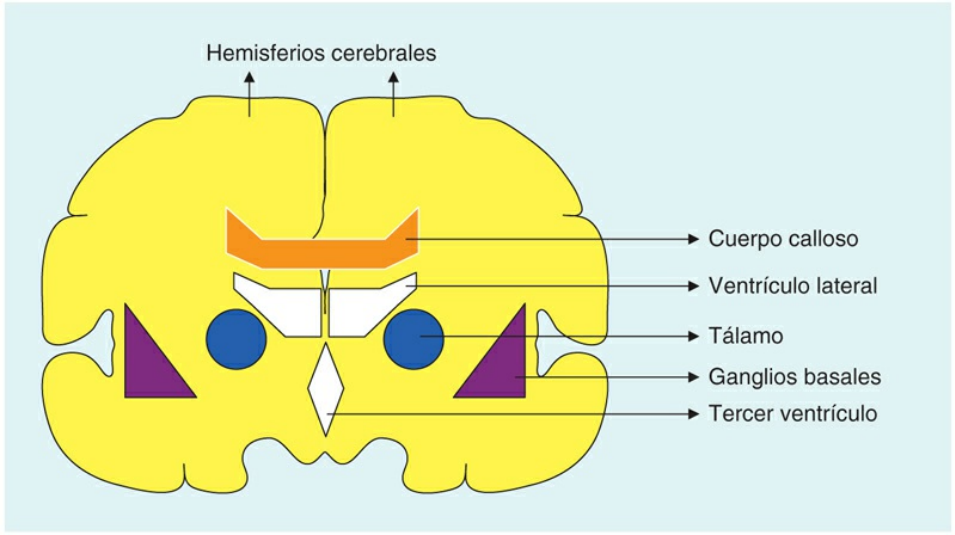


FIGURA 71-2 Relaciones anatómicas entre el diencéfalo y el telencéfalo.

Recuerdo fisiológico. Neurotransmisores

Las funciones del sistema nervioso central son múltiples y serán contempladas en los apartados correspondientes en este bloque. En este apartado únicamente resumiremos el metabolismo, los receptores y las funciones de los principales neurotransmisores, en la tabla e71-2.

Tabla e71-2

Principales neurotransmisores

Tipo	Síntesis	Metabolismo	Receptores	Función
Glutamato	Transaminación de α-cetoglutarato Desaminación de glutamina (glutaminasa)	Recaptación por EAAT2	AMPA NMDA	Excitadora
GABA	Descarboxilación de glutamato (GDC)	GABA transaminasa	$GABA_A$, canales Cl^- $GABA_B$, proteína G, canales K^+	Inhibidora
Acetilcolina	Unión de acetil-CoA y colina por colina acetiltransferasa	Degradación por colinesterasa	Nicotínicos: unión neuromuscular de ganglios autonómicos y cerebro Muscarínicos: sistema parasimpático y cerebro	Contracción muscular Sistema autonómico Sueño (núcleo pedunculopontino) Memoria/atención (núcleo de Meynert) Adicción (sistema límbico) Regulación motora (ganglios basales)
Dopamina	Metabolismo de la tirosina (v. cap. 65)	COMT (catecol-O-metiltransferasa) extracelular MAO (monoaminooxidasa) intracelular DAT, recaptación	Cinco tipos asociados a proteínas G D1: excitadores D2: inhibidores	Control motor (vía nigroestriada) Memoria (de tegmento ventral a córtex prefrontal) Refuerzo conductual (proyecciones mesolímbicas) Control hipofisario (v. cap. 57) Emesis (v. cap. 36)
Serotonina (5-hidroxitriptamina)	Metabolismo del triptófano por triptófano hidroxilasa o descarboxilasa de aminoácidos aromáticos	MAO (monoaminooxidasa) Acetilación en la glándula pineal para síntesis de melatonina SERT	Siete tipos Tipos 1, 2, 4, 5, 6 y 7. Asociados a proteína G Tipos 2, 4 y 6. Inhibidores Tipos 1 y 3. Excitadores	Regulación del estado de ánimo Regulación termonociceptiva Regulación de la actividad sexual Modulación hipofisaria (v. cap. 57) Regulación del sueño

AMPA, *α-amino-3-hydroxy-5-methyl-isoxazolepropionic acid;* DAT, *dopamine transporter;* EAAT2, *excitatory amino acid transporter 2;* GABA, *γ-amino butiric acid;* NMDA, *N-methyl-D-aspartate;* SERT, *serotonin reuptake transporters.*

Anamnesis neurológica

Las lesiones del sistema nervioso se manifiestan por un número limitado de síntomas o signos. En el cuadro 71-1 se señalan las principales manifestaciones clínicas de las enfermedades neurológicas y los capítulos de este manual en los que se indican sus mecanismos y sus causas. En este apartado nos referiremos solo a un síntoma frecuente, la cefalea, que puede corresponder tanto a alteraciones neurológicas como a procesos sistémicos.

Cuadro 71-1 Principales síntomas neurológicos

- Cefalea (v. cap. 71)
- Alteraciones del lenguaje (v. cap. 71)
- Alteraciones de la memoria (v. cap. 71)

- Otras alteraciones de las funciones superiores (v. cap. 71)
- Debilidad muscular (v. caps. 72, 74, 75 y 80)
- Alteraciones de la sensibilidad somática (v. caps. 73 y 74)
- Alteraciones visuales (v. cap. 73)
- Alteraciones auditivas (v. cap. 73)
- Mareos/vértigo (v. cap. 76)
- Alteraciones del tono, la marcha y la postura (v. cap. 76)
- Movimientos anormales (v. cap. 77)
- Disminución del nivel de conciencia (v. cap. 78)
- Alteración del contenido de la conciencia (v. cap. 78)
- Convulsiones (v. cap. 78)

Cefalea

Se denomina cefalea a toda sensación dolorosa comprendida entre la región supraorbitaria y la zona cervical alta. Por ello, en esta definición se excluye el dolor originado en estructuras faciales (p. ej., la neuralgia del trigémino).

Mecanismos y causas

Con la excepción del propio tejido nervioso, la afectación de prácticamente todas las estructuras de la cabeza puede desencadenar una cefalea. Atendiendo a su origen, pueden distinguirse dos tipos: primarias (en las que no se reconoce una causa evidente) y secundarias (en las que existe una causa asociada) (tabla 71-1).

Tabla 71-1

Clasificación de las cefaleas

Tipo	Subtipo	Características
Primarias	Tensional	Con hipersensibilidad pericraneal Sin hipersensibilidad pericraneal
	Migraña	Con aura Sin aura
	Autonómica trigeminal	Cefalea «en racimos» Hemicránea paroxística Síndrome SUNCT *(short-lasting unilateral neuralgiform headache attack with conjunctival injection and tearing)* Síndrome SUNA *(short-lasting unilateral neuralgiform headache attack with autonomic symptoms)*
Secundarias	Traumatismos de cabeza y cuello	—
	Enfermedades vasculares	Infarto cerebral Hemorragia intracraneal o subaracnoidea Arteritis Trombosis
	Infecciones	Meningitis/encefalitis Abscesos Cefalea de las enfermedades febriles
	Otras lesiones	Neoplasias

	intracraneales	Hipertensión intracraneal Hipotensión intracraneal
	Uso o abstinencia de sustancias	Uso (p. ej., alcohol, cocaína, óxido nítrico, CO_2, histamina) Abstinencia (p. ej., cafeína, opiáceos, estrógenos)
	Problemas psiquiátricos	—

Simplificado de la 3.rd International Classification of Headache Disorders (ICHD). 2013.

Cefaleas primarias

Los tres tipos principales son, en orden de frecuencia, la cefalea tensional, las migrañas y las cefaleas autonómicas trigeminales. Todas ellas pueden presentarse de forma esporádica, frecuente o prolongada, y existen múltiples variedades clínicas atendiendo a diferentes aspectos.

Así, por ejemplo, las *cefaleas tensionales* se subdividen atendiendo a la presencia de hipersensibilidad pericraneal.

Las *migrañas* incluyen dos grupos principales atendiendo a la presencia o no de «aura» (un conjunto de síntomas reversibles principalmente visuales [fotopsias, escotomas, teicopsias] o sensitivos [principalmente, parestesias queiroorales] y, menos frecuentemente, del lenguaje).

La principal cefalea autonómica trigeminal es la cefalea «en racimos»; otras formas menos comunes (aunque muy características) son la hemicránea paroxística (con una respuesta característica a indometacina), el síndrome SUNCT *(short-lasting unilateral neuralgiform headache attack with conjunctival injection and tearing)* o el síndrome SUNA *(short-lasting unilateral neuralgiform headache attack with autonomic symptoms),* caracterizado por rinorrea y congestión nasal.

Otras formas primarias se caracterizan por un desencadenante concreto (tos, ejercicio, actividad sexual o sueño [cefalea hípnica]).

En la tabla 71-2 se representan las principales diferencias clínicas entre las «formas clásicas» de cefalea primaria.

Tabla 71-2

Diferencias entre las principales cefaleas primarias episódicas

Características		Tipo		
		Migraña	**Tensional**	**«En racimos»**
Dolor	Calidad	Pulsátil	Sordo, sensación de presión	Punzante
	Localización	Unilateral en el 60%	Bilateral	Unilateral (orbital y supraorbital)
	Intensidad	++/+++	+/++	++++
	Duración	4-72 días	Horas/días	15-180 min
	Modificación	Aumenta con el movimiento	No se modifica con el movimiento	—
Datos asociados		Náuseas o vómitos Fonofobia y fotofobia	Ausentes	Inyección conjuntival Lagrimeo Congestión nasal
Factores desencadenantes		Alteración del sueño (exceso o defecto) Cambio en el nivel de estrés (exceso o defecto) Exceso de estímulos aferentes (p. ej., luminosos) Cambios de tiempo Alcohol Menstruación	Estrés psicológico	Alcohol Nitratos

Desde un punto de vista patogénico, la mayoría de los estudios se han centrado en las migrañas, atribuyéndose la cefalea tensional a la sensibilización de las astas dorsales debida al incremento en aferencias nociceptivas procedentes de los tejidos miofasciales pericraneales, y las cefaleas autonómicas trigeminales, a la activación del sistema trigémino vascular (v. más adelante).

En la migraña «clásica» se ha comprobado la existencia de *factores genéticos predisponentes* (tanto monogénicos como determinados polimorfismos que modifican neurotransmisores excitadores, canales iónicos o factores vasculares) sobre los que actuarían *factores desencadenantes* (v. fig. e71-5). En ese momento se pondría en marcha una «vía final» común en la que se distinguen tres fases: prodrómica, aura y cefalea. Durante la *fase prodrómica* se observa una activación del hipotálamo posterior y lateral, así como del tegmento del tronco del encéfalo, el *locus coeruleus* (noradrenérgico) y los núcleos del rafe (serotoninérgicos). Esta activación y las conexiones con el sistema límbico explican las manifestaciones de esta fase (irritabilidad, ansiedad, hambre o sed, entre otros). El fenómeno básico de la *fase de aura* es una onda de despolarización *(cortical spreading depression)* que avanza lentamente 2-3 mm/min desde la región occipital hacia la zona frontal. Esta onda se acompaña de un aumento en la liberación de potasio y glutamato, con un aumento inicial del flujo cerebral seguido de una disminución del mismo. La *fase de cefalea* se desencadena cuando esta onda de depresión, así como la activación de los núcleos del tronco del encéfalo (núcleos del rafe,

locus coeruleus), ocasiona la activación del sistema trigeminovascular. Las consecuencias de este último fenómeno son de dos tipos: una vasodilatación cerebral y una inflamación aséptica de las meninges. Los dos principales mediadores de esta fase son CGRP *(calcitonin gene-related peptide)* y PACAP *(pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide).*

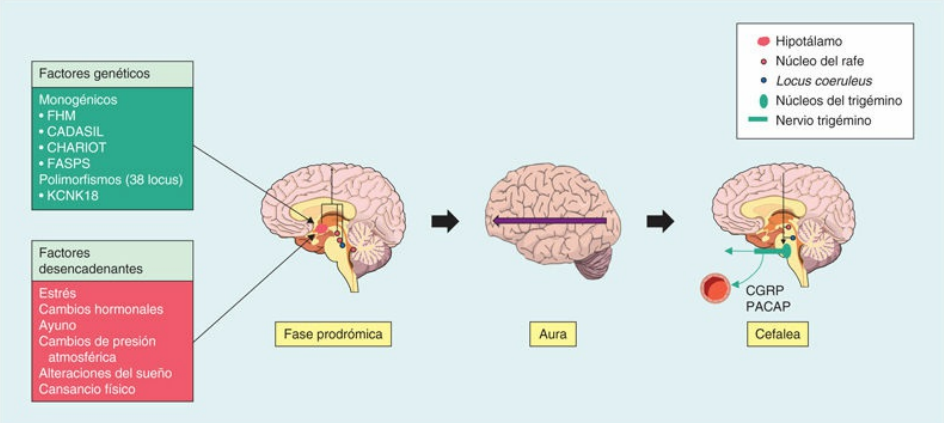


FIGURA E71-5 Patogenia general de la migraña. *CADASIL, cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy* (mutaciones de NOTCH3); *CGRP, calcitonin gene-related peptide; CHARIOT, cerebral hereditary angiopathy with vascular retinopathy and internal organ dysfunction* (mutaciones de TREK); *FASPS, familial advanced sleep-phase syndrome* (mutaciones de *casein kinase 1δ*); *FHM, familial hemiplegic migraine* (mutaciones de CACNA1A, ATP1A2 y SCN1A); *KCNK18, potassium channel subfamily K member 18; PACAP, pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide.*

Cefaleas secundarias

Habitualmente corresponden a tres mecanismos diferentes: vasodilatación de las arterias cerebrales, contracción de la musculatura pericraneal y tracción e inflamación de estructuras intra- o extracraneales.

La *vasodilatación de las arterias cerebrales* es un mecanismo muy frecuente de cefalea. Aparece, por ejemplo, en enfermedades infecciosas (cefalea de las enfermedades febriles), como respuesta a sustancias químicas (p. ej., alcohol, monóxido de carbono [tabaco], cannabis, glutamato monosódico [síndrome de la comida china], fármacos generadores de óxido nítrico) o a alteraciones metabólicas (hipoxia o hipercapnia).

La *contracción excesiva de la musculatura pericraneal* puede ser secundaria a alteraciones óseas en la región cervical, anomalías de la articulación temporomandibular o maloclusión dentaria.

La *tracción o inflamación de las estructuras cefálicas* sensibles al dolor también es un mecanismo habitual de cefalea. Este mecanismo puede ser desencadenado por causas intracraneales (p. ej., modificaciones de la presión intracraneal, irritación meníngea o alteraciones cerebrovasculares, que se indicarán en el capítulo 79) o por lesión de las estructuras extracraneales (p.

ej., oculares, como en el glaucoma, óticas o sinusales).

Consecuencias y manifestaciones

En el caso de las cefaleas primarias, la repetición de episodios puede alterar de forma importante la calidad de vida del enfermo y, en algunos casos (migraña complicada), ocasionar secuelas neurológicas diversas.

En las formas secundarias, la presencia de cefalea puede hacer sospechar la existencia del proceso primario.

Exploración neurológica

La exploración física de las alteraciones del sistema nervioso es más laboriosa que la de otros órganos o sistemas (cuadro 71-2). En muchos centros se diferencia, sin base racional alguna, entre la exploración «general» y la exploración «neurológica». Teniendo en cuenta que un adecuado examen físico debe realizarse de forma topográfica, la mayoría de las técnicas empleadas en la exploración neurológica deben estar integradas en la exploración del resto de los órganos y sistemas. También es preciso señalar que algunos aspectos concretos requieren una evaluación específica (p. ej., marcha, coordinación, funciones superiores).

La exploración neurológica incluye varios aspectos: *a)* la evaluación de las *funciones superiores* (carácter y respuestas afectivas, contenido del pensamiento, capacidad intelectual, orientación temporal y espacial, memoria, juicio, lenguaje, praxias) (v. más adelante); *b)* la *exploración de la cabeza y el cuello* (examen de los vasos [carótidas, arterias temporales, yugulares]), la presencia de puntos dolorosos (senos paranasales, mastoides), soplos anormales (p. ej., carotídeos) y la evaluación específica de los pares craneales (v. caps. 73 y 74); *c)* la *exploración motora* individual, que incluye el estudio de la masa muscular, la fuerza, el tono y los reflejos osteotendinosos de los diferentes grupos musculares (v. cap. 72), los reflejos superficiales (p. ej., cutáneo-abdominales, cremastérico) y los reflejos de liberación (p. ej., Babinski, Hoffmann); *d)* la *evaluación de la sensibilidad* superficial (táctil, térmica, dolorosa) y profunda (vibratoria, artrocinética) de los diferentes territorios y la integración de esta información (v. cap. 73); *e)* la *marcha* (v. cap. 76); *f)* la *coordinación* (v. cap. 76); *g)* los *movimientos anormales* (v. cap. 77), y *h)* las *pruebas meníngeas* (v. cap. 79).

Cuadro 71-2 Guía elemental de exploración neurológica*

Funciones superiores

- Nivel y contenido de la conciencia (v. cap. 71)
- Lenguaje (v. cap. 71)

- Memoria (v. cap. 71)
- Construcción (v. cap. 71)
- Abstracción (v. cap. 71)

Pares craneales (v. caps. 73, 74 y 76)
Sistema motor

- Grupos musculares aislados (v. cap. 72)
    - Motilidad
    - Tono
    - Fuerza
    - Reflejos
- Coordinación (v. cap. 76)
- Marcha (v. cap. 76)
- Movimientos anormales (v. cap. 77)

Sensibilidad (v. cap. 73)

- Superficial
- Profunda
- Combinada

Pruebas meníngeas (v. cap. 79)

---

* No se incluyen los datos de exploración propios de otros sistemas.

Exámenes complementarios

Como en otros sistemas, la exploración física puede complementarse con estudios de imagen y pruebas neurofisiológicas. También pueden obtenerse directamente muestras de líquido cefalorraquídeo (v. cap. 79) y de tejido cerebral (p. ej., mediante biopsia estereotáctica).

Estudios de imagen

Comprenden dos tipos de técnicas: *anatómicas,* que permiten evaluar la estructura del cráneo, el sistema nervioso, los vasos cerebrales y las cavidades, y *fisiológicas,* capaces de aportar información sobre el contenido de agua, el flujo sanguíneo, el metabolismo y la bioquímica cerebral. Las principales técnicas utilizadas en la actualidad son:

- **Radiografía simple de cráneo.** Tiene una utilidad limitada en la evaluación de lesiones de los huesos craneales y en la detección de calcificaciones.
- **Angiografía.** Consiste en la introducción de un medio de contraste en los vasos cerebrales, lo que permite visualizar anomalías estructurales de los mismos tanto aisladas (estenosis, malformaciones) como secundarias a otros procesos (p. ej., tumores, hematomas).
- **Ecografía Doppler.** Tiene su máxima utilidad en el estudio de la velocidad de flujo cerebral en las enfermedades vasculares. Es una técnica inocua que se emplea cada vez con mayor frecuencia en el estudio de las alteraciones del sistema nervioso central.
- **Tomografía computarizada (TC).** Es una de las técnicas más utilizadas en el estudio anatómico del sistema nervioso central, ya que permite distinguir entre hueso, tejido cerebral, líquido cefalorraquídeo y sangre. El empleo de contraste yodado, administrado por vía intravenosa, permite evaluar la integridad de la barrera hematoencefálica, que se altera en enfermedades vasculares, tumorales e inflamatorias.
- **Resonancia magnética (RM).** Los principios generales de esta técnica ya han sido indicados en el capítulo 40. En el estudio del sistema nervioso es de gran valor por varias razones: *a)* posibilidad de obtención de imágenes en todos los planos del espacio; *b)* mayor resolución entre diferentes tejidos (p. ej., sustancia blanca y sustancia gris); *c)* mayor sensibilidad en la detección de lesiones desmielinizantes, y *d)* mejor resolución en lesiones de la médula espinal, la fosa posterior y la zona inferior de los lóbulos temporales. Por el contrario, la TC es más útil en la evaluación de lesiones óseas, en la localización de calcificaciones y en la detección de hemorragia subaracnoidea.
- **Tomografía por emisión de positrones (PET).** Consiste en la administración de radioligandos, por vía intravenosa o inhalatoria, marcados con un isótopo capaz de emitir positrones. En el lugar de depósito de los isótopos, la liberación de positrones y la unión con electrones llevan a su desintegración, con emisión de fotones que pueden ser detectados externamente. Los más utilizados son: [^{18}F] fluorodesoxiglucosa, para la medida del consumo de glucosa, y [^{15}O] agua, para la evaluación del flujo cerebral.
- **Tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT, *single-photon emission computed tomography*).** Es una técnica similar a la anterior, en la que los isótopos liberan en los lugares de depósito fotones que son detectados externamente. También se ha empleado en estudios funcionales, aunque sus indicaciones concretas no están bien definidas.

Estudios eléctricos

Incluyen varias pruebas que estudiaremos en capítulos posteriores: electroencefalograma (v. cap. 78), electromiografía y estudios de la conducción nerviosa (v. cap. 75), y estudio de potenciales evocados (visuales, auditivos, somatosensoriales) (v. cap. 73).

Fisiopatología general de la corteza cerebral

Recuerdo anatómico

Los hemisferios cerebrales (derecho e izquierdo) se encuentran unidos por dos estructuras diferentes: el cuerpo calloso (v. fig. 71-2) y la comisura blanca anterior. Presentan dos superficies, una lateral (fig. 71-3) y otra medial (v. fig. e71-6), de aspecto plegado, formadas por surcos, que delimitan entre sí las circunvoluciones. Aunque muchos surcos varían de un individuo a otro, dos de ellos presentan una localización anatómica constante: la cisura de Rolando, que separa el lóbulo frontal del parietal, y la cisura de Silvio, que delimita el lóbulo temporal. En la profundidad de la cisura de Silvio se encuentra la ínsula de Reil. En la cara interhemisférica también se observan los surcos y las circunvoluciones de los lóbulos correspondientes, además de otras estructuras, como el cuerpo calloso y varios de los elementos del sistema límbico: el complejo amigdalino, el hipocampo, la estría marginal, los cuerpos mamilares y los núcleos septales.

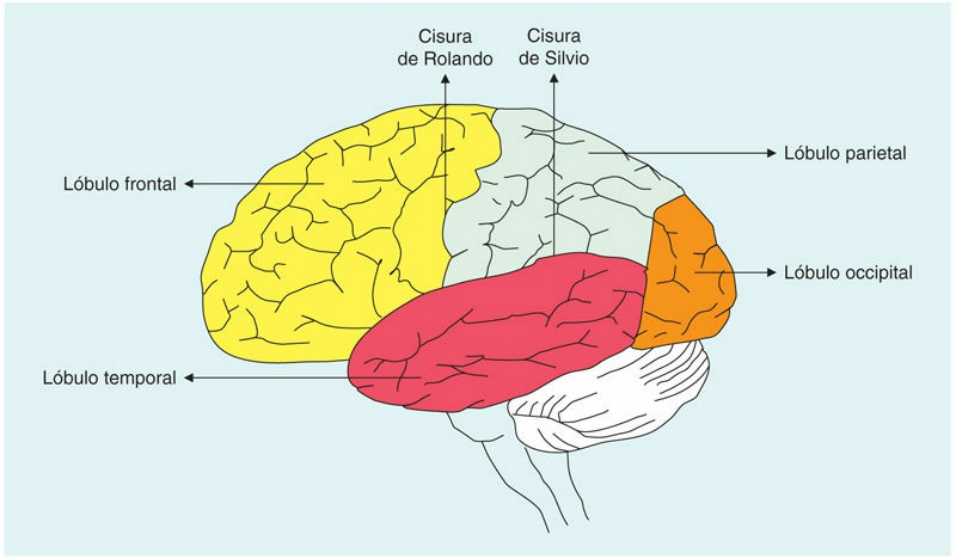


FIGURA 71-3 Vista lateral de un hemisferio cerebral.

Desde el punto de vista histológico, la corteza tiene un grosor de 1,5 a 4 mm, dependiendo de las diferentes regiones. Está formada por células dispuestas en estratos y fibras, de las que se distinguen tres tipos: isocórtex *(neocórtex)*, que ocupa el 90% de la superficie cortical, con seis estratos; *paleocórtex*, o corteza olfatoria, y *archicórtex* (hipocampo y giro dentado), con solo cuatro. En general, las aferencias terminan en las capas II y IV (capas granulares) y las eferencias parten de la V (piramidal) y de la VI. Además de

estar organizadas en láminas horizontales, las neuronas de la corteza lo están en forma de columnas verticales, que son las unidades funcionales. De la corteza parten impulsos eferentes hacia estructuras inferiores (p. ej., la vía piramidal) y recibe información desde ellas (p. ej., fibras talamocorticales que aportan los estímulos sensitivos y sensoriales). Finalmente, las diferentes regiones corticales se conectan entre sí mediante fascículos de asociación intrahemisféricos, formando «redes funcionales», e interhemisféricos.

Según la citoarquitectura, Brodmann diferenció hasta 50 áreas corticales asociadas, en algunos casos, a funciones concretas (fig. 71-4).

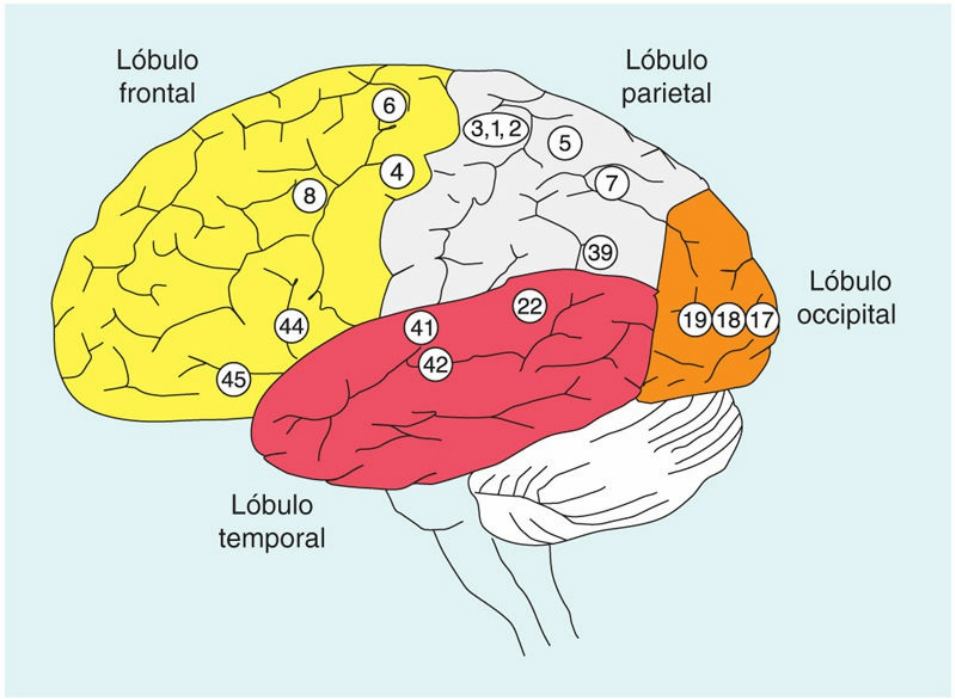


FIGURA 71-4 Principales áreas de Brodmann.

En el *lóbulo frontal* se localizan las siguientes: área 4 (corteza motora primaria), área 6 (área de asociación motora), área 8 (control de los movimientos oculares), áreas 44 y 45 (zonas motoras del lenguaje) y la región prefrontal. La región prefrontal desempeña varias funciones: *a)* inhibición del reflejo de la micción; *b)* inhibición de reflejos primitivos como el de hociqueo (despertado por cualquier contacto con la región peribucal), el de succión de los objetos situados entre los labios y el de prensión de objetos colocados en las manos; *c)* atención y perseverancia, y *d)* comportamiento frente al medio.

En el *lóbulo parietal* se encuentran las áreas 3, 2, 1 (corteza somatosensitiva primaria), las áreas 5 y 7 (áreas de asociación sensitiva), el área 39 (*gyrus angularis,* que es el área de recepción del lenguaje escrito) y el área 40 (*gyrus supramarginal* del lóbulo parietal del hemisferio dominante, donde se encuentra el centro de la praxis, encargado de la formulación de los planes para realizar los actos motores complejos que requieren aprendizaje previo).

El *lóbulo temporal* incluye las áreas 41 y 42 (áreas auditivas de Heschl), el

área 22 (muy extensa, que rodea a las dos anteriores y cuya zona posterior [área de Wernicke] actúa como receptora del lenguaje oral), parte del sistema límbico (v. más adelante) y diferentes zonas de asociación.

El *lóbulo occipital* incluye la corteza visual primaria (área 17) y las áreas visuales secundarias 18 y 19.

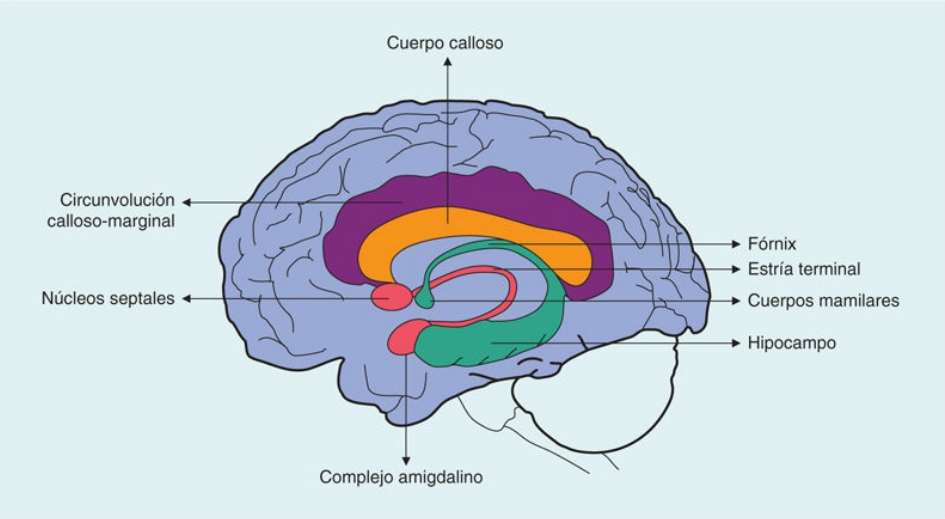


FIGURA E71-6 Vista sagital de un hemisferio cerebral.

Recuerdo fisiológico

Las principales funciones de la corteza cerebral son: *a)* generación de impulsos motores voluntarios (v. cap. 72) y de la organización de movimientos complejos (praxias); *b)* recepción e integración de la sensibilidad somática y de los sentidos (v. cap. 73) que permite el reconocimiento consciente (gnosis) de los objetos; *c)* lenguaje; *d)* memoria; *e)* funciones intelectuales superiores, y *f)* estados de ánimo y emociones. Evidentemente, para que estas funciones se desarrollen, es preciso que se mantenga un adecuado nivel de conciencia (v. cap. 78).

Antes de revisar brevemente las últimas cuatro funciones, debemos señalar el concepto de «dominancia hemisférica», según el cual uno de los dos hemisferios es considerado «dominante», al poseer los centros de lenguaje y de algunas praxias. En las personas diestras es el izquierdo, mientras que, en los zurdos, en un 70% es el izquierdo, en un 15% es el derecho y en el resto no existe dominancia. Realmente, la «dominancia» es un término útil en la localización de las lesiones, pero en realidad ambos hemisferios son complementarios. Así, el «dominante» opera dentro de la esfera consciente, es ideativo, analítico, segmentario y aritmético, mientras que el «subordinado o no dominante» opera fuera de la esfera consciente, es figurativo y plástico, sintético, holístico y geométrico.

Lenguaje

En términos simples, el lenguaje es la actividad psicomotora que permite comunicarnos con nuestros semejantes —y, aunque menos, con los animales —, ya que los vocablos y los signos gráficos son símbolos para designar los objetos y los conceptos. El sistema del lenguaje requiere de la normalidad de dos grupos de elementos: centros corticales y sistemas efectores.

Los *centros corticales* del lenguaje (fig. 71-5) son los siguientes: el área de Wernicke, que incluye la recepción del lenguaje oral, asociada a un área secundaria; el *gyrus angularis,* encargado de la recepción del lenguaje escrito; el área de Broca, que incluye el centro generador del lenguaje oral y un área secundaria, y el fascículo arqueado, que conecta directamente las áreas de Broca y Wernicke.

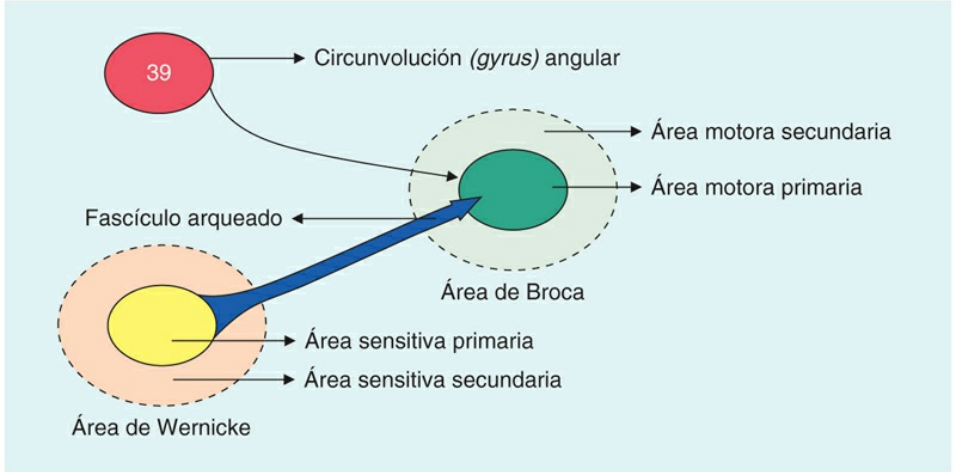


FIGURA 71-5 Esquema de las áreas corticales del lenguaje.

Los *sistemas efectores* son diferentes en el lenguaje oral y en el escrito. Así, el *lenguaje oral* requiere, además de los sistemas corticales generadores, los elementos precisos para su articulación (es decir, la adopción de una posición adecuada de la boca, la orofaringe y la nasofaringe precisa para la emisión de un fonema) y la generación de un chorro de aire que permita su emisión. La adecuada articulación de los sonidos depende de la normalidad del cerebelo, la protuberancia, el bulbo raquídeo y varios pares craneales (XII, X, IX y VII). Por otro lado, la fonación depende de una adecuada espiración y de la modulación del chorro de aire por la laringe. En el caso del *lenguaje escrito,* requiere la normalidad de los movimientos individuales e integrados de la mano.

Memoria

Es la capacidad de conservar las vivencias pasadas y devolverlas al campo de la conciencia, voluntaria o involuntariamente. Se trata de una función

compleja porque abarca el registro de las experiencias, su conservación, su evocación y su reproducción.

Existen tres tipos principales de memoria: *a)* sensorial; *b)* a corto plazo, y *c)* a largo plazo.

La *memoria sensorial* es de breve duración (escasos segundos) y gran capacidad de información. Se subdivide en icónica (visual, incluyendo colores o formas), ecoica (auditiva, que incluye tonos o velocidad de la voz), háptica (táctil, temperatura), gustativa y olfativa. Su base anatómica son las áreas sensoriales.

La *memoria a corto plazo,* también denominada *inmediata* o *working memory,* es similar a la RAM de un ordenador y permite almacenar entre 7 y 10 términos, con una duración de 20-30 s, excepto si se repasa o repite. Permite actividades habituales de la vida diaria (p. ej., construir una frase, repetir la última frase oída, seguir una dirección). Desde un punto de vista estructural, se considera que los mecanismos responsables se localizan en la corteza prefrontal dorsolateral.

La *memoria a largo plazo* afecta al conjunto de adquisiciones duraderas y con una capacidad casi ilimitada. Incluye dos grandes tipos: declarativa o explícita, cuando es posible recuperarla de forma consciente, y no declarativa o implícita, en el caso contrario. A su vez, dentro de la *memoria declarativa* se distinguen la memoria semántica (que almacena información sobre hechos) y la memoria episódica (que almacena las experiencias personales específicas). En la *memoria declarativa* tienen un papel importante el circuito de Papez y, especialmente, el hipocampo, que, a través del fórnix, envía la información a los tubérculos mamilares. Desde esta zona parte el fascículo de Vicq d'Azyr hacia el núcleo anterior del tálamo, desde donde se proyecta la información a la corteza frontal y a la circunvolución calloso-marginal, cerrando el círculo. La memoria remota tiene lugar en la corteza temporoparietal, izquierda en el caso de la semántica, derecha en la episódica. La *memoria no declarativa* mejor caracterizada es la memoria procedimental (recuerdo de las habilidades motoras y ejecutivas necesarias para realizar una tarea). El hipocampo no desempeña un papel importante en la *memoria procedimental,* habiendo sido implicados el cerebelo, los ganglios basales y las áreas de asociación.

Funciones intelectuales superiores

Incluyen múltiples aspectos, como el manejo del material aprendido, las operaciones aritméticas, el pensamiento abstracto, la orientación espaciotemporal, la atención o el comportamiento. Aunque se desconocen múltiples aspectos, estas funciones se localizan principalmente en la zona premotora del lóbulo frontal y en áreas de asociación en los lóbulos parietales.

Estados de ánimo y emociones

Están regidos por el lóbulo frontal y el sistema límbico (principalmente, el complejo amigdalino y los núcleos septales), así como sus proyecciones hacia el hipotálamo.

Exploración

La exploración de la motilidad, la sensibilidad y los sentidos se indicará en los capítulos 72 y 73. En este apartado se contemplarán el resto de las funciones.

Lenguaje

La exploración del lenguaje incluye varios tipos de pruebas que permiten identificar la localización de las lesiones: *a) evaluación del lenguaje espontáneo,* que depende de la integridad de los centros motores (área de Broca); este aspecto permite la clasificación de las afasias en dos tipos, a saber, *fluentes,* en las que no existe lesión de las áreas motoras («afasias posteriores»), y *no fluentes,* en las que estas regiones están afectadas («afasias anteriores»); *b) comprensión del lenguaje oral,* que depende de la integridad de las áreas receptoras (área de Wernicke) y del fascículo arqueado; *c) repetición,* que requiere la normalidad de las áreas primarias del lenguaje (motora y sensitiva) y de la conexión entre ambas por el fascículo arqueado (áreas perisilvianas); *d) lectura,* que precisa la normalidad del área 39 *(gyrus angularis)* y de la aportación de la información ocular a dicha región, y *e) escritura,* que depende de todas las áreas del lenguaje.

Además, es interesante evaluar la presencia de otros datos. Así, las *parafasias* (alteración de palabras normales) pueden ser fonémicas (sustituyendo o desplazando un fonema, p. ej., «pecera» por «pereza») o semánticas (manteniendo la palabra emitida una relación morfológica con la considerada, p. ej., «sola» por «sala», o perteneciendo ambas al mismo campo semántico, p. ej., «silla» por «mesa»). Otras alteraciones presentes en las afasias fluentes son los *neologismos* (creación de nuevas palabras) y la *jergafasia* (un lenguaje con estructura gramatical, pero incomprensible). En las afasias motoras es habitual encontrar *agramatismo* (carácter telegráfico) y *disprosodia* (ausencia de ritmo y melodía).

Memoria

La *memoria inmediata* se explora mediante la repetición inmediata de varios números y, mejor, si se quiere poner a prueba la capacidad de aprender cosas nuevas, invitando al paciente a repetir algunas palabras pasados unos minutos. La *memoria declarativa (reciente o remota)* se comprueba preguntando por hechos de la vida personal (p. ej., datos generales de la formación escolar, de la profesión o familiares) que puedan ser verificados de otra

forma para estar seguros de la veracidad de las respuestas o por datos históricos que el paciente, por su formación, deba conocer. La *memoria procedimental* se explora indicando al paciente que realice actividades aprendidas hace tiempo (p. ej., andar en bicicleta).

Praxias

La evaluación de las praxias se efectúa mediante varios tipos de pruebas: *a) manipulación concreta de objetos,* mediante actividades simples (utilizar un peine, un encendedor) o complejas (encender una vela con una cerilla sacada de una caja); *b) ejecución de gestos mediante órdenes o imitación,* tanto simbólicos (p. ej., signo de la cruz) como mímicos (simular cepillarse los dientes); *c) actividades gráficas y constructivas,* como dibujar de forma espontánea y después mediante copia de varios elementos (p. ej., un triángulo, una casa, una margarita), y *d) examen del vestir.*

Funciones cognitivas (gnosis)

Incluyen el conocimiento del propio cuerpo como un espacio definido, la identificación del espacio extracorporal y el reconocimiento de los objetos. Evidentemente, estas pruebas requieren una exploración previa que demuestre la normalidad de los sistemas sensitivos y sensoriales. Para explorar el *conocimiento del propio cuerpo,* se solicita al paciente que designe e identifique diferentes partes corporales. En el *conocimiento global del medio externo* son útiles dos pruebas: el reconocimiento de objetos localizados en diferentes puntos y la identificación de imágenes compuestas (p. ej., un paisaje con diferentes elementos). El *reconocimiento de objetos concretos* puede realizarse mediante el tacto (estereognosia), la vista o el oído.

Funciones intelectuales superiores

Existen diversas pruebas (cuestionarios) que permiten su evaluación y cuya descripción excede los límites de este manual.

Síndromes corticales funcionales

En este apartado únicamente estudiaremos las afasias, las amnesias, las apraxias y las agnosias.

Afasias

Son trastornos regresivos del lenguaje —no puede ser afásico quien no ha tenido lenguaje con anterioridad—, atribuibles a la afectación de los mecanismos centrales. Por lo tanto, son diferentes de la *disfonía,* en la que es

anormal la fonación por afectación de la laringe o de los músculos respiratorios, y de la *disartria,* en la que es anormal la articulación de las palabras por trastornos de la inervación de los músculos que intervienen en su emisión. Los tipos de afasia más característicos se exponen a continuación (tabla 71-3).

Tabla 71-3

Diferencias entre los tipos principales de afasias

Tipo de afasia	Fluencia	Comprensión	Repetición	Lectura	Escritura	Topografía
Motora (Broca)	No	Sí	Alterada	Normal	Alterada	Área motora primaria
Transcortical motora	No	Sí	Normal	Normal	Alterada	Área motora secundaria
Sensitiva (de Wernicke)	Sí	No	Alterada	Normal	Alterada	Área sensitiva primaria
Transcortical sensitiva	Sí	No	Normal	Normal	Alterada	Área sensitiva secundaria
Conducción	Sí	No	Alterada	Normal	Alterada	Fascículo arqueado
Alexia con agrafia	Sí	Sí	Normal	Alterada	Alterada	*Gyrus angularis*
Alexia sin agrafia	Sí	Sí	Normal	Alterada	Normal	Corteza occipital del hemisferio dominante + Zona posterior del cuerpo calloso

Afasia motora, expresiva o de Broca

Se debe a la lesión del área motora principal del lenguaje. Presenta las siguientes características: *a)* el *lenguaje espontáneo* se caracteriza por ser no fluente, es decir, lento, escaso y requiere esfuerzo y pausas frecuentes para encontrar la palabra adecuada; asimismo, es rico en sustantivos y verbos (telegráfico) y contiene incorrecciones gramaticales; *b)* la *comprensión* está intacta, por estarlo el área de Wernicke; *c)* la *repetición* está alterada al fallar uno de los elementos del «circuito principal»; *d)* la *lectura* es normal, y *e)* la *escritura* se ve afectada, con una mala caligrafía, letra ancha y muchos borrones.

Afasia sensorial, receptiva o de Wernicke

El asiento de la lesión responsable es la circunvolución temporal superior, ya que es en ella donde reside el área de Wernicke. Sus características son las siguientes: *a)* el *lenguaje espontáneo* es fluente, ya que no están lesionados los centros motores; sin embargo, presenta parafasias, neologismos y jergafasia, y

su contenido es pobre; *b)* la *comprensión* del lenguaje oral está muy alterada y, a diferencia de la anterior, el paciente no es consciente de su defecto; *c)* la *repetición* está alterada al fallar uno de los elementos del circuito principal; *d)* la *lectura* es normal, y *e)* la *escritura* presenta una buena caligrafía, pero está llena de errores.

Afasia de conducción

Se debe a una lesión del fascículo arqueado y sus características son similares a las de la afasia de Wernicke, aunque lo que está más afectado es la repetición y, por otro lado, el paciente es consciente del defecto.

Afasias transcorticales (motora y sensorial)

Se deben a la afectación de las áreas secundarias (motora o sensorial). Son equivalentes a las formas en las que están afectadas las áreas primarias, aunque la repetición permanece intacta (ya que el «circuito principal» no está lesionado).

Alexia y agrafia

Consiste en la incapacidad de leer (alexia) y de escribir (agrafia). Aunque suelen aparecer de forma asociada a otras formas de afasia, también pueden hacerlo de forma aislada en las lesiones del giro angular del lóbulo parietal del hemisferio dominante, que es el centro encargado de procesar el lenguaje escrito.

La alexia sin agrafia —y sin afasia— es una situación particular que aparece cuando se asocian dos lesiones: la afectación de la corteza occipital del hemisferio dominante y una lesión posterior del cuerpo calloso, que impide que la información de la otra corteza occipital acceda al *gyrus angularis.* Al no estar lesionada el área 39, no aparecen agrafia ni afasia.

Amnesias

Se denomina de forma genérica *amnesia* a la pérdida de memoria declarativa. Habitualmente, se describen tres tipos: *anterógrada,* cuando el paciente es incapaz de adquirir nuevos recuerdos a partir de la actuación de un agente desencadenante; *retrógrada,* cuando afecta a hechos previos a la actuación del agente desencadenante, y *amnesia global transitoria* o *amnesia lacunar,* cuando corresponde a un período concreto de tiempo.

Las causas pueden ser psicológicas u orgánicas (p. ej., traumatismos, alteraciones metabólicas [síndrome de Kórsakov en el alcoholismo], vasculares [infartos], infecciosas [herpética], enfermedad de Alzheimer o neoplasias) siempre que esté afectado el sistema límbico.

Apraxias

La apraxia es un trastorno neurológico caracterizado por la pérdida de la

capacidad de llevar a cabo un acto motor, previamente aprendido y familiar, a pesar de tener la capacidad física (tono muscular y coordinación) y el deseo de realizarlo. Las tres principales formas son la apraxia ideatoria, la ideomotora y la melocinética *(limb kinetic apraxia).* Es habitual estudiar en este apartado dos situaciones que no cumplen criterios, pero reciben esta denominación (la «apraxia» construccional y la «apraxia» del vestido).

Apraxia ideatoria

En este trastorno, el paciente es capaz de realizar los actos elementales que constituyen un acto complejo, pero es incapaz de realizar este último. En definitiva, falla el «programa», por lo que no queda claro el objetivo del acto, aunque se mantienen de alguna forma los actos elementales.

Por ejemplo, se le proporciona una vela y una caja de cerillas y se le indica que encienda la vela con una cerilla. El paciente con apraxia ideatoria es capaz de acercar una cerilla sin encender la vela o intenta encender directamente la vela con la caja.

Indica habitualmente una afectación bihemisférica o una lesión temporoparietal del hemisferio dominante.

Apraxia ideomotora

En esta forma, el paciente es capaz de concebir el acto solicitado cuando se le indica, pero no puede llevarlo a cabo de forma correcta. En otros términos, se mantiene el «programa», por lo que queda claro el objetivo del acto, pero fallan los actos individuales.

Así, por ejemplo, el paciente es incapaz de realizar actos como dibujar un círculo en el aire, decir adiós con la mano, cepillarse los dientes o girar una llave en una cerradura.

Esta forma de apraxia puede ser bilateral o unilateral (v. fig. e71-7). En las formas bilaterales, las lesiones se localizan en el hemisferio dominante, bien en la circunvolución supramarginal (área 40), bien en el fascículo arqueado que conecta esta zona con las regiones premotoras o en estas últimas. En la forma unilateral, la lesión asienta en el cuerpo calloso, que impide la llegada de información desde el hemisferio dominante.

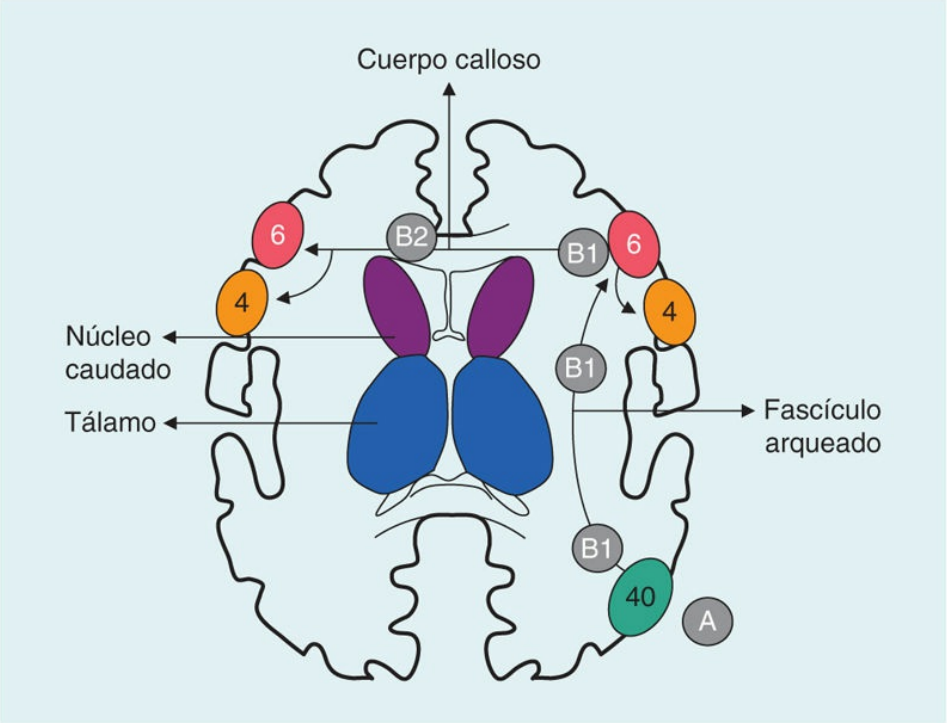


FIGURA E71-7 Apraxia ideomotora. *B1,* forma bilateral; *B2,* forma unilateral; *4,* área motora primaria; *6,* área motora secundaria; *40, gyrus* supramarginal.

Apraxia melocinética

Los pacientes con este tipo de afectación presentan una pérdida de destreza o de la capacidad de realizar movimientos finos, graduales, precisos, independientes de los dedos, pero coordinados.

Se explora, por ejemplo, girando una moneda o presionando de forma repetida un botón.

La lesión habitualmente reside en el área motora secundaria del hemisferio dominante.

«Apraxias» construccional y del vestido

La *apraxia construccional* consiste en la incapacidad de dibujar o reproducir el dibujo de objetos sencillos y de construir figuras simples (p. ej., una estrella, con palillos o cerillas), mientras que la *apraxia del vestido* consiste en la dificultad de emplear de forma adecuada las prendas de vestir. Ambas suelen corresponder a lesiones anatómicas o funcionales (p. ej., la encefalopatía hepática) del lóbulo parietal del hemisferio no dominante.

Agnosias

Son estados patológicos que se caracterizan por incapacidad para reconocer el propio cuerpo, su relación con el exterior o los diversos objetos, pese a la integridad de los sistemas sensitivos y sensoriales, lo cual significa que el paciente no puede comparar la percepción actual con experiencias anteriores.

La alteración del *reconocimiento del propio cuerpo* se manifiesta por

anosognosia (ignorancia de la afectación de un hemicuerpo lesionado) o *asomatognosia* (incapacidad para reconocer segmentos del propio cuerpo). En ambos casos, las lesiones radican en el lóbulo parietal del hemisferio no dominante.

Una forma menos amplia de este trastorno aparece en el *síndrome de Gerstmann,* que incluye agrafia, acalculia, indistinción izquierda-derecha y falta de reconocimiento diferenciado de los dedos; en este caso, la lesión es del lóbulo parietal del hemisferio dominante.

La incapacidad de *reconocimiento del medio exterior* aparece, entre otros, en la *simultagnosia* (imposibilidad para reconocer más de un objeto a la vez o de percibir el conjunto de una imagen compleja). En otros términos, el individuo es incapaz de integrar los objetos individuales en un todo («los árboles no dejan ver el bosque»).

Un caso particular es el *síndrome de Balint,* debido a la lesión bilateral de la región parietooccipital y caracterizado por simultagnosia, apraxia ocular (incapacidad para fijar la vista) y ataxia óptica (incapacidad para dirigir la mano hacia un objeto guiada por la vista).

La incapacidad para el *reconocimiento de objetos* puede comprender *astereognosia* (o incapacidad para reconocer los objetos por el tacto), *agnosia visual* (o incapacidad de reconocimiento de objetos a través de la vista) y *agnosia auditiva* (incapacidad de reconocimiento de sonidos). Existen muchos tipos de agnosia visual, de los que destacamos la *agnosia de los colores* y la *prosopagnosia* (incapacidad del reconocimiento de rostros).

Síndromes topográficos de la corteza

Mecanismos y causas

Las principales causas de lesiones focales son de origen vascular (infartos y hemorragias), tumoral o traumático.

Consecuencias y manifestaciones

Lóbulo frontal

La *afectación unilateral* extensa va a ocasionar una lesión de la primera neurona contralateral (v. cap. 72), oftalmoplejía supranuclear (por lesión del área 8) y un conjunto de síntomas denominado síndrome prefrontal que incluye incontinencia de esfínteres, presencia de reflejos anormales (hociqueo, chupeteo, prensión), deficiencia de atención y alteraciones del comportamiento que oscila entre la abulia (lesión lateral) con descuido del aseo personal o del desempeño de los deberes profesionales y la moria (áreas

mediales), con euforia, jocosidad e irritación episódica. Si el hemisferio dominante está afectado, a los datos anteriores se añade afasia motora.

La *afectación bilateral* de las zonas prefrontales ocasiona un síndrome de desconexión con el ambiente, denominado mutismo acinético de Kairns.

Lóbulo parietal

La *afectación unilateral* del hemisferio dominante ocasiona hemianestesia contralateral (v. cap. 73), alexia con agrafia (por lesión del área 39), apraxia ideatoria e ideomotora y síndrome de Gerstmann (v. anteriormente). Sin embargo, la afectación del hemisferio no dominante, además de hemianestesia, da lugar a apraxia construccional, apraxia del vestido, anosognosia y asomatognosia.

La afectación bilateral genera el síndrome de Balint (v. anteriormente).

Lóbulo temporal

Además de la afasia de Wernicke, si el hemisferio dominante está afectado, en las lesiones temporales unilaterales se alteran la memoria y los impulsos primarios (p. ej., agresividad). La afectación temporal bilateral da lugar al síndrome de Klüver-Bucy, que se caracteriza por placidez, disminución del reconocimiento de personas, hipersexualidad y tendencia a examinar los objetos chupando y tocando.

Lóbulo occipital

Afecta principalmente a la visión, lo que ocasiona hemianopsia (lesiones unilaterales) o ceguera (lesiones bilaterales).

Autoevaluación

Preguntas

1. ¿Cuál de las siguientes estructuras forma parte del telencéfalo?
    a) Hipotálamo
    b) Epífisis
    c) Tálamo
    d) Núcleo caudado
    e) Núcleo subtalámico
2. Las células encargadas de la formación de mielina en el sistema nervioso periférico son:
    a) Ependimarias
    b) Astrocitos
    c) Oligodendrocitos
    d) Microglía
    e) Ninguna de las anteriores
3. La liberación de CGRP *(calcitonin gene-related peptide)* desempeña un

papel patogénico clave en:

a) Cefalea tensional
b) Migraña
c) Cefalea «en racimos»
d) Cefalea de las enfermedades febriles
e) Cefalea hípnica

4. ¿Cuál de las siguientes áreas de Brodmann está encargada del control de los movimientos oculares?

a) Área 4
b) Área 6
c) Área 8
d) Área 39
e) Área 44

5. El hipocampo desempeña un papel esencial en:

a) Memoria sensorial
b) Memoria inmediata
c) Memoria declarativa
d) Memoria procedimental
e) Ninguna de las anteriores

6. En la afasia de Wernicke no esperaría encontrar:

a) Jergafasias
b) Parafasias
c) Neologismos
d) Alteraciones de la repetición
e) Disprosodia

7. En un paciente con lesión del fascículo arqueado del hemisferio dominante, esperaría encontrar:

a) Apraxia ideatoria
b) Apraxia ideomotora
c) Apraxia construccional
d) Apraxia del vestido
e) Ninguna de las anteriores

8. La presencia de acalculia es uno de los datos que definen el síndrome de:

a) Balint
b) Gerstmann
c) Cairns
d) Klüver-Bucy
e) Kórsakov

9. La alexia con agrafia aislada aparece en una lesión de:

a) Área de Broca
b) Área de Wernicke
c) Fascículo arqueado
d) Área 39 *(gyrus angularis)*
e) Área 40 *(gyrus supramarginalis)*

10. No es un dato característico de la afectación parietal del hemisferio no dominante:
    a) Hemianestesia
    b) Anosognosia
    c) Agresividad
    d) Apraxia del vestido
    e) Asomatognosia

Respuestas

1. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: el diencéfalo, situado en el centro de la cavidad craneal, está formado por cuatro estructuras diferentes: el hipotálamo, el tálamo, el epitálamo y el subtálamo. El núcleo caudado forma parte de los ganglios de la base del telencéfalo.

2. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: las células de soporte presentes en el sistema nervioso central forman la glía y son de tres tipos diferentes: astrocitos, oligodendrocitos y microglía. Los oligodendrocitos desempeñan un papel fundamental al ser los responsables de la formación de mielina en el sistema nervioso central. Esta función es desempeñada en el sistema nervioso periférico por las células de Schwann.

3. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: en la migraña, sobre la base de una predisposición genética, la actuación de factores desencadenantes da lugar a una puesta en marcha de una «vía final» común en la que se distinguen tres fases: prodrómica, aura y cefalea. Los dos principales mediadores de esta fase son CGRP *(calcitonin gene-related peptide)* y PACAP *(pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide).*

4. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: en el lóbulo frontal se localizan las siguientes: área 4 (corteza motora primaria), área 6 (área de asociación motora), área 8 (control de los movimientos oculares), áreas 44 y 45 (zonas motoras del lenguaje) y la región prefrontal.

5. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: en la memoria declarativa tienen un papel importante el circuito de Papez y, especialmente, el hipocampo.

6. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: el agramatismo (carácter telegráfico) y la disprosodia (ausencia de ritmo y melodía) son característicos de las afasias motoras.

7. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: en las formas bilaterales de apraxia ideomotora, las lesiones se localizan en el hemisferio dominante, bien en la zona próxima a la circunvolución supramarginal, bien en el fascículo arqueado que conecta esta zona con las regiones premotoras o en la región premotora. En la forma unilateral, la lesión asienta en el cuerpo calloso, que impide la llegada de información desde el hemisferio dominante.

8. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: en el síndrome de Gerstmann, que incluye agrafia, acalculia, indistinción izquierda-derecha y falta de reconocimiento diferenciado de los dedos, la lesión asienta en el lóbulo parietal del hemisferio dominante.

9. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: la incapacidad de leer (alexia) y la de escribir (agrafia), aunque suelen aparecer de forma asociada a otras formas de afasia, también pueden aparecer de forma aislada en las lesiones del giro angular del lóbulo parietal del hemisferio dominante, que es el centro encargado de procesar el lenguaje escrito.

10. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: la afectación del hemisferio no dominante, además de hemianestesia, da lugar a apraxia construccional, apraxia del vestido, anosognosia y asomatognosia.

CAPÍTULO 72

1883

Fisiopatología de la motilidad voluntaria

En este capítulo, tras un breve recuerdo de los aspectos generales de la función motora, estudiaremos la fisiopatología de tres de sus aspectos más importantes: la motilidad voluntaria, el tono muscular y los reflejos. Con esta información, podremos distinguir las características de los dos síndromes neurológicos principales (síndrome piramidal y síndrome de motoneurona inferior). La afectación de la motilidad por alteración muscular se estudiará en el capítulo 80. En capítulos posteriores se completará el estudio de esta actividad (motilidad dependiente de pares craneales [v. cap. 74], coordinación, equilibrio y marcha [v. cap. 75], y núcleos de la base [v. cap. 76]).

Recuerdo anatómico y fisiológico general

En un sentido amplio, puede definirse la función motora como la capacidad para desplazar de forma ordenada en el espacio parte o todo el organismo mediante la contracción de los músculos actuando sobre las palancas óseas. Esta actividad es compleja, ya que requiere de tres tipos de elementos (fig. 72-1): *a)* la movilidad individual de cada grupo muscular; *b)* la coordinación de los movimientos de los grupos musculares, y *c)* el desarrollo de «patrones» específicos para el desarrollo de movimientos complejos.

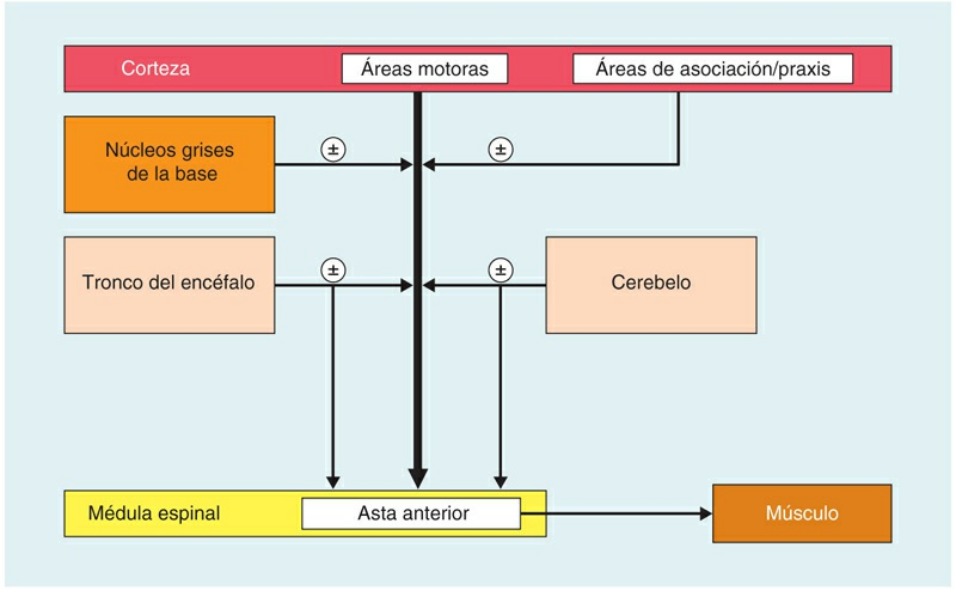


FIGURA 72-1 Esquema general de la motilidad.

La *movilidad individual* de cada grupo muscular depende de la integridad de tres elementos: *a) vía piramidal* (o primera motoneurona), que conduce los impulsos desde las áreas motoras corticales hasta los núcleos motores localizados en el tronco del encéfalo o en las astas anteriores de la médula espinal; *b) segunda motoneurona,* que conduce los estímulos desde el tronco y la médula hasta los músculos efectores, y *c) músculos efectores.*

La *coordinación y el control de los movimientos individuales* dependen de tres tipos de influencias sobre los sistemas anteriores: el cerebelo, los núcleos grises de la base del encéfalo y la influencia de estructuras del tronco del encéfalo (p. ej., formación reticular, núcleos vestibulares, núcleo rojo).

Finalmente, existe un *control cortical* sobre las estructuras anteriores, tanto en lo que respecta a la formación de patrones de movilidad (v. cap. 71) como por aferencias sensitivas que informan de cómo va discurriendo la actividad motora.

Fisiopatología de la motilidad voluntaria

Recuerdo anatómico y fisiológico

La adecuada motilidad individual requiere, como hemos señalado previamente, la normalidad de tres elementos: la vía piramidal, las «segundas motoneuronas» y la musculatura estriada esquelética (v. cap. 80). En este capítulo revisaremos principalmente los dos primeros elementos.

Vía piramidal (primera motoneurona o motoneurona superior)

La denominación de esta vía se explica porque forma en el bulbo raquídeo unas estructuras denominadas «pirámides bulbares» (fig. 72-2). Anecdóticamente, el cuerpo de las neuronas que la constituyen también recibe la denominación de «células piramidales de Betz».

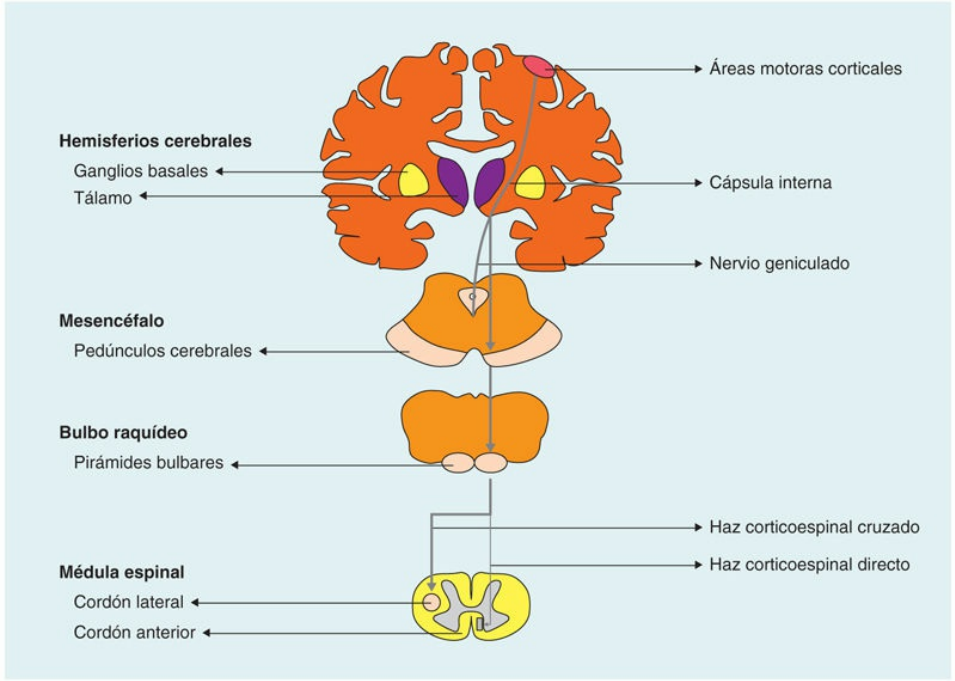


FIGURA 72-2 Esquema general de la vía piramidal.

La vía piramidal se inicia en la región prerrolándica de la *corteza cerebral* (áreas 4 y 6), donde se encuentran localizados los somas de las neuronas que la constituyen. Las motoneuronas se disponen siguiendo una distribución somatotópica («homúnculo motor»), en la que la extensión de cada zona guarda una relación directa con la complejidad de los movimientos localizados (fig. 72-3). Aproximadamente un 40% de los axones proceden del área 4 y el resto proceden del área 6. Por ello, la vía piramidal no solo incluye

axones «piramidales», sino también axones «parapiramidales», responsables de varias manifestaciones clínicas (v. más adelante).

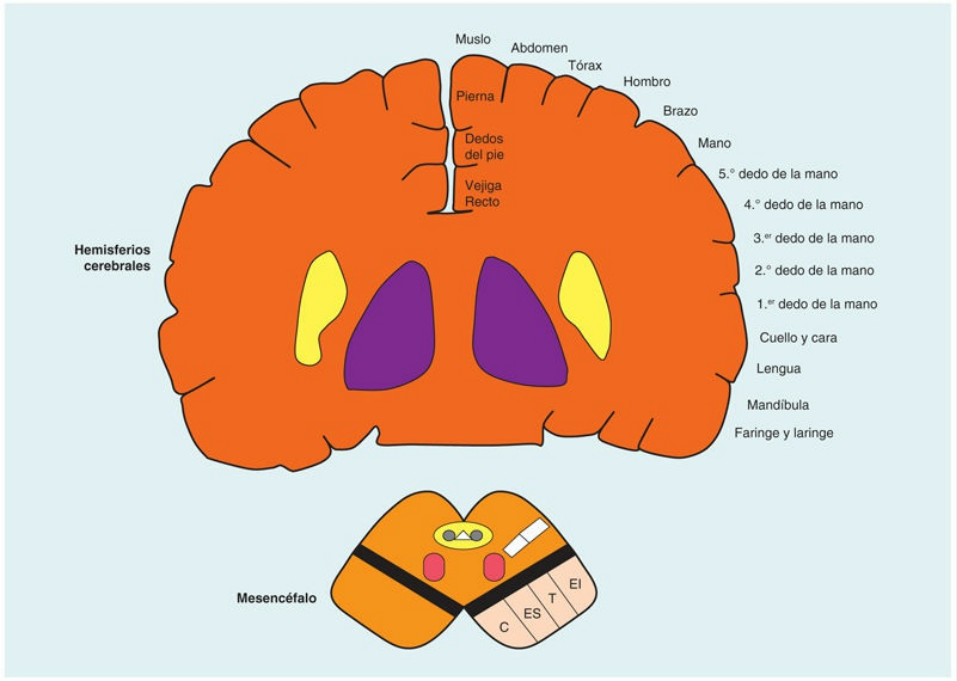


FIGURA 72-3 Distribución somatotópica en la vía piramidal. *C,* cara; *EI,* extremidad inferior; *ES,* extremidad superior; *T,* tórax.

Los axones de estas neuronas confluyen formando la *cápsula interna,* localizada entre el tálamo y los ganglios basales. Inmediatamente antes de entrar en el *tronco del encéfalo,* la vía piramidal da lugar al *nervio geniculado,* que inerva de modo bilateral los núcleos de los pares craneales motores, con excepción del subnúcleo inferior del facial, que exclusivamente recibe inervación contralateral. En el *mesencéfalo,* la vía piramidal constituye los pedúnculos cerebrales, en los que también se dispone de forma somatotópica (v. fig. 72-3). En la *protuberancia,* la vía piramidal es «disgregada» en fascículos, debido a las fibras que entran o salen del cerebelo. En el *bulbo raquídeo,* los axones confluyen de nuevo y forman las pirámides bulbares. En esta zona, cerca del 80% se decusan y constituyen el haz piramidal cruzado que desciende en la *médula* por el *cordón lateral,* mientras que el 20% restante continúan sin decusarse por el *cordón anterior* de la médula. Tanto el haz cruzado como el directo terminan en las motoneuronas de las astas anteriores de la médula del lado contrario a aquel en el que residen sus células de origen; para ello, las fibras del haz piramidal directo cruzan la línea media inmediatamente antes de ingresar en las astas anteriores.

Segunda motoneurona o motoneurona inferior

La vía final común de la motoneurona superior y de otros elementos

reguladores está formada por las motoneuronas inferiores (fig. 72-4). El soma de estas células (motoneuronas α) se localiza en las astas anteriores de la médula y sus axones constituyen sucesivamente las raíces anteriores, los plexos y los nervios periféricos, y termina en las fibras musculares mediante las «placas motoras». Cada motoneurona proporciona inervación a fibras musculares en número variable entre 10 y 150 que, con la neurona y su cilindroeje, constituyen una «unidad motora».

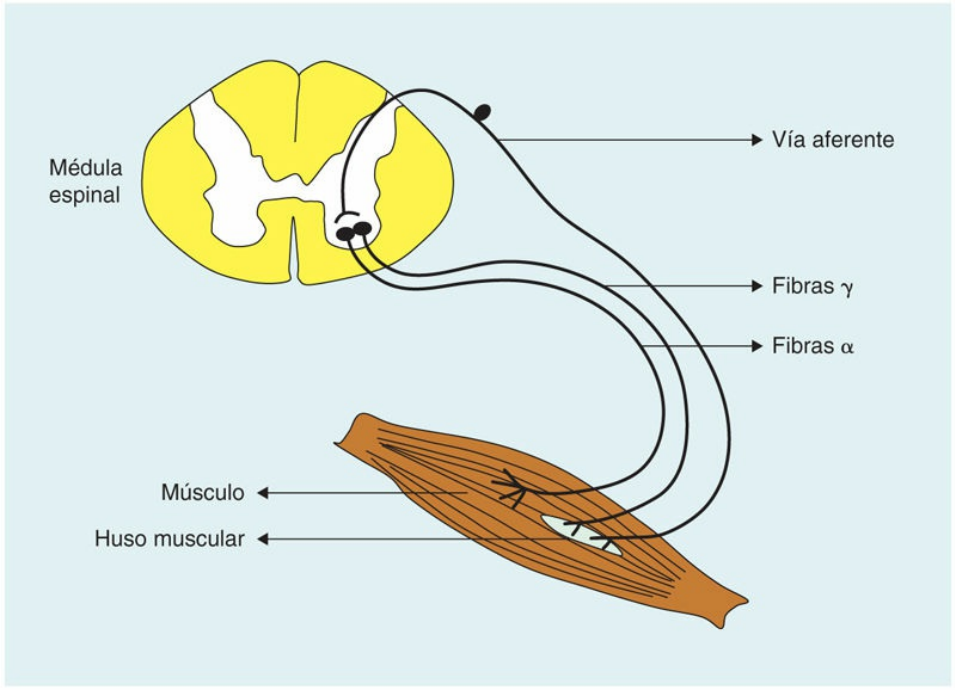


FIGURA 72-4 Esquema general de la motoneurona inferior.

En las astas anteriores también se encuentran los somas de las motoneuronas γ. Los axones de estas motoneuronas acompañan a los de las fibras α e inervan los husos musculares.

Exploración

En general, la principal manifestación clínica de las alteraciones de la motilidad voluntaria es la debilidad muscular. Es importante distinguir este síntoma de la astenia y de la ataxia (v. cap. 75), para lo cual es imprescindible la exploración física. En este sentido, es útil señalar que, en las formas crónicas de afectación motora, los hallazgos patológicos en la exploración preceden a la aparición de los síntomas.

La exploración de la motilidad voluntaria se lleva a cabo indicando al paciente que realice movimientos específicos para cada grupo muscular y comprobando el resultado. La valoración de la movilidad habitualmente se realiza empleando la escala del MRC (Medical Research Council) (tabla 72-1).

Tabla 72-1

Escala del Medical Research Council

Grado de fuerza	Definición
5	Fuerza normal
4	Movimiento activo contra gravedad y resistencia
3	Movimiento activo contra gravedad, no frente a resistencia
2	Movimiento activo sin influencia de la gravedad
1	Trazas de movimiento
0	Ausencia de movimiento

En la evaluación general del paciente en el que no existe una sospecha específica de alteración de la motilidad, es suficiente realizar una evaluación general, empleando las maniobras de Barré y de Mingazzini. Estas pruebas consisten, respectivamente, en mantener los brazos extendidos y a la misma altura (Barré), o las piernas elevadas y con las rodillas flexionadas en decúbito supino también a la misma altura (Mingazzini), siempre con los ojos cerrados. De esta forma se comprueba que las extremidades cuya motilidad es deficitaria caen de forma precoz. Una exploración más detallada puede realizarse de forma simple realizando varias maniobras que evalúan las diferentes raíces. Así, la motilidad de la extremidad inferior debe evaluarse de arriba abajo, primero por delante y luego por detrás. La secuencia es: flexión de la cadera (A), extensión de la rodilla (B), dorsiflexión del tobillo (C), extensión de la cadera (D), flexión de la rodilla (E) y flexión plantar del tobillo (F). Las raíces nerviosas correspondientes van de dos en dos tanto por delante como por detrás: A (L2-L3), B (L3-L4), C (L4-L5), D (L4-L5), E (L5-S1) y F (S1-S2). En la extremidad superior la secuencia sigue una espiral de arriba abajo: abducción del hombro (A), flexión del codo (B), extensión del codo (C), extensión de la muñeca (D), flexión de la muñeca (E), flexión de los dedos (F) y extensión de los dedos (G). Las raíces nerviosas correspondientes son: A (C5), B (C5-C6), C (C6-C7), D (C6-C7), E (C7-C8), F y G (C8).

La exploración de la motilidad debe complementarse con la evaluación de la masa muscular (v. cap. 80), el tono y los reflejos (v. más adelante).

Alteraciones

Los trastornos de la motilidad pueden ser *positivos (irritativos),* por hiperactividad de las neuronas, o *negativos (deficitarios),* cuando el cuerpo neuronal o el axón han sido lesionados seriamente. En este capítulo nos vamos a ocupar, preferentemente, de los trastornos negativos.

Trastornos positivos o irritativos

Los principales son las convulsiones, las fasciculaciones y las fibrilaciones. Las *convulsiones* son contracciones tónicas o clónicas —es decir, sostenidas o

bruscas y reiteradas, respectivamente— de grupos musculares o de toda la musculatura, que se observan en la epilepsia y que son índice de actividad excesiva e incontrolada de las neuronas motoras corticales (v. cap. 78). Las *fasciculaciones* corresponden a la contracción de las fibras musculares integrantes de unidades motoras aisladas. Este tipo de alteración da lugar a desplazamientos musculares que son visibles, ya que se transmiten a la piel que cubre el músculo interesado. Las fasciculaciones son índice de irritación de las motoneuronas de las astas anteriores de la médula (p. ej., esclerosis lateral amiotrófica) o, menos veces, de sus cilindroejes. Las *fibrilaciones* son contracciones de fibras musculares desnervadas que expresan un aumento del número de receptores, incluso fuera de la placa motora y, por lo tanto, son hipersensibles a la acetilcolina. Por ello, estas fibras musculares responden a pequeñas cantidades de este neurotransmisor que circulan o que difunden desde las fibras normales próximas. A diferencia de las fasciculaciones, las fibrilaciones no son apreciadas por inspección, aunque sí pueden ser registradas mediante la electromiografía.

Trastornos negativos o deficitarios

La disminución de la motilidad voluntaria se denomina *parálisis,* si es total, y *paresia,* si es parcial. La debilidad puede adoptar diferentes patrones topográficos y temporales que sugieren mecanismos concretos.

Debilidad generalizada aguda. Afecta a la musculatura estriada de todo el organismo (incluidos los músculos dependientes de pares craneales). Con frecuencia corresponde a alteraciones electrolíticas (v. cap. 68), algunas miopatías y alteraciones de la unión neuromuscular (v. cap. 80), polirradiculoneuropatías agudas (p. ej., síndrome de Guillain-Barré) y, rara vez, a isquemia aguda del sistema nervioso central.

Debilidad simétrica subaguda o crónica proximal. Es un cuadro característico de las miopatías. De forma menos habitual también puede aparecer en algunas neuropatías.

Debilidad simétrica subaguda o crónica distal. Es un cuadro característico de las neuropatías. También puede aparecer de forma menos habitual en algunas miopatías congénitas (p. ej., distrofia miotónica de Steinert).

Paraplejía o paraparesia. Expresa una afectación total o parcial de la motilidad de ambas extremidades inferiores. Puede corresponder a lesiones interhemisféricas (ya que las fibras correspondientes a las extremidades inferiores tienen esa localización), a lesiones en la zona central del puente o a afectación medular (traumática, vascular o tumoral).

Tetraplejía o tetraparesia. Se traduce en una afectación total o parcial de la función motora de las cuatro extremidades. Habitualmente corresponde a lesiones medulares altas (traumáticas, vasculares o tumorales) o a lesiones que afectan a la mielina (p. ej., desmielinizantes, como la esclerosis múltiple, o

metabólicas, como la deficiencia de la vitamina B_{12}).

Hemiplejía o hemiparesia. Supone la afectación de ambas extremidades de un hemicuerpo. Indica lesión de la vía piramidal desde la corteza hasta las astas anteriores. La presencia de otros datos orienta hacia la localización exacta de la lesión.

Monoplejía. Se denomina de esta manera a la afectación motora de una extremidad aislada.

Afectación aislada de grupos musculares o de músculos aislados. Sugiere la afectación de raíces, troncos o nervios concretos.

Fisiopatología del tono muscular

Se denomina tono muscular a la resistencia percibida por un explorador cuando se moviliza pasivamente una articulación, excluyendo el efecto de la gravedad.

Recuerdo anatómico y fisiológico

El tono muscular depende de tres elementos: la elasticidad muscular, el reflejo miotático y las influencias de centros superiores.

El *reflejo miotático* es muy sencillo, puesto que solo consta de dos neuronas (v. fig. 74-2). La distensión del músculo es captada por los receptores de los husos neuromusculares y conducidos por fibras que ingresan en la médula con las raíces posteriores. La distensión del huso da lugar a una descarga de las motoneuronas α de las astas anteriores que, a través de los axones, da lugar a la contracción responsable del tono muscular. Las motoneuronas γ inervan los husos musculares ocasionando su contracción, de tal forma que siguen actuando como sensores aferentes en el músculo contraído.

Los *centros superiores* intervienen en el control del tono muscular actuando sobre las motoneuronas α y γ, de tal modo que en unos casos potencian el resultado del reflejo miotático y en otros lo inhiben. Son *influencias positivas o potenciadoras del tono* las procedentes de los núcleos grises de la base, de la formación reticular troncoencefálica, de los núcleos vestibulares y del cerebelo. Sus estímulos llegan a las astas anteriores de la médula a través de la vía vestibuloespinal y del haz reticuloespinal facilitador. Por el contrario, son *influencias negativas o inhibidoras del tono* las procedentes de regiones de la corteza de las que nacen las fibras parapiramidales de la vía corticorreticular, la zona de la formación reticular en la que terminan estas fibras y otras zonas de los núcleos grises de la base. La vía por la que llegan estas influencias a la médula es la reticuloespinal inhibidora.

Exploración

El tono muscular se explora en la práctica clínica realizando movimientos pasivos de las articulaciones (p. ej., el codo). Si está disminuido, estos movimientos son muy amplios y apenas se encuentra resistencia, mientras que, si está aumentado, cuesta trabajo llevarlos a cabo. Existen múltiples escalas para definir las alteraciones observadas. Además, es posible evaluar el tono mediante técnicas biomecánicas y neurofisiológicas, de gran interés científico, pero escasa utilidad práctica.

Alteraciones

El tono muscular puede ser anormal por exceso (hipertonía) y por defecto (hipotonía).

Hipertonía

Aparece hipertonía en presencia de fibrosis muscular y cuando disminuyen los impulsos inhibidores de centros superiores. Las dos formas fisiopatológicas y clínicas de hipertonía son la espasticidad y la rigidez.

Espasticidad

Aparece como consecuencia de la lesión de las *fibras parapiramidales* de la vía corticorreticuloespinal, que se ven afectadas en las mismas circunstancias que las piramidales.

La espasticidad tiene dos características de interés: *a)* el aumento del tono predomina en los músculos antigravitatorios, es decir, los flexores de las extremidades superiores y los extensores de las inferiores, ya que las motoneuronas que los inervan están más desinhibidas para responder al reflejo miotático, y *b)* puede observarse el fenómeno «de la navaja de muelle». Este fenómeno consiste en que, lo mismo que al abrir una navaja de este tipo, cuando se trata de hacer el movimiento pasivo rápidamente —la rapidez es una condición indispensable para observar el fenómeno—, la resistencia aparece y se vence de golpe al comienzo. El cese de la resistencia se puede explicar admitiendo que cuando la fuerza aplicada para doblegar al músculo contraído amenaza su integridad, son estimulados los receptores del estiramiento situados en los tendones (los órganos musculotendinosos de Golgi), que ponen en marcha un reflejo opuesto al miotático, ya que su resultado es la inhibición de las motoneuronas y, por lo tanto, la relajación del músculo. También es posible que intervengan impulsos procedentes de los husos neuromusculares. La espasticidad no es un fenómeno totalmente negativo en presencia de lesiones de la primera motoneurona, ya que el empleo de fármacos que la disminuyen empeora la función de la extremidad parética.

Rigidez

Se denomina así a la hipertonía del síndrome de Parkinson, por el cese de la inhibición que ejercen sobre las motoneuronas ciertas zonas de los núcleos grises de la base (v. cap. 76).

Las características de la rigidez son la resistencia «cérea» y el fenómeno «de la rueda dentada». La resistencia que se encuentra al realizar los movimientos pasivos se denomina cérea o «en tubo de plomo» porque es uniforme desde el comienzo hasta el final y se tiene la impresión de que se está moldeando cera o doblando un tubo de plomo. El fenómeno «de la rueda dentada» consiste en que la resistencia se va venciendo a modo de golpes, como si se estuviera

accionando un mecanismo de rueda dentada. Este fenómeno se debe a que a la hipertonía se suma otra manifestación del síndrome de Parkinson, el temblor, de tal modo que cada «detención» no es sino un espasmo de este último.

Hipotonía o flacidez

Se observa en las lesiones del arco reflejo miotático y cuando se lesionan las vías facilitadoras del tono. La afectación del *reflejo miotático* aparece en la lesión de los nervios sensitivos, las raíces posteriores, las astas anteriores de la médula, las raíces anteriores y los nervios motores. También dan lugar a hipotonía las lesiones de las estructuras que generan y conducen a las astas anteriores *influjos estimulantes del tono* (zonas de los núcleos grises de la base, el cerebelo, así como las vías vestibuloespinal y reticuloespinal facilitadora).

Fisiopatología de los reflejos

Los reflejos que nos interesan son respuestas motoras desencadenadas por la aplicación de estímulos específicos sin intervención de la voluntad. Con ellos estudiaremos otro fenómeno, el clono *(clonus),* que tiene un significado semejante.

Recuerdo anatómico y fisiológico

En todo reflejo intervienen tres elementos: *a)* receptores que captan diferentes estímulos; *b)* una vía reflexológica constituida por un brazo aferente, un centro de integración y un brazo eferente, y *c)* un órgano eferente. Según las circunstancias en que se observan, los reflejos pueden ser normales y patológicos.

Reflejos normales

Pueden ser despertados en condiciones de normalidad; a partir del lugar sobre el que se aplica el estímulo, cabe diferenciar dos tipos:

1. **Reflejos profundos u osteotendinosos.** En este tipo de reflejos, el estímulo es la percusión *rápida* sobre un tendón, lo que desencadena un estiramiento de los husos musculares. La vía reflexológica es la misma que mantiene el tono, y la respuesta normal es la contracción muscular. Estos reflejos están sometidos a las mismas influencias de centros superiores descritas previamente. El clono tiene las mismas bases anatomofisiológicas que los reflejos profundos, pues también se aplica un estímulo a un tendón para actuar sobre los husos musculares y se obtiene una respuesta motora, su arco reflejo es el mismo y está sometido a las mismas influencias superiores. Sin embargo, el clono no aparece en condiciones normales y, por lo tanto, es un fenómeno patológico.
2. **Reflejos superficiales o cutáneo-mucosos.** Los estímulos actúan sobre la piel o las mucosas, y la respuesta también es una contracción muscular. Su arco reflejo es más complicado que el de los profundos, aunque la integridad de la vía piramidal es condición imprescindible para su normalidad.

Reflejos patológicos

Son aquellos que no aparecen en el adulto sano, aunque pueden ser normales en niños. Esto se debe a que son inhibidos por las fibras parapiramidales que

forman parte de la vía piramidal. Todos ellos tienen en común varias características: *a)* requieren un estímulo doloroso superficial; *b)* son polisinápticos, por lo que precisan de la suma temporal y espacial de estímulos, y *c)* la respuesta es en forma de extensión.

Exploración

Los *reflejos profundos normales* que aportan respuestas más claras se indican en la tabla 72-2. Estos reflejos se obtienen mejor cuando los músculos están relajados, ya que en estas circunstancias aumenta la sensibilidad de los husos musculares. Para ello, pueden utilizarse algunas formas de refuerzo, como la maniobra de Jendrassik, en la que se indica al enfermo que entrecruce las manos.

Tabla 72-2

Reflejos osteotendinosos normales

Reflejo	Estímulo	Respuesta	Nervios implicados
Maseterino	Percusión del mentón	Contracción de los maseteros	VII y V pares
Bicipital	Percusión del hueco del codo	Flexión del antebrazo	C5 y C6
Tricipital	Percusión del codo	Extensión del antebrazo	C6 y C7
Estilorradial	Percusión de la muñeca (radio)	Desviación lateral de la mano	D1
Rotuliano	Percusión del tendón rotuliano	Extensión de la pierna	L2, L3, L4
Aquileo	Percusión del tendón de Aquiles	Extensión del pie	L5, S1, S2

Los dos tipos principales de *reflejos superficiales* son los cutáneo-abdominales (superior, medio e inferior) y el cremastérico. Los *reflejos cutáneo-abdominales* se exploran estimulando la piel del abdomen (por encima, a la altura y por debajo del ombligo), y la respuesta normal es la contracción de los músculos de la pared del lado correspondiente con la desviación del ombligo hacia ese lado. El *reflejo cremastérico* consiste en la estimulación de la piel de la cara interna del muslo cerca de su raíz; la respuesta normal consiste en una contracción del cremáster y, por lo tanto, la elevación del testículo.

Dentro de los *reflejos patológicos,* los más representativos son el signo de Babinski en la extremidad inferior y el signo de Hoffmann en la extremidad superior. El *signo de Babinski* se explora estimulando la piel de la planta del pie cerca de su borde externo; la respuesta normal es la flexión de los cinco dedos. El signo de Babinski consiste en la extensión del dedo gordo; además, en ocasiones se despliegan en abanico los otros dedos. Existen otros signos equivalentes (p. ej., Gordon, Chaddock, Oppenheim, Schäffer) en los que el estímulo desencadenante es diferente, pero la respuesta es la misma. El *signo de Hoffmann* se obtiene presionando la última falange del dedo corazón y

soltándola bruscamente; la respuesta normal es la flexión del pulgar, y su extensión es patológica.

La exploración del *clono de la rótula* consiste en impulsar esta hacia abajo de forma brusca, con lo cual se distiende el tendón del cuádriceps, mientras que el *clono del pie* se desencadena dando un impulso sobre la planta para distender el tendón de Aquiles. Son positivos cuando estas maniobras generan unas series de contracciones reiterativas de los músculos interesados, de tal forma que la rótula asciende y desciende o el pie se flexiona y se extiende. Obsérvese que para explorar el clono se mantiene la distensión de un tendón —a diferencia de lo que se hace para despertar los reflejos, que es una estimulación momentánea—, de tal modo que, como en los reflejos, hay una respuesta inicial, pero al relajarse el músculo, y puesto que persiste la elongación del tendón, son estimulados de nuevo los husos neuromusculares y se asiste a una segunda respuesta, y a esta sigue una tercera, y así sucesivamente, hasta que se agota la serie.

Alteraciones

Las anormalidades de los reflejos interesan como datos semiológicos y, por lo tanto, vamos a ver su significado.

Alteración de los reflejos normales

Alteración de los reflejos profundos

La *hiperreflexia,* o exaltación de los reflejos, se demuestra de tres formas: *a)* al observar una respuesta viva e intensa; *b)* por la presencia de respuestas reiterativas (reflejos policinéticos), y *c)* al detectar una ampliación de la zona reflexógena, es decir, aquella cuya estimulación desencadena la respuesta. Se observa en las lesiones de la vía piramidal, pero no por la interrupción de las fibras propiamente piramidales, sino de las parapiramidales.

La depresión o la abolición de la respuesta (*hiporreflexia* y *arreflexia,* respectivamente) significan que el arco reflejo miotático ha sufrido una lesión que intercepta la marcha de los estímulos que deben recorrerlo. Por consiguiente, estarán afectados, como en la hipotonía, el nervio sensitivo, las raíces posteriores, las astas anteriores de la médula, las raíces anteriores o el nervio motor.

Una anormalidad cualitativa de los reflejos profundos es el *carácter pendular,* es decir, que a la respuesta normal sigan una serie de oscilaciones. Los reflejos son pendulares cuando existe una hipotonía intensa (p. ej., en las lesiones del cerebelo).

Alteración de los reflejos superficiales

Nunca se encuentran exaltados, su abolición es patológica y aparece en lesiones del arco reflejo que los sustenta y en la afectación de la vía piramidal.

Presencia de reflejos patológicos

Los signos mencionados indican la lesión de la vía piramidal, al verse afectados los impulsos parapiramidales que viajan con la vía piramidal.

Presencia de clono

La positividad del clono tiene el mismo significado que la exaltación de los reflejos profundos, es decir, interrupción de las fibras parapiramidales, puesto que, como ya hemos señalado, los estímulos que los provocan son idénticos y tienen el mismo recorrido, y el clono está sometido a las mismas influencias que estos reflejos.

Síndromes de alteración de la motilidad voluntaria

Los tres síndromes básicos son el síndrome piramidal (o de motoneurona superior), el síndrome de motoneurona inferior y la afectación muscular, cuyas diferencias se indican en la tabla 72-3. En este capítulo estudiaremos los dos primeros y, en el capítulo 80, señalaremos las características del síndrome miopático.

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es un grave trastorno del sistema motor que incluye datos de afectación de ambas motoneuronas (p. ej., atrofia, fasciculaciones, hiperreflexia, espasticidad) en ausencia de datos sensitivos. Se han descrito múltiples alteraciones genéticas que involucran a tres sistemas principales: *a)* homeostasis proteica (p. ej., alteraciones de la superóxido dismutasa); *b)* dinámica y homeostasis del ARNm (p. ej., alteraciones de TDP-43 *[TAR DNA-binding protein 43]* o C9ORF72 *[chromosome 9 open reading frame 72 gene]*), y *c)* dinámica del citoesqueleto (p. ej., dinactin 1 o tubulina 4A).

Tabla 72-3

Síndromes de afectación de la motilidad voluntaria

Dato clínico	Primera motoneurona	Segunda motoneurona	Músculo
Distribución	Hemiplejía Paraplejía Monoplejía	Segmentaria Generalizada distal	Generalizada proximal
Atrofia	Leve	Intensa	Moderada
Fasciculaciones	No	En algunas formas*	No
Tono	Hipertonía	Hipotonía	Normal/disminuido
Reflejos osteotendinosos	Exaltados	Disminuidos/ausentes	Normales/disminuidos
Reflejos patológicos	Presentes	Ausentes	Ausentes

* Específicamente en lesiones del asta anterior.

Síndrome piramidal (primera motoneurona)

Causas

Se produce por lesiones de naturaleza diversa (vasculares, isquémicas, inflamatorias, tumorales) que afectan a la vía piramidal entre la corteza y las astas anteriores de la médula.

Consecuencias y manifestaciones

Las manifestaciones del síndrome piramidal son negativas y positivas:

- **Manifestaciones negativas (deficitarias).** Son *parálisis o paresia de los músculos* inervados por las motoneuronas de los núcleos motores de los pares craneales y de las astas anteriores de la médula situadas por debajo de la lesión; están afectados preferentemente los músculos distales de las extremidades encargados de la ejecución de movimientos finos. También están *anulados los reflejos superficiales* cuyo centro reside por debajo de la lesión de la vía piramidal.
- **Manifestaciones positivas (por liberación).** Son las siguientes: *a) espasticidad* de los músculos paralíticos o paréticos, que por afectar preferentemente a los antigravitatorios imprime a los pacientes una actitud característica, con las extremidades superiores flexionadas y las inferiores extendidas; *b) exaltación de los reflejos profundos* cuyos centros están situados por debajo de la lesión; *c)* positividad de los *reflejos patológicos,* y *d)* presencia de clono.

Hay que advertir que, si la lesión se instaura bruscamente, la espasticidad, la hiperreflexia y el clono tardan cierto tiempo en aparecer (días o semanas) y mientras tanto la parálisis es flácida y arrefléxica, fenómeno conocido como «shock», aunque nada tiene que ver con el shock circulatorio.

Bases para la localización de la lesión

La distribución de la parálisis y otros datos asociados proporcionan una orientación valiosa a este respecto (fig. 72-5).

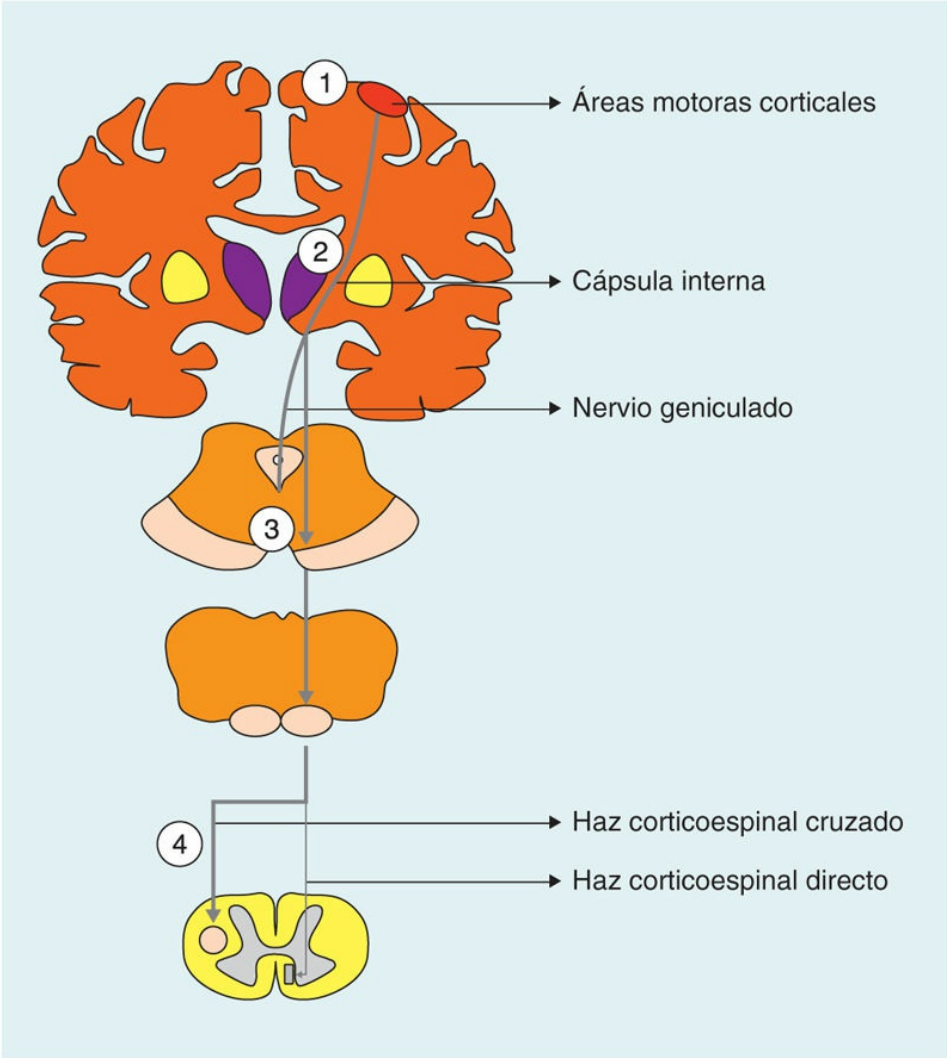


FIGURA 72-5 Topografía de las lesiones de la vía piramidal. *1,* lesión cortical; *2,* lesión de la cápsula interna; *3,* lesión del tronco del encéfalo; *4,* lesión medular.

Corteza cerebral

La lesión de la vía piramidal cortical en la cara lateral de los hemisferios habitualmente da lugar a *monoplejías contralaterales* (o, al menos, *hemiplejías con predominio de la afectación de una extremidad*), ya que la gran extensión de las motoneuronas hace difícil que una única lesión afecte a toda la corteza. Excepcionalmente, la afectación bilateral de la corteza motora de la cara interna de los hemisferios, que controla los movimientos de las extremidades inferiores, dará origen a una *paraplejía* (este tipo de lesión es producida, p. ej., por un meningioma de la hoz del cerebro). Asimismo, la irritación neuronal puede provocar manifestaciones positivas (síndrome epiléptico; v. cap. 67) y la afectación de áreas próximas puede manifestarse por otros defectos (p. ej., afasia motora).

Cápsula interna

La lesión de la cápsula interna, en la que las fibras de la vía piramidal están

agrupadas y ocupan un pequeño espacio, es muy frecuente por ser la localización predilecta de los trastornos vasculares. Su consecuencia es una *hemiplejía contralateral y parálisis del facial inferior,* también del lado contrario (y no del facial superior ni de los otros pares craneales motores, que reciben inervación cortical bilateral por el nervio geniculado).

Los pacientes cuya parálisis no sea total tienen una marcha característica, conocida como de «segador», ya que, al afectar la espasticidad preferentemente a los músculos antigravitatorios, la extremidad inferior parética se mantiene extendida (fig. 72-6).

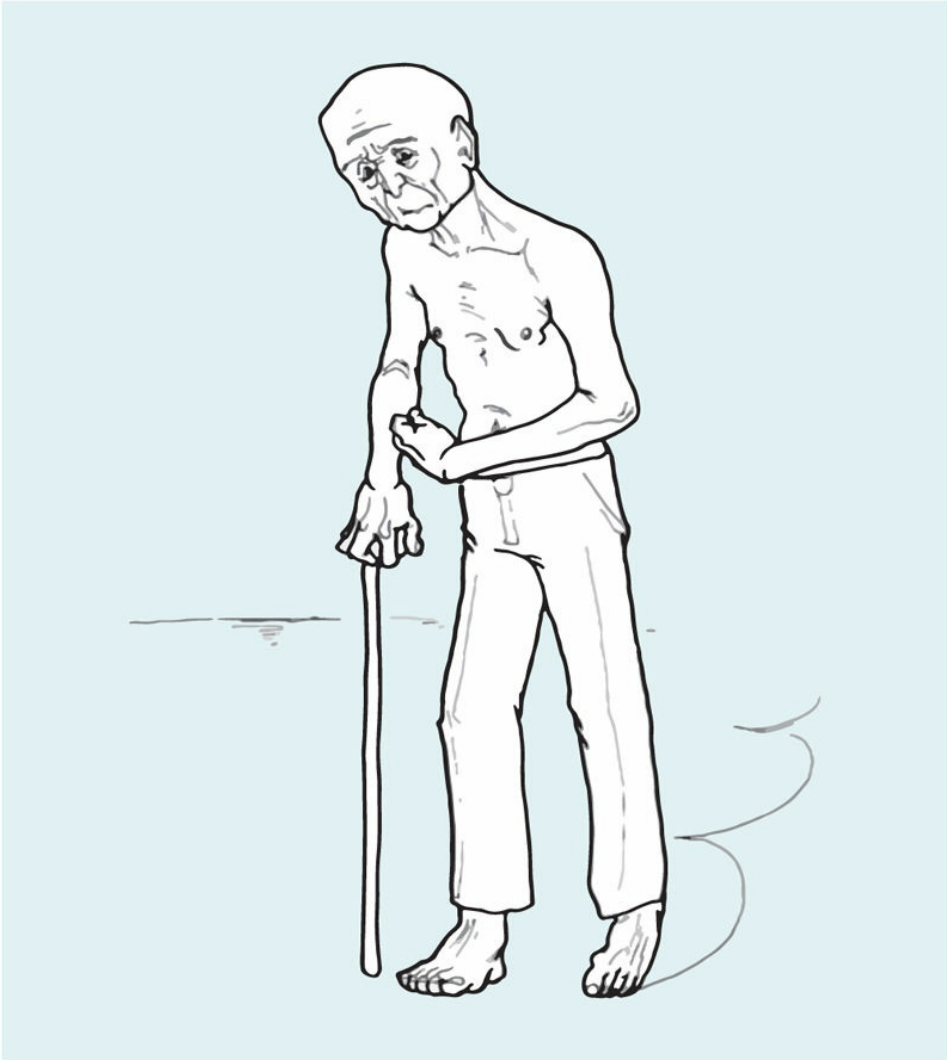


FIGURA 72-6 Marcha del segador en el paciente con hemiplejía.

Tronco del encéfalo

La lesión circunscrita que afecte solo a la vía piramidal de un lado se manifestará mediante una *hemiplejía contralateral,* sin afectación facial central, pero, si es más amplia e incluye la vía piramidal de ambos lados, la consecuencia será una *tetraplejía.*

Médula

Las consecuencias dependerán de la extensión y del nivel de las lesiones. Así, en lesiones de pequeño tamaño que afectan solo a la vía piramidal de un lado, los resultados serán una *hemiplejía homolateral*, si están situadas por encima del abultamiento cervical, o una *monoplejía homolateral* de la extremidad inferior, si residen entre los abultamientos cervical y lumbar. La lesión extensa de la médula por encima del abultamiento cervical origina una *tetraplejía* o tetraparesia, y la que está situada entre los abultamientos cervical y dorsal origina una *paraplejía* o paraparesia.

Los pacientes con paraparesia tienen también una marcha característica, conocida como parético-espástica, pues la combinación de paresia y espasticidad preferente en los músculos extensores les impide flexionar las rodillas, por lo que caminan con pasos cortos y «arrastrando» los pies.

Síndrome de la segunda motoneurona

Causas

De forma similar al síndrome de la primera motoneurona, está producido por diferentes mecanismos causales (traumatismos, lesiones degenerativas, vasculares, inflamatorias o tumorales) que afectan a las motoneuronas de los núcleos motores de los pares craneales y de las astas anteriores de la médula. La lesión puede afectar desde el cuerpo neuronal, pasando por los axones, hasta las placas motoras de los músculos.

Consecuencias y manifestaciones

Las manifestaciones son todas negativas, ya que es una vía final. Los datos característicos son: *a) paresia o parálisis* que afecta por igual a todos los músculos interesados; *b) hipotonía* asociada a *hiporreflexia* o arreflexia por estar interrumpido el arco reflejo miotático en su vertiente eferente, y *c) atrofia muscular*, porque los músculos quedan privados de los influjos tróficos que reciben de los núcleos del tronco del encéfalo y de las astas anteriores de la médula.

Bases para la localización de la lesión

La distribución de las lesiones solo es sencilla de reconocer cuando afectan a los nervios aislados, por lo que es más difícil reconocer la distribución radicular. Por otro lado, la presencia de fasciculaciones sugiere una afectación de las astas anteriores.

Autoevaluación

Preguntas

1. ¿En qué zona del sistema nervioso central se origina el nervio

geniculado derivado de la vía piramidal?

a) Zona media del bulbo raquídeo
b) Zona inferior de la protuberancia
c) Zona inferior del mesencéfalo
d) Zona media del mesencéfalo
e) Ninguna de las anteriores

2. En la exploración física de un paciente se observa una disminución de la motilidad en la extensión de la cadera y la flexión de la rodilla. ¿Qué raíces nerviosas estarán afectadas probablemente?

a) L1-L2
b) L2-L3
c) L3-L4
d) L4-L5
e) L5-S1

3. ¿Cuál de las siguientes alteraciones «positivas» o irritativas de la motilidad no tiene expresión clínica?

a) Convulsión
b) Fasciculación
c) Fibrilación
d) Ninguna tiene expresión clínica
e) Todas tienen expresión clínica

4. En un paciente con debilidad muscular simétrica de evolución subaguda o crónica y de localización distal, deberá sospechar una afectación:

a) Metabólica
b) Piramidal
c) Interhemisférica
d) Polineuropática
e) Miopática

5. Esperaría encontrar rigidez muscular «en barra de plomo» en la lesión:

a) Cerebelosa
b) Piramidal
c) De los núcleos de la base
d) De las astas anteriores de la médula
e) Muscular

6. No tiene el mismo significado que el signo de Babinski el signo de:

a) Hoffmann
b) Gordon
c) Chaddock
d) Oppenheim
e) Schäffer

7. En la exploración de los reflejos osteotendinosos encuentra una respuesta «pendular». Sospecharía una afectación:

a) Cerebelosa
b) Piramidal

c) Núcleos de la base
d) Astas anteriores de la médula
e) Músculo

8. No es un dato característico del síndrome de primera motoneurona:
   a) Afectación generalizada
   b) Disminución de los reflejos superficiales
   c) Espasticidad
   d) Hiperreflexia
   e) Clono
9. ¿En cuál de las siguientes lesiones aparece con mayor intensidad atrofia muscular?
   a) Primera motoneurona
   b) Segunda motoneurona
   c) Músculo
   d) En todas las anteriores es inhabitual
   e) En todas las anteriores es intensa de forma similar
10. La asociación de lesiones atribuibles a la primera y a la segunda motoneuronas de forma conjunta, en ausencia de afectación sensitiva, debe hacer pensar en:
    a) Síndrome paraneoplásico
    b) Afectación vascular
    c) Esclerosis múltiple
    d) Esclerosis lateral amiotrófica
    e) Ninguna de las anteriores

Respuestas

1. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: inmediatamente antes de entrar en el tronco del encéfalo, la vía piramidal da lugar al nervio geniculado, que inerva de modo bilateral los núcleos de los pares craneales motores, con excepción del subnúcleo inferior del facial, que exclusivamente recibe inervación contralateral.

2. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: la motilidad de la extremidad inferior debe evaluarse de arriba abajo, primero por delante y luego por detrás. La secuencia es: flexión de la cadera (A), extensión de la rodilla (B), dorsiflexión del tobillo (C), extensión de la cadera (D), flexión de la rodilla (E) y flexión plantar del tobillo (F). Las raíces nerviosas correspondientes van de dos en dos tanto por delante como por detrás: A (L2-L3), B (L3-L4), C (L4-L5), D (L4-L5), E (L5-S1) y F (S1-S2).

3. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: las fibrilaciones son contracciones de fibras musculares desnervadas que expresan un aumento del número de receptores. A diferencia de las fasciculaciones y las convulsiones, las fibrilaciones no son apreciadas por inspección, aunque sí pueden ser registradas mediante la electromiografía.

4. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: esta forma de afectación es muy característica de las polineuropatías.

5. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: se denomina rigidez a la hipertonía del síndrome de Parkinson, por cese de la inhibición que ejercen sobre las motoneuronas ciertas zonas de los núcleos grises de la base. Las características de la rigidez son la resistencia «cérea» y el fenómeno de la «rueda dentada». La resistencia que se encuentra al realizar los movimientos pasivos se denomina cérea o «en tubo de plomo», porque es uniforme desde el comienzo hasta el final y se tiene la impresión de que se está moldeando cera o doblando un tubo de plomo.

6. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: dentro de los reflejos patológicos, los más representativos son el signo de Babinski en la extremidad inferior y el signo de Hoffmann en la extremidad superior. El signo de Babinski se explora estimulando la piel de la planta del pie cerca de su borde externo; la respuesta normal es la flexión de los cinco dedos. El signo de Babinski consiste en la extensión del dedo gordo; además, en ocasiones se despliegan en abanico los otros dedos. Existen otros signos equivalentes (p. ej., Gordon, Chaddock, Oppenheim, Schäffer) en los que el estímulo desencadenante es diferente, pero la respuesta es la misma.

7. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: una anormalidad cualitativa de los reflejos profundos es el carácter pendular, es decir, que a la respuesta normal sigan una serie de oscilaciones. Los reflejos son pendulares cuando existe una hipotonía intensa (p. ej., en las lesiones del cerebelo).

8. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: la afectación de primera motoneurona presenta un patrón de hemiplejía, paraplejía o monoplejía, nunca una afectación generalizada.

9. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: la atrofia muscular, porque los músculos quedan privados de los influjos tróficos que reciben de los núcleos del tronco del encéfalo y de las astas anteriores de la médula.

10. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es un grave trastorno del sistema motor que incluye datos de afectación de ambas motoneuronas (p. ej., atrofia, fasciculaciones, hiperreflexia, espasticidad) en ausencia de datos sensitivos.

CAPÍTULO 73

1908

Fisiopatología de la sensibilidad y de los sistemas sensoriales. Estudio especial del dolor

El sistema sensorial comprende las estructuras nerviosas que aportan información al organismo de lo que sucede en su entorno, de su posición y movimiento y de lo que ocurre en su interior. Teniendo en cuenta estos aspectos, se distinguen tres tipos de sensibilidad, recogidos en la figura 73-1. Esta información la aportan tanto sistemas generales como órganos específicos (sistemas sensoriales). En este capítulo estudiaremos inicialmente la sensibilidad general y, debido a su importancia, dedicaremos un apartado especial al síntoma dolor. La parte final está dedicada a los sistemas sensoriales específicos (olfatorio, visual, auditivo y gustativo).

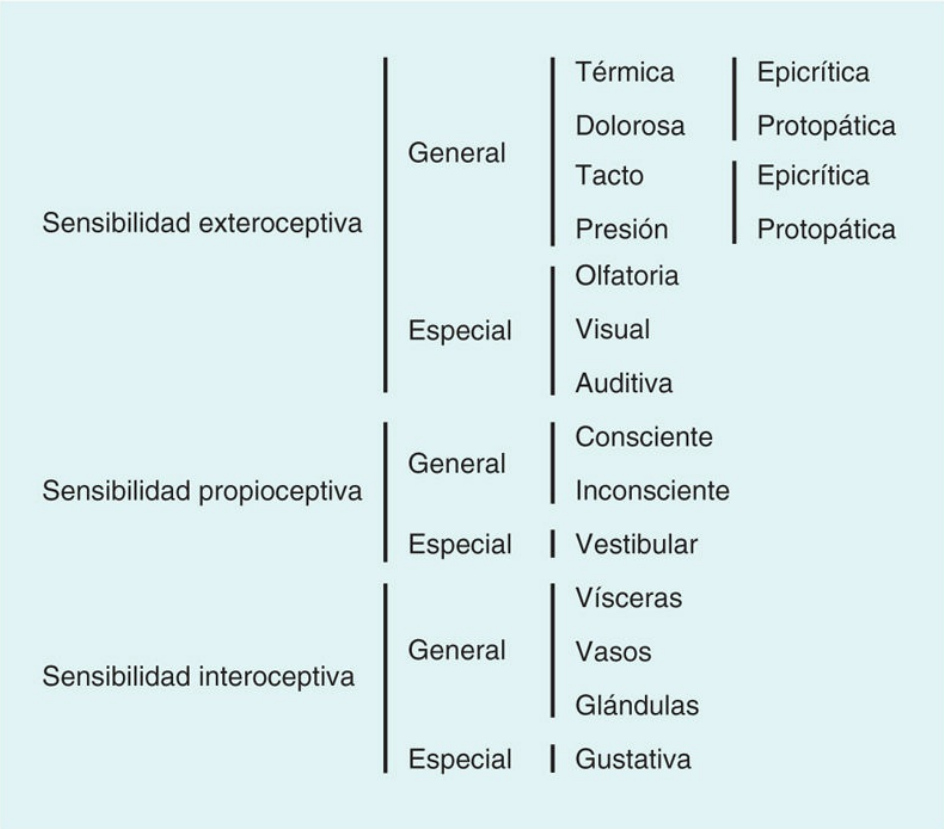


FIGURA 73-1 Sistemas sensoriales.

Fisiopatología de la sensibilidad general

Recuerdo anatómico y fisiológico

Tipos de sensibilidad

Los dos tipos de sensibilidad general que se exploran en la clínica son la *sensibilidad exteroceptiva o superficial* (que informa de lo que sucede en el exterior) y la *sensibilidad propioceptiva o profunda* (que informa de la posición y el movimiento del individuo) (v. fig. 73-1). Dentro de la sensibilidad superficial pueden distinguirse dos tipos de información: la correspondiente al dolor y a la temperatura, por un lado, y la que informa del tacto y de la presión, por otro. En ambos casos es posible distinguir entre una sensibilidad «grosera» (o protopática) y una sensibilidad fina (o epicrítica). Dentro de la *sensibilidad profunda* también pueden distinguirse una forma consciente y otra inconsciente. Forman parte de la sensibilidad profunda, entre otras, la *artrocinética* (que informa de la posición de las articulaciones) y la *vibratoria* o palestesia.

Los diversos estímulos sensoriales acceden a estructuras superiores del sistema nervioso central, en las que se integra la información *(sensibilidad cortical).*

Vías sensitivas

Los estímulos acceden a centros superiores a través de varios procesos: *a)* actuación sobre receptores y transducción de las señales; *b)* conducción de los impulsos nerviosos por los nervios periféricos; *c)* ascenso a través de vías medulares, y *d)* acceso a centros superiores.

Receptores sensoriales. Son estructuras encargadas de recoger la información, amplificarla y traducirla a impulsos nerviosos. Atendiendo a su estructura, se distinguen dos tipos: terminaciones nerviosas libres y órganos terminales encapsulados (v. tabla e73-1). Las *terminaciones nerviosas libres* se encargan de la sensibilidad superficial protopática, tanto térmica y dolorosa como táctil. Las *terminaciones encapsuladas* (corpúsculos) son responsables de la recepción de la sensibilidad epicrítica (p. ej., Krause y Ruffini, Meissner y Vater-Paccini). La sensibilidad profunda es recogida por receptores musculares (husos musculares y órganos tendinosos de Golgi) y articulares (corpúsculos de Paccini). Aunque existe cierta selectividad para cada tipo de estímulos, algunos receptores también pueden responder a otros estímulos diferentes.

Tabla e73-1

Tipos de receptores cutáneos

Características	Krause	Meissner	Merkel	Paccini	Ruffini	Terminaciones libres
Morfología						
Localización	Profunda	Superficial	Superficial	Profunda	Profunda	Superficial
Sensibilidad	Frío	Tacto fino Vibración	Presión Vibración	Presión Vibración	Calor	Dolor

Los diferentes estímulos ocasionan en los receptores modificaciones de la permeabilidad iónica que son transformadas en impulsos nerviosos. Tiene interés señalar en este contexto que existen dos tipos de receptores: de adaptación lenta (fásicos) y de adaptación rápida (tónicos). En los primeros se generan impulsos nerviosos mientras actúe el estímulo; en los segundos, rápidamente desciende la generación de impulsos, aunque persista el estímulo.

Conducción de impulsos por los nervios periféricos. Los impulsos generados por los receptores viajan a través de los nervios periféricos hasta la médula espinal empleando cuatro tipos de fibras: *a)* I (Aa), corresponden a las fibras más mielinizadas; a través de ellas viajan los impulsos procedentes de la sensibilidad profunda consciente; *b)* II (Ab), por la que viajan los impulsos procedentes de la sensibilidad epicrítica de tacto y presión; *c)* III (Ac), por la que acceden los impulsos de la sensibilidad protopática de tacto y presión, y *d)* IV (C), las menos mielinizadas, por las que circulan los impulsos de la sensibilidad térmica y dolorosa.

Vías medulares. El ascenso de los impulsos sensitivos hasta centros superiores tiene lugar por tres sistemas: *a)* sistema cordonal posterior; *b)* sistema espinotalámico, y *c)* sistema espinocerebeloso (fig. 73-2).

- **Sistema cordonal posterior (lemniscal).** Conduce la sensibilidad epicrítica de tacto y presión, así como la sensibilidad propioceptiva consciente. La primera neurona de la vía tiene el soma en los ganglios raquídeos y posee un axón bifurcado, de tal forma que una rama se dirige a la periferia para captar los estímulos y la otra, sin hacer sinapsis, asciende por los cordones posteriores hasta el bulbo raquídeo. Anatómicamente, forman los haces de Goll *(gracilis)* y de Burdach *(cuneatus),* y se disponen de forma somatotópica. En el límite entre médula y bulbo estas fibras enlazan con la segunda neurona, situada en los núcleos de Goll y de Burdach. Los cilindroejes de esta segunda neurona se decusan, formando el lemnisco medio, y ascienden por el tronco del encéfalo, donde se incorporan fibras del territorio craneal, hasta el tálamo (núcleo ventral posterior y lateral) en el que está situada

la tercera neurona. Los cilindroejes de esta última terminan en corteza posrolándica (áreas 3, 2, 1).

- **Sistema espinotalámico lateral.** Conduce la sensibilidad térmica y dolorosa. La primera neurona de esta vía tiene la misma disposición que en el sistema cordonal posterior. Los axones centrales de esta primera neurona ascienden dos segmentos homolateralmente hasta hacer sinapsis en el asta posterior de la médula en la sustancia gelatinosa de Rolando. Los axones de esta segunda neurona se decusan y ascienden por el cordón lateral de la médula y todo el tronco del encéfalo, donde incorporan fibras equivalentes del territorio cefálico. Existen dos subdivisiones de este sistema: *a)* el sistema neoespinotalámico, cuya tercera neurona está situada en el tálamo y cuyos cilindroejes terminan en la corteza sensitiva de forma similar al sistema cordonal posterior, y *b)* el sistema paleoespinotalámico, que hace sinapsis en la formación reticular y se proyecta desde esa región hacia núcleos intralaminares (inespecíficos) del tálamo y, desde aquí, hacia diversas zonas de la corteza.
- **Sistema espinocerebeloso.** Conduce la sensibilidad propioceptiva inconsciente. La primera neurona es similar a la de las otras vías sensitivas, realizando su axón central sinapsis en la columna de Clarke de la médula. Los axones de esta segunda neurona ascienden homolateralmente por el cordón lateral hasta el cerebelo. El haz espinocerebeloso posterior penetra en el cerebelo a través del pedúnculo cerebeloso inferior, mientras que el haz espinocerebeloso anterior lo hace a través del pedúnculo cerebeloso superior.

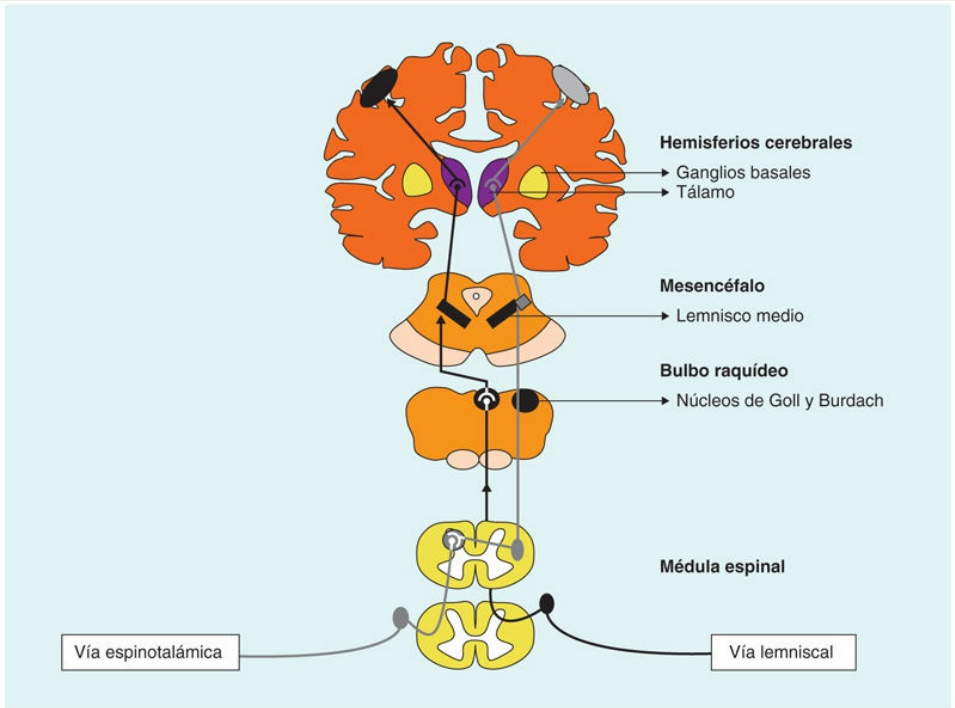


FIGURA 73-2 Esquema general de las vías de la sensibilidad.

Centros superiores de la sensibilidad. Como se ha señalado en párrafos previos, son el tálamo y las áreas sensitivas de la corteza cerebral:

- **Tálamo.** Es una estructura central del diencéfalo que desempeña múltiples funciones en el sistema nervioso central (fig. 73-3). Consta de una serie de núcleos bien delimitados y otros núcleos inespecíficos. Desde el punto de vista de la sensibilidad, el tálamo constituye una estación sináptica para todos sus tipos (excepto el olfatorio). Así, el *núcleo ventral posterolateral* y el *núcleo ventral posteromedial* (VPM) constituyen estaciones sinápticas para la sensibilidad corporal (tanto la que viaja por la vía lemniscal como la que lo hace por la vía espinotalámica) y para la recogida por el trigémino, respectivamente. La sensibilidad gustativa también atraviesa el núcleo VPM, mientras que los *cuerpos geniculados (medial y lateral)* constituyen estaciones sinápticas en la vía auditiva y óptica. Otras funciones del tálamo son el control de la motilidad (conexiones con cerebelo y núcleos grises de la base), la participación en la memoria (circuito de Papez) y las respuestas afectivas (núcleo dorsomedial).
- **Corteza cerebral.** Las áreas sensitivo-sensoriales corticales primarias y de asociación ya han sido descritas en el capítulo 71. Únicamente señalaremos que en la corteza somatoestésica primaria existe una distribución somatotópica similar a la de la corteza motora (fig. 73-4).

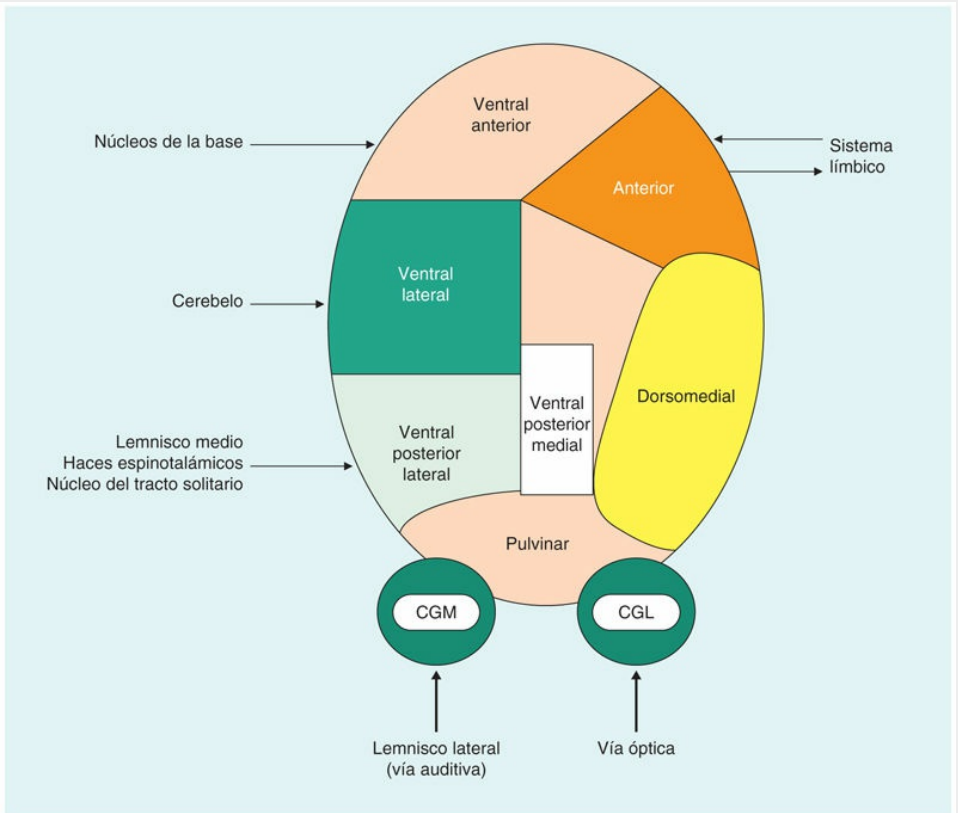


FIGURA 73-3 Estructura simplificada del tálamo. *CGL,* cuerpo geniculado lateral; *CGM,* cuerpo geniculado medial.

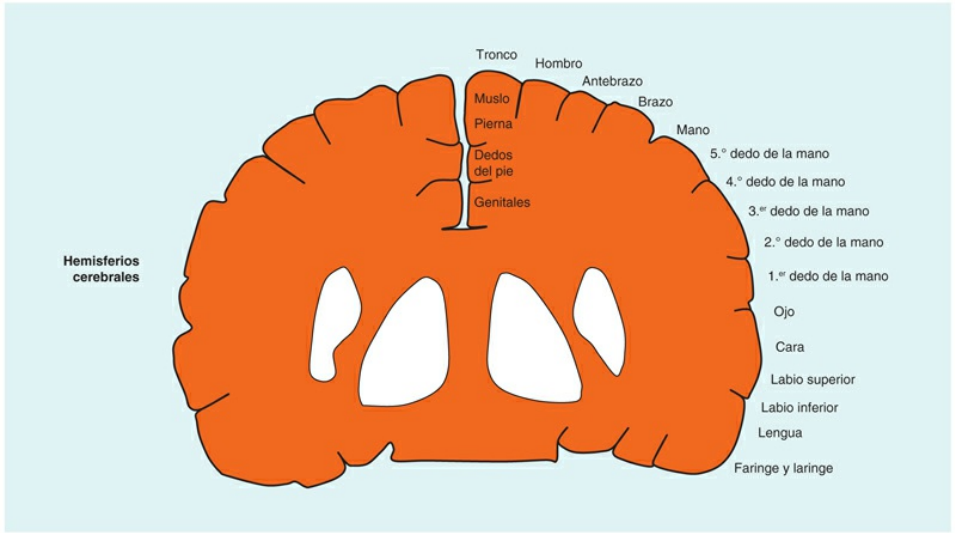


FIGURA 73-4 Distribución somatotópica en la corteza sensitiva.

Exploración

Exploración física

La exploración de la *sensibilidad superficial* se lleva a cabo aplicando estímulos adecuados y comprobando cómo los percibe el paciente. Estos estímulos pueden ser el contacto con un trozo de algodón para la sensibilidad táctil, pinchazos con un alfiler para la dolorosa y aplicación de tubos de ensayo con agua caliente y fría para la térmica.

La *sensibilidad profunda consciente* se explora habitualmente mediante dos pruebas: *a)* se colocan de forma pasiva los dedos del pie en posiciones diversas y se solicita al paciente que las identifique con los ojos cerrados (cinestesia), y *b)* se coloca un diapasón en los relieves óseos y se evalúa la capacidad para percibir vibraciones (palestesia).

La *sensibilidad profunda inconsciente* se explora de forma conjunta con el cerebelo (v. cap. 75).

La *sensibilidad cortical,* o integración de los diferentes tipos de sensibilidad, puede estudiarse mediante varias pruebas: *a)* identificando la estimulación simultánea de dos puntos próximos de la superficie cutánea (discriminación táctil); *b)* reconociendo números o letras trazados sobre la piel (grafestesia), y *c)* identificando objetos de uso común sin el concurso de la vista (estereognosia).

Exámenes complementarios

Una forma más objetiva, aunque más compleja, de explorar la sensibilidad general es mediante el estudio de los *potenciales evocados somatosensoriales*. Su fundamento es aplicar estímulos sensitivos y controlar los potenciales a los que dan lugar mediante electrodos colocados en el cráneo. La morfología de estos potenciales informa de las anormalidades de la conducción de los impulsos nerviosos.

Alteraciones

Como los de la motilidad, los trastornos de la sensibilidad pueden ser positivos (irritativos) y negativos (deficitarios). En general, las alteraciones positivas suelen ser subjetivas, mientras que las deficitarias pueden objetivarse mediante la exploración física.

Trastornos positivos

Los principales son los siguientes:

- **Dolor espontáneo.** Consiste en la aparición de sensación dolorosa sin existir estímulo alguno.
- **Alodinia.** Se denomina de esta manera al dolor desencadenado por estímulos no dolorosos (p. ej., táctiles o térmicos).
- **Parestesias.** Son sensaciones anormales, no dolorosas, que aparecen de forma espontánea. Habitualmente son referidas como «hormigueos», «adormecimiento» o «acartonamiento» de la piel.
- **Disestesias.** Corresponden a sensaciones anormales, no dolorosas, desencadenadas por diversos estímulos.
- **Hiperestesia.** Consiste en la percepción de los estímulos como si fueran más intensos de lo que realmente son; para el caso particular de los estímulos nocivos generadores de dolor, la sensibilidad exagerada se denomina *hiperalgesia*.
- **Hiperpatía.** Es una forma especial de sensación, en la que el paciente presenta un elevado umbral para la estimulación, pero en la que al aumentar la intensidad la sensación se hace desagradable y persiste después de cesar el estímulo.

Trastornos negativos

Son la *hipoestesia* y la *anestesia* (*hipoalgesia* y *analgesia* si se refieren a la sensibilidad dolorosa), que consisten en la reducción o la anulación, respectivamente, de la capacidad de percibir los estímulos.

Bases para la localización de las lesiones

La localización de las alteraciones de la sensibilidad general se basa en la distribución en la superficie corporal y en el estudio del tipo de sensibilidad

afectada. A continuación, se exponen las localizaciones características.

Nervios periféricos

La distribución de la lesión sensitiva corresponde al territorio dependiente de cada nervio (fig. 73-5). Sin embargo, la afectación no es idéntica en todo el territorio; predomina en la región central, ya que en la periferia es mantenida por los nervios de las regiones colindantes. En general, están alterados todos los tipos de sensibilidad (p. ej., lesiones mecánicas), aunque es posible la afectación selectiva de fibras. Así, por ejemplo, en la diabetes están afectadas selectivamente las fibras finas y se alteran la sensibilidad térmica, la dolorosa y la autonómica. Sin embargo, en las lesiones desmielinizantes están afectadas las fibras gruesas y se altera la sensibilidad propioceptiva.

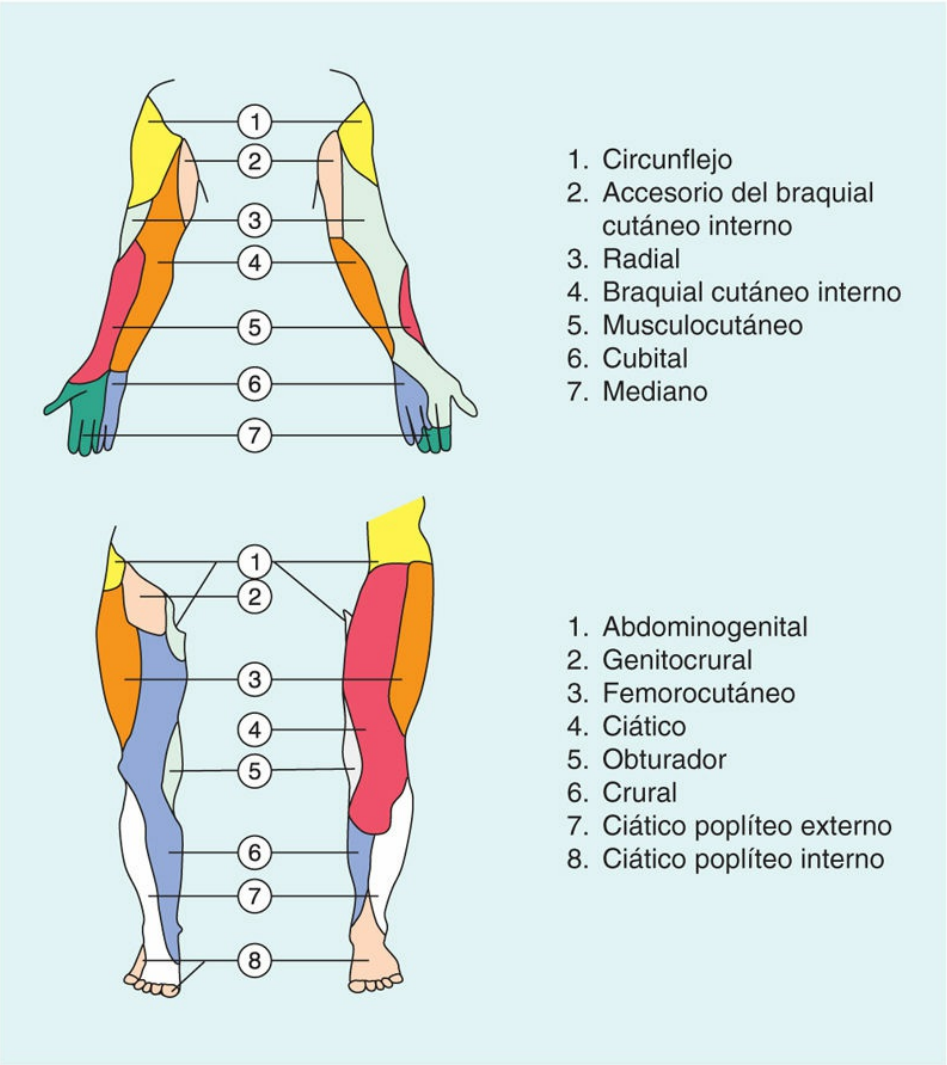


FIGURA 73-5 Principales territorios sensitivos y nervios periféricos.

La afectación de los nervios periféricos puede adoptar tres patrones diferentes: mononeuropatía, multineuropatía y polineuropatía. La *mononeuropatía,* o mononeuritis, implica la lesión de un único nervio. La

multineuropatía, también denominada mononeuritis múltiple, se define por la afectación, simultánea o consecutiva, de varios nervios periféricos de forma asimétrica. La *polineuropatía* es la afectación simétrica de la mayor parte de los nervios periféricos. Teniendo en cuenta que los axones más largos son más vulnerables, con frecuencia afecta a las regiones periféricas adoptando un patrón «en guante y calcetín».

Raíces posteriores

La distribución radicular, o metamérica, es muy característica por afectar a dermatomas, es decir, territorios cutáneos cuyos estímulos corresponden a un segmento medular. Estos dermatomas están dispuestos en forma de franjas horizontales en el tronco y de forma vertical en las extremidades (fig. 73-6). Es preciso tener en cuenta que, por la superposición de los dermatomas, para observar trastornos objetivos es necesario que estén lesionadas al menos tres raíces consecutivas. También están alteradas todas las formas de sensibilidad porque todas las fibras sensitivas se encuentran afectadas.

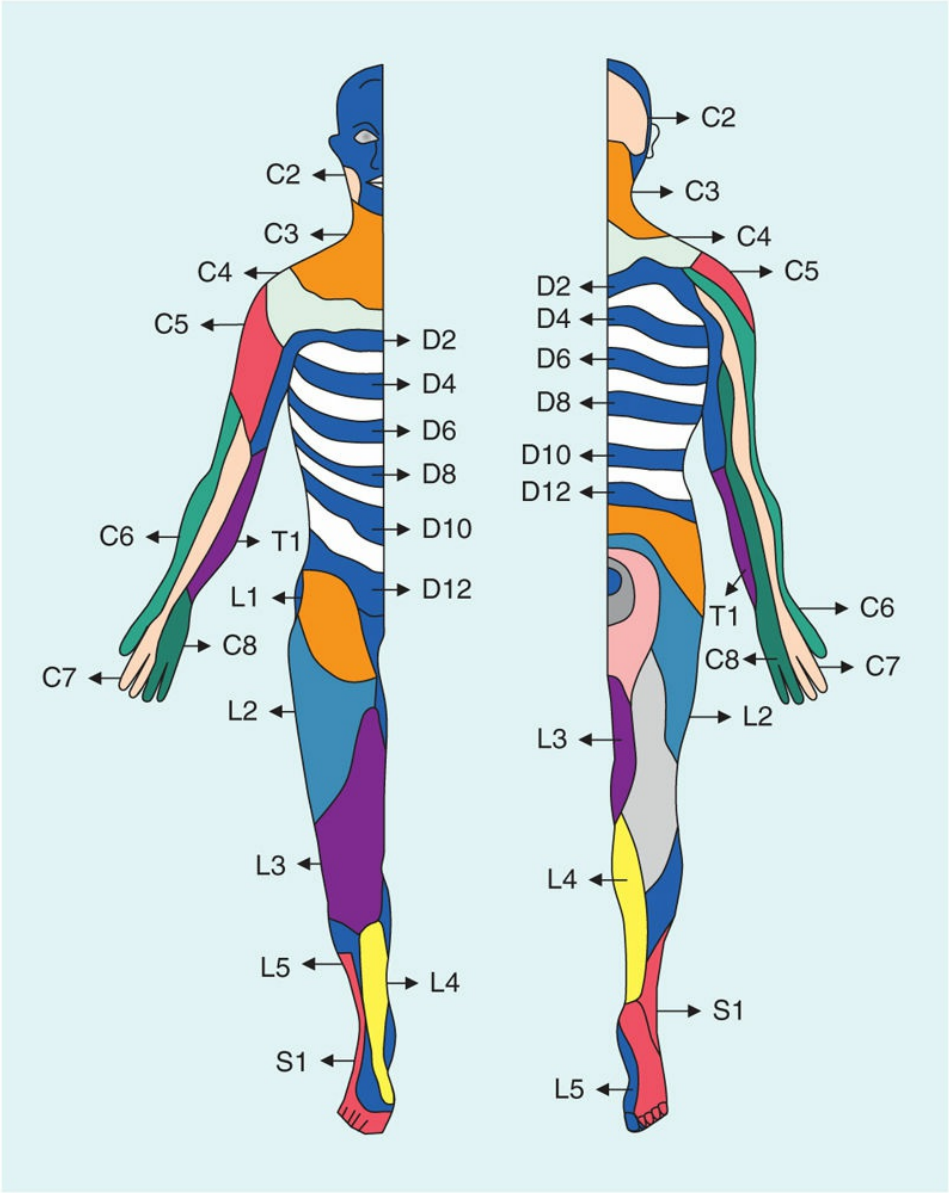


FIGURA 73-6 Distribución metamérica de la sensibilidad.

Médula

Cabe diferenciar tres localizaciones lesionales en las que se ven afectados de forma variable los diferentes tipos de sensibilidad.

Zona periependimaria (síndrome central)

La consecuencia más característica es la destrucción de las fibras de las sensibilidades térmica y dolorosa que se decusan en esa región. De esta forma, se ven afectadas las fibras conductoras de las sensibilidades térmica y dolorosa cuando se dirigen desde las astas posteriores hasta el cordón anterolateral del lado contrario. El resultado es una anestesia disociada, con termoanalgesia y conservación de los otros tipos de sensibilidad, de distribución metamérica y bilateral.

Esta forma de afectación también se denomina disociación siringomiélica,

ya que la siringomielia —una dilatación de la zona central de la médula— es la causa más frecuente.

Cordones anterolaterales

La lesión de los haces espinotalámicos origina una anestesia con disociación siringomiélica (la sensibilidad táctil suele estar conservada, ya que camina también por los cordones posteriores), de distribución funicular (cordonal) y contralateral, es decir, en la superficie cutánea situada por debajo de la lesión y en el lado contrario.

Cordones posteriores (haces de Goll y de Burdach)

Su lesión cursa con anestesia profunda, es decir, fallo de la cinestesia y de la palestesia, y se mantiene intacta la sensibilidad superficial. Esta disociación es conocida como tabética, ya que caracteriza a la neurosífilis. En este caso, la anestesia es también de distribución funicular, pero homolateral.

Tronco del encéfalo

Las lesiones de la *zona inferior* del tronco del encéfalo, si son laterales, dan origen a una termoanalgesia alterna, es decir, de la mitad de la cara del mismo lado y de la del cuerpo del lado contrario, por incluir la raíz descendente y el núcleo sensitivo del trigémino y la vía espinotalámica, que a esta altura está alejada del sistema lemniscal.

La afectación de la *región superior* del tronco del encéfalo perturba todas las modalidades de sensibilidad, ya que en esta zona se han unido los dos sistemas (lemniscal y extralemniscal), y la distribución será del hemicuerpo (incluyendo la cara) del lado contrario.

Tálamo

Teniendo en cuenta que el tálamo constituye una estación sináptica para todas las formas de sensibilidad del hemicuerpo contralateral, su lesión ocasionará una hemianestesia de esa localización. Además, en las lesiones talámicas es característica la hiperpatía.

Corteza cerebral

En las lesiones de la corteza sensitiva se ven afectados todos los tipos de sensibilidad, con excepción de la dolorosa, pues la vía paleoespinotalámica se proyecta sobre toda la superficie cortical. Debido a la gran extensión de la corteza somatoestésica, la distribución de la anestesia es limitada en la zona contralateral. Son datos característicos de la afectación cortical la afectación de la sensibilidad compleja (discriminación táctil, grafestesia y estereognosia) y la inatención táctil, que consiste en que, si se aplica simultáneamente un estímulo en dos puntos simétricos (p. ej., en los dos brazos), solo se aprecia el de un lado.

Estudio especial del dolor

El dolor es el síntoma que con mayor frecuencia hace que el enfermo acuda al médico y sirve como dato clave para la localización del proceso causal. Por otro lado, la experiencia dolorosa es una entidad compleja que incluye componentes sensitivos, afectivos, motivacionales y cognitivos, por lo que revisaremos algunas de sus características particulares.

Recuerdo anatómico y fisiológico

Como hemos indicado con anterioridad, la recepción de los estímulos dolorosos se lleva a cabo mediante unos receptores particulares denominados nociceptores. Los estímulos son transformados en impulsos nerviosos que se dirigen mediante fibras nerviosas poco mielinizadas o amielínicas hasta las astas posteriores de la médula espinal (sustancia gelatinosa de Rolando). Tras la decusación medular, las fibras ascienden por la región anterolateral de la médula espinal y el tronco del encéfalo, constituyendo los haces espinotalámicos. El sistema neoespinotalámico asciende de forma monosináptica hasta el tálamo y se proyecta a la corteza somatoestésica primaria, mientras que el paleoespinotalámico hace sinapsis en el tronco del encéfalo, alcanza a los núcleos intersticiales del tálamo y, desde esta región, se proyecta hacia varias zonas cerebrales: corteza somatoestésica secundaria, sistema límbico, hipotálamo y región prefrontal. El área somatoestésica primaria está involucrada en los aspectos discriminativos del dolor; la región somatoestésica secundaria, en el reconocimiento, el aprendizaje y la memoria de las experiencias dolorosas, y el resto de las estructuras encefálicas, en los aspectos afectivos y la respuesta autonómica al dolor.

La sensibilidad dolorosa es más complicada que las otras modalidades, ya que sobre este sistema actúan influencias diversas, que modulan y «filtran» la transmisión a diferentes niveles, como se expone a continuación.

Influencia sobre los nociceptores. En esta primera fase, existen dos fenómenos de gran interés: la sensibilización de los receptores y la inflamación de origen neurogénico. Se denomina *sensibilización* al descenso del umbral de excitación que tiene lugar cuando los nociceptores se encuentran en un tejido dañado o inflamado. Los principales mediadores químicos implicados en este proceso de sensibilización son las prostaglandinas y los leucotrienos. Un ejemplo claro de sensibilización es la que tiene lugar en las vísceras huecas, que en condiciones normales son insensibles a estímulos mecánicos o térmicos. Sin embargo, en presencia de mediadores inflamatorios, los nociceptores son sensibles a estímulos mecánicos. La *inflamación de origen neurogénico* sería un fenómeno contrario, de tal forma que tras la activación de nociceptores, se liberaría sustancia P, un

neuropéptido, que posee una acción proinflamatoria (p. ej., ocasionando desgranulación de los mastocitos, promoviendo la quimiotaxis leucocitaria y produciendo vasodilatación). Otros mediadores de la inflamación de origen neurogénico ya han sido mencionados en la patogenia de la migraña (v. cap. 71).

Influencia sobre la transmisión en la médula espinal. Esta interpretación, basada en datos clínicos y experimentales, se conoce como «teoría de la puerta de entrada». Básicamente consiste en que, por acción de neuronas intercalares, los impulsos procedentes de la vía lemniscal impedirían la progresión de la transmisión nerviosa a través de la vía espinotalámica. En este sistema desempeñan un papel importante los opioides endógenos (encefalinas, endorfinas y dinorfinas) y sus receptores específicos.

Influencias descendentes. Actuarían también mediante la liberación de opioides endógenos en las astas posteriores. Las dos vías mejor caracterizadas son: *a)* la procedente de la sustancia gris periacueductal, a través del núcleo del rafe, cuyo neurotransmisor es la serotonina, y *b)* la procedente del *locus coeruleus,* cuyo transmisor es la noradrenalina. Ambas vías son estimuladas por los impulsos ascendentes de la vía paleoespinotalámica en sus colaterales del tronco del encéfalo. Otras vías inhibitorias descendentes derivan del córtex prefrontal y del *gyrus angularis.*

Mecanismos y causas

El mecanismo más habitual de producción de dolor es la estimulación de nociceptores por lesiones o trastornos funcionales de los órganos y tejidos. Otros mecanismos menos comunes son la irritación de las fibras nerviosas (p. ej., síndrome radicular) y el dolor neurálgico por estímulos ectópicos en las aferencias nociceptivas.

Tipos de dolor

De acuerdo con las *estructuras en las que tiene su origen,* cabe diferenciar dos tipos de dolor: el somático y el visceral, a los que nos hemos referido en diversos capítulos del manual; en este apartado volveremos a incidir sobre sus características.

Dolor somático

Es el que procede de la estimulación dolorosa de las siguientes estructuras: piel, músculos, huesos, articulaciones, meninges y serosas parietales (p. ej., pleura, pericardio o peritoneo), y tejido conjuntivo.

Posee varias características: *a)* puede ser localizado con precisión; *b)* aparece sobre la proyección en la superficie corporal de la lesión responsable; *c)* aumenta cuando se desplazan las estructuras afectadas o al ejercer presión sobre ellas (p. ej., con la palpación profunda del abdomen en la peritonitis);

para evitar el dolor, el paciente inmoviliza la región enferma y, además, se desencadena una contracción refleja de ciertos músculos (p. ej., los periarticulares en las artritis y los de la pared abdominal en la peritonitis), y *d)* va acompañado de manifestaciones vegetativas diversas, afecta profundamente al psiquismo, por lo que provoca ansiedad y/o depresión, y es causa de insomnio.

Es preciso llamar la atención sobre el hecho de que, a veces, el dolor que expresa una lesión de vísceras (p. ej., del pulmón) procede de la irritación de la serosa que las cubre y, por lo tanto, es somático, y no visceral.

Dolor visceral

Tiene su origen en las vísceras dotadas de nociceptores (p. ej., corazón, tubo digestivo, vías biliares y vías urinarias) o en la cápsula de otras vísceras que no los poseen (p. ej., hígado); el dolor procedente de los vasos también puede ser considerado visceral. Los estímulos capaces de producirlo son distensión de la pared de las vísceras huecas y de las cápsulas, espasmos violentos, inflamación, isquemia e irritación mecánica de la pared vascular.

A diferencia del dolor somático, el dolor visceral presenta las siguientes características: *a)* se localiza con poca precisión, ya que la densidad de terminaciones nerviosas es escasa y la superposición de los territorios metaméricos es importante; *b)* si procede del tubo digestivo y las vísceras anexas, es percibido en la línea media, ya que en el curso del desarrollo embrionario constituyeron una formación tubular situada en el centro del abdomen, que adquirió inervación bilateral (fig. 73-7); *c)* no se asocia a contractura muscular, y *d)* también va acompañado de fenómenos vegetativos, afecta al psiquismo y perturba el sueño.

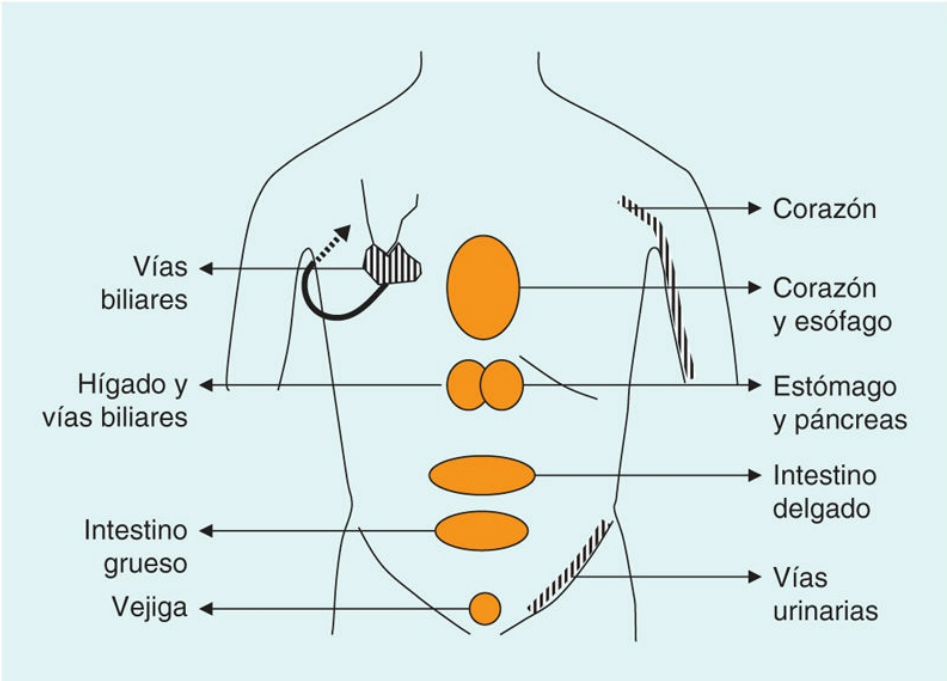


FIGURA 73-7 Ejemplos de localización del dolor visceral.

Aparte de este dolor visceral «auténtico», es muy característico el «dolor referido» a zonas de la superficie cutánea alejadas de la víscera enferma (p. ej., la extremidad superior izquierda en la cardiopatía isquémica o la región subescapular derecha en las lesiones de la vía biliar) (v. fig. 73-7).

La interpretación más admitida de este error de localización es la teoría de la convergencia-proyección. En resumen, esta teoría se basa en que en el asta posterior de la médula espinal se produce una confluencia de estímulos procedentes tanto de la piel como de la musculatura profunda y de las vísceras correspondientes. Teniendo en cuenta que el estímulo habitual es el cutáneo, la actividad evocada por estructuras profundas se «refiere» a la piel inervada por el mismo segmento espinal.

De acuerdo con su *curso evolutivo,* se puede distinguir entre el dolor agudo, el crónico y el «cronificado».

El *dolor agudo* es de corta duración, en general está bien localizado, es proporcional a la intensidad de la lesión o del trastorno funcional responsable y va acompañado de una reacción simpático-adrenal (taquicardia, hipertensión arterial, sudación, pupilas dilatadas y tensión muscular difusa). Este dolor tiene el significado indudable de advertencia de una situación peligrosa.

El *dolor crónico* es persistente, continuo o intermitente, y suele ser más difuso sin guardar relación con la intensidad de la anormalidad responsable. En general, la reacción vegetativa es menor y ocasiona alteraciones psicológicas debido a su persistencia.

Por último, el *dolor «cronificado»,* denominación discutible que utilizamos a falta de otra mejor, es aquel que persiste después de eliminada la causa y que debe de ser psicógeno (también hay un dolor psicógeno primitivo).

Estudio semiológico del dolor

La función básica del dolor es detectar, localizar e identificar el proceso causal. Para ello, es preciso realizar un análisis semiológico, tal y como se ha indicado en diversos capítulos. Los datos esenciales son los que se exponen a continuación.

Intensidad

Para la cual se han descrito diferentes escalas, como la escala de Melzack (que emplea cinco términos), la escala numérica, la escala analógica o el test de Stewart (que incluye la respuesta afectiva al dolor).

Calidad

De acuerdo con ella, el paciente —y el médico— califican el dolor de agudo o sordo, urente, punzante, fulgurante, terebrante, etc. Aunque, en general, estas denominaciones, por ser subjetivas, poseen poco valor orientador, en algunos

casos poseen valor semiológico (p. ej., opresión precordial en la isquemia miocárdica o carácter pulsátil de la migraña).

Localización

En general corresponde, con más o menos precisión, a la zona enferma. La «irradiación» es muy interesante en el dolor visceral, aunque con frecuencia no se trata de una irradiación propiamente dicha, sino de un «dolor referido». Teniendo en cuenta que sigue reglas fijas, se utiliza para identificar la víscera afectada.

Desarrollo en el tiempo

También posee un valor orientador en algunas situaciones (p. ej., la secuencia del dolor cólico intestinal o el ritmo estacional del ulceroso).

Circunstancias que lo modifican

Pueden actuar en tres sentidos: que lo desencadenen, lo exacerben o lo alivien. En algunos casos son muy orientadoras (p. ej., el dolor que se incrementa con los movimientos, en principio, dependerá de la afectación de músculos, articulaciones o huesos; el que aumenta al toser o respirar profundamente debe ser atribuido a la pleura; el provocado por la deglución, al esófago, y el que se modifica con la ingesta o con la defecación, al aparato digestivo en general).

Fisiopatología de los sistemas sensoriales

Los sistemas sensoriales —órganos de los sentidos y sus conexiones centrales— son dispositivos destinados a captar estímulos específicos y conducir los impulsos correspondientes hasta la corteza. Estudiaremos, sucesivamente, el olfato, la vista, el gusto y el oído; la fisiopatología del sistema vestibular se estudiará más adelante junto con los trastornos de la coordinación de los movimientos (v. cap. 76).

Sentido del olfato

Recuerdo anatómico y fisiológico

La mucosa olfatoria, situada en la porción superior de las fosas nasales, además de células sustentaculares y basales, posee células bipolares, que actúan como receptores olfatorios (fig. 73-8). Un dato de interés es que son las únicas neuronas con capacidad de regeneración. Los axones de las células bipolares atraviesan la lámina cribosa del etmoides y hacen sinapsis con las células mitrales del bulbo olfatorio, formando unas estructuras denominadas glomérulos. Los axones de las células mitrales se unen formando las cintillas olfatorias, que terminan en el sistema límbico, sin atravesar el tálamo.

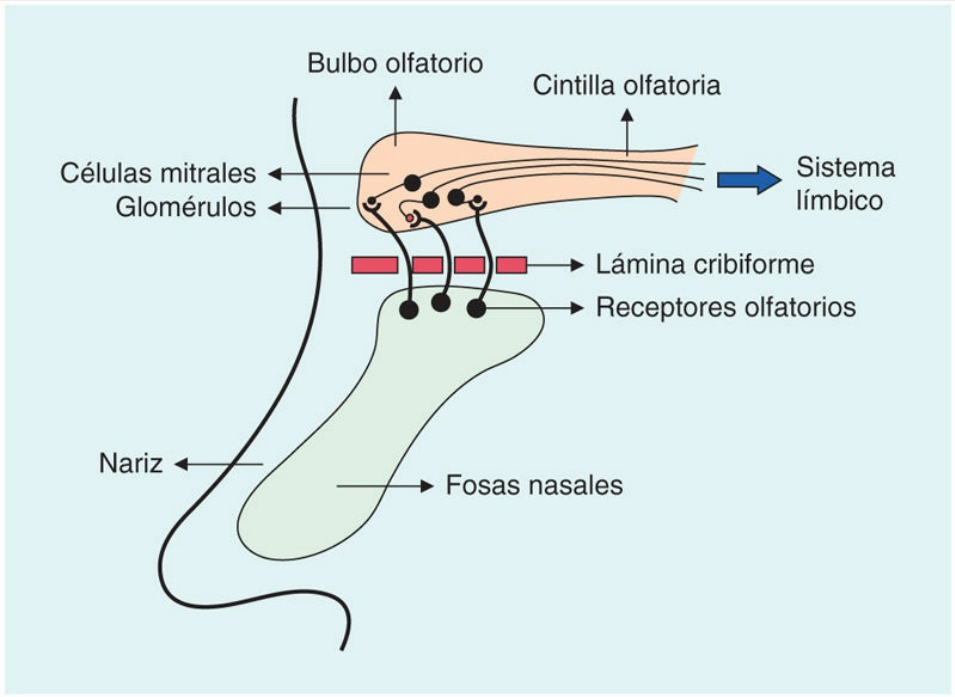


FIGURA 73-8 Nervio olfatorio (I par craneal).

Exploración

Se realiza mediante estímulos no irritativos (p. ej., café, menta, etc.) a los que se exponen ambas fosas nasales. Existen baterías de pruebas estandarizadas (p. ej., University of Pennsylvania Smell Identification Test) para casos especiales.

Alteraciones

Las lesiones de la vía olfatoria pueden ser cuantitativas (hiposmia, anosmia e hiperosmia) y cualitativas (parosmia).

Alteraciones cuantitativas

La disminución de olfato *(hiposmia)* y su ausencia *(anosmia)* se deben principalmente a alteraciones locales (infección o traumatismo) y, de forma excepcional, a alteraciones congénitas (p. ej., síndrome de Kallmann, que asocia hipogonadismo) o neoplasias (p. ej., meningioma del surco olfatorio).

Alteraciones cualitativas

La *parosmia* es una sensación olfatoria anormal que puede aparecer en presencia de un estímulo *(troposmia)* o en ausencia de este *(fantosmia).* Además de trastornos locales, estas alteraciones pueden aparecer en varias circunstancias (p. ej., abstinencia alcohólica, epilepsia del lóbulo temporal o problemas psiquiátricos).

Sentido de la vista

Recuerdo anatómico y fisiológico

El sistema visual (fig. 73-9) se inicia en la retina; los conos y los bastones son los responsables de la recepción de los estímulos visuales. Los conos son la base de la visión discriminativa y de los colores; para su activación, requieren buenas condiciones de iluminación y concentración en la mácula. Por el contrario, los bastones pueden funcionar con luz crepuscular, aunque la discriminación es menor. Tanto conos como bastones hacen relevo en las células bipolares y estas forman sinapsis con las células ganglionares. Los axones de estas últimas salen a través de la papila (mancha ciega) constituyendo el nervio óptico (II par craneal), que abandona el globo ocular por su polo posterior. En el quiasma óptico, las fibras procedentes de la mitad nasal de cada retina —que conducen los impulsos originados por los estímulos situados en la mitad temporal del campo visual— se cruzan. De esta forma, las cintillas ópticas están integradas por fibras —referidas a cada campo visual— nasales homolaterales y temporales contralaterales. Las cintillas ópticas se dirigen al tálamo haciendo sinapsis en el cuerpo

geniculado externo o lateral. Desde esa región se generan dos vías: *a)* hacia la corteza visual, a través de las radiaciones ópticas de Gratiolet, y *b)* hacia los tubérculos cuadrigéminos superiores (v. cap. 75).

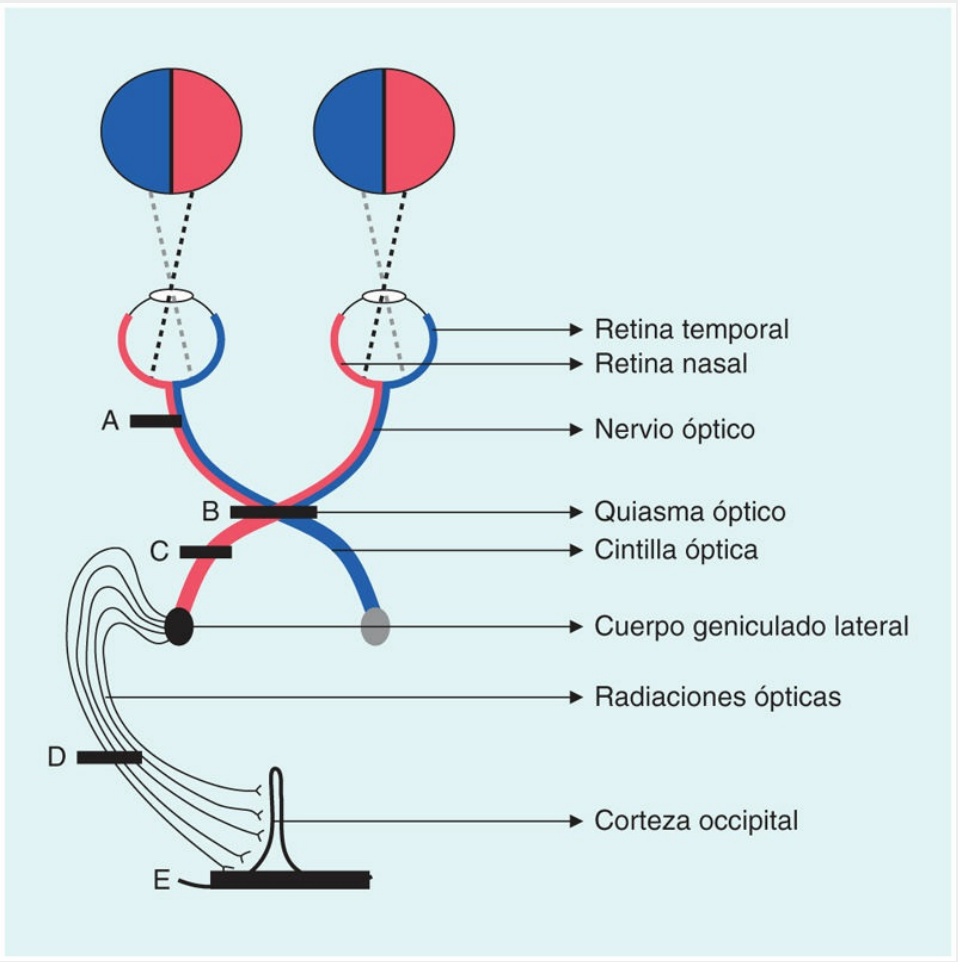


FIGURA 73-9 Esquema de la vía óptica y lesiones campimétricas. *A,* escotomas; *B,* hemianopsia heterónima bitemporal; *C,* hemianopsia homónima; *D,* cuadrantanopsia; *E,* síndrome de Antón.

Exploración

La exploración clínica de la vía óptica requiere varios aspectos: *a)* el estudio de la *agudeza visual* y de los sistemas transparentes del ojo; *b)* el examen del *fondo de ojo; c)* la *campimetría* visual, y *d)* el estudio de la *simetría* y los *reflejos pupilares*. De la evaluación del primer apartado se encargan principalmente los oftalmólogos y supera los objetivos de este manual; no obstante, el estudio de las pupilas sí se detalla en el capítulo 75. Por este motivo, solo señalaremos el examen del fondo de ojo y la campimetría.

En el *fondo de ojo,* además de otros aspectos, interesa evaluar la papila, que permite ver directamente el II par.

La *campimetría* se realiza explorando los diferentes campos para cada ojo,

solicitando al paciente que indique, por ejemplo, el número de dedos que muestra el explorador.

También puede explorarse la vía óptica mediante el estudio de los *potenciales evocados visuales.*

Alteraciones

Las dos *alteraciones* principales *de la papila* son el aumento del tamaño y la atrofia óptica.

En raras ocasiones coexiste la atrofia de una papila con el edema de la otra (síndrome de Foster-Kennedy), por meningiomas que comprimen directamente el nervio óptico de un lado y, al ocasionar hipertensión intracraneal, dan lugar a edema en la papila contralateral.

El aumento del tamaño de la papila puede corresponder a dos situaciones diferentes: el *edema de papila* (en el que no existen pérdida de la agudeza visual ni dolor orbitario) y la *papilitis* (con pérdida de la agudeza visual y dolor orbitario). La causa más frecuente de edema de papila es la hipertensión intracraneal (v. cap. 79), mientras que la papilitis puede ser consecuencia de múltiples causas (p. ej., tóxicas, como la combinación de tabaco y alcohol; desmielinizante, como la enfermedad de Devic; isquémica, como la arteritis de la temporal, o infecciosa).

La *atrofia papilar* habitualmente es secundaria a los procesos anteriores (papiledema o papilitis) y rara vez es primaria (atrofia de Leber).

Las principales *lesiones campimétricas* que pueden detectarse se resumen en la figura 73-9:

- **Escotomas.** Son defectos de campo rodeados de áreas de visión normal. Habitualmente corresponden a defectos prequiasmáticos.
- **Hemianopsias.** Corresponden a lesiones de hemicampos visuales. Pueden ser homónimas (cuando se pierde la visión en la mitad derecha o izquierda de ambos campos visuales), características de lesiones de las cintillas ópticas o heterónimas (bitemporal o binasal, cuando se afectan estos campos). La forma más característica es la hemianopsia heterónima bitemporal, debida a la lesión del quiasma óptico, por lo que se alteran las fibras procedentes de las retinas nasales.
- **Cuadrantanopsia.** Son lesiones que afectan aproximadamente a una cuarta parte del campo visual. Son características de las lesiones de las radiaciones ópticas.
- **Síndrome de Anton.** Es una situación particular que ocasiona ceguera bilateral por oclusión de las arterias cerebrales posteriores.
- **Amaurosis.** Es sinónimo de ceguera de cualquier causa.
- **Ambliopía.** Comprende las situaciones en las que la ceguera depende

de estructuras diferentes de las oculares. Habitualmente corresponde a estrabismo, alteraciones de refracción u oclusión de la visión durante períodos prolongados de tiempo.

Sentido del gusto

Recuerdo anatómico y fisiológico

La recepción de los estímulos gustativos se realiza a través de las papilas, situadas en la lengua, el paladar blando, la úvula y la faringe. Estas papilas están inervadas por las terminaciones nerviosas de tres pares craneales: el facial (VII), que recoge los estímulos de los dos tercios anteriores de la lengua; el glosofaríngeo (IX), encargado de la sensibilidad gustativa del tercio posterior de la lengua, y el vago (X), responsable de la transmisión de los estímulos gustativos en la faringe. Todas estas vías confluyen en el tronco del encéfalo en el núcleo del tracto solitario y, desde esta zona, se proyectan hasta el núcleo ventral posterolateral del tálamo y hacia el hipotálamo lateral.

Exploración

Se lleva a cabo colocando sobre la lengua sustancias de sabor conocido y se comprueba si son identificadas. Deben explorarse los cinco tipos primarios de sabores (dulce, amargo, ácido, salado y «umami»). Tiene interés señalar que se han clonado e identificado los receptores para estos cinco sabores.

Alteraciones

Como es habitual, las alteraciones del sentido del gusto pueden ser cuantitativas o cualitativas.

Las *alteraciones cuantitativas* más importantes son la *hipogeusia* (disminución del sentido del gusto a uno o varios sabores) y la *ageusia* (ausencia total del sentido del gusto). Las causas principales están relacionadas con la disminución de la saliva, precisa para la adecuada estimulación de las papilas (infecciones, radiación o enfermedades autoinmunes como el síndrome de Sjögren). También es posible la afectación de las vías nerviosas (p. ej., en la parálisis facial; v. cap. 74).

Dentro de las *alteraciones cualitativas* se distinguen la *disgeusia* (sabor persistente), la *aligeusia* (sabor desagradable de alimentos o bebidas que habitualmente son placenteros) y la *fantogeusia* (sensación gustativa desagradable en ausencia de comida o bebida). Estas sensaciones anormales suelen deberse a productos químicos (p. ej., plomo, pesticidas) o a fármacos (p. ej., metronidazol, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina).

Sentido del oído

Recuerdo anatómico y fisiológico

Los estímulos auditivos, que son oscilaciones de la presión del aire, se transmiten por el tímpano y la cadena de huesecillos (oído medio) hasta la cóclea. Esta contiene el órgano espiral de Corti, en el que se encuentran las células ciliadas receptoras. Las fibras que proceden del oído interno penetran en el tronco del encéfalo a través del surco bulboprotuberancial y hacen sinapsis con los núcleos cocleares ventrales y dorsales (fig. 73-10). La vía auditiva es bilateral, algunas fibras cruzan la línea media y hacen sinapsis con la oliva superior. Tanto las fibras cruzadas como las directas ascienden a través del lemnisco lateral hasta los tubérculos cuadrigéminos inferiores y, desde esa zona, hasta los cuerpos geniculados mediales del tálamo, que se proyectan en la corteza auditiva (áreas 41 y 42).

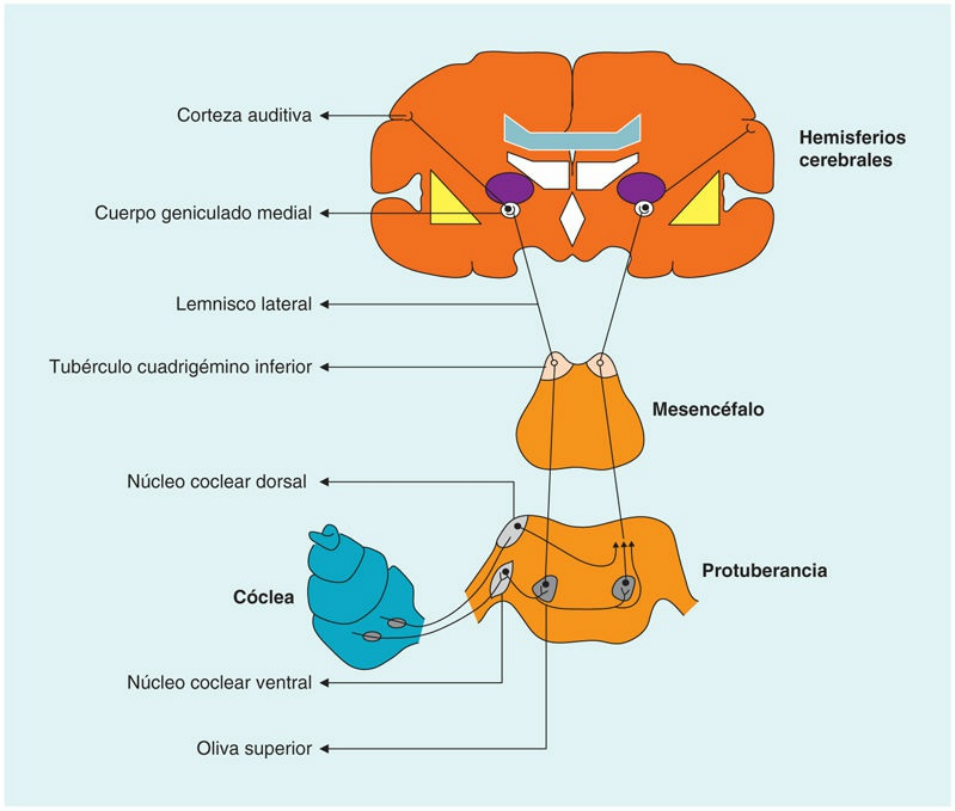


FIGURA 73-10 Esquema de la vía auditiva.

Exploración

La exploración de la audición puede realizarse de varias formas: acumetría, audiometría y potenciales evocados auditivos.

La *acumetría* incluye el empleo de la voz y las pruebas que emplean un

diapasón. Es importante comprobar la *audición de voz alta y de voz cuchicheada,* estudiando la audición de tonos agudos y graves. Las dos pruebas clásicas que utilizan el diapasón son la de Rinne y la de Weber. La *prueba de Rinne* consiste en colocar un diapasón vibrando cerca del conducto auditivo externo y, posteriormente, sobre la apófisis mastoides, comparando la percepción por ambas vías. Si la percepción por la vía aérea es mayor que por la vía ósea, como sucede en el individuo sano, la prueba de Rinne se considera positiva, mientras que, si la conducción ósea es mayor que la aérea, la prueba de Rinne se considera negativa. En las sorderas de transmisión, está limitada la conducción aérea, por lo que la prueba de Rinne es negativa; por el contrario, en la sordera de percepción están limitadas ambas conducciones. La *prueba de Weber* consiste en colocar un diapasón sobre el vértex craneal y comprobar la percepción de las vibraciones. En el sujeto sano, la localización de las vibraciones es central o distribuida entre los dos lados del cráneo. En la sordera de transmisión, el oído afectado, que no recibe impulsos auditivos por vía aérea, es más sensible, por lo que la prueba de Weber se lateraliza hacia el oído enfermo. En la sordera de percepción, al estar lesionado el oído interno, la percepción de las vibraciones es mayor en el oído sano.

La *audiometría* consiste en el registro para cada oído de la conducción ósea y aérea de sonidos puros con frecuencia creciente y de intensidad variable.

Los *potenciales evocados auditivos* son especialmente útiles en el estudio de las vías auditivas del sistema nervioso central.

Alteraciones

Las lesiones auditivas pueden ser cuantitativas (hipoacusia o sordera) o cualitativas (acúfenos).

Existen tres tipos fundamentales de *hipoacusias:* de transmisión, de conducción y centrales. La *hipoacusia de transmisión* se debe a lesiones del oído externo y el medio (p. ej., tapón de cerumen, otitis, otosclerosis). La *hipoacusia de percepción* se debe a lesiones cocleares o retrococleares (p. ej., neurinoma del acústico, fractura de la base del cráneo). La *sordera central* aparece en lesiones bilaterales de la corteza auditiva. En la tabla 73-1 se indican las principales diferencias entre las sorderas de transmisión y las de percepción.

Tabla 73-1

Diferencias entre los tipos de sordera

	Transmisión	Percepción
Audición de voz cuchicheada	↓↓↓	↓↓
Audición de voz alta	↓	↓↓
Tonos afectados	Graves	Agudos
Prueba de Rinne	Negativo	Positivo
Prueba de Weber	Lateralizado al lado afecto	Lateralizado al lado sano

Los *acúfenos (tinnitus)* son ruidos anormales que no proceden de ninguna

fuente externa. Habitualmente se clasifican en dos tipos: objetivos (cuando pueden ser oídos por un observador externo) y subjetivos, en el caso contrario. Los acúfenos objetivos son poco frecuentes y se deben principalmente a flujo turbulento en la arteria carótida o la vena yugular. Los acúfenos subjetivos pueden adoptar diferentes sonidos (p. ej., zumbidos, pitidos, siseo) y sus causas son muy variables (p. ej., trastornos en la conducción como tapones, alteraciones del oído interno como en la enfermedad de Ménière o lesiones del sistema nervioso central). En este último grupo, la teoría actual es que el sistema nervioso central es el «generador» de los acúfenos, al alterarse la retroalimentación entre los núcleos subcorticales (tronco del encéfalo o tálamo) y el córtex auditivo, secundaria a la lesión coclear o del VIII par (v. fig. e73-1).

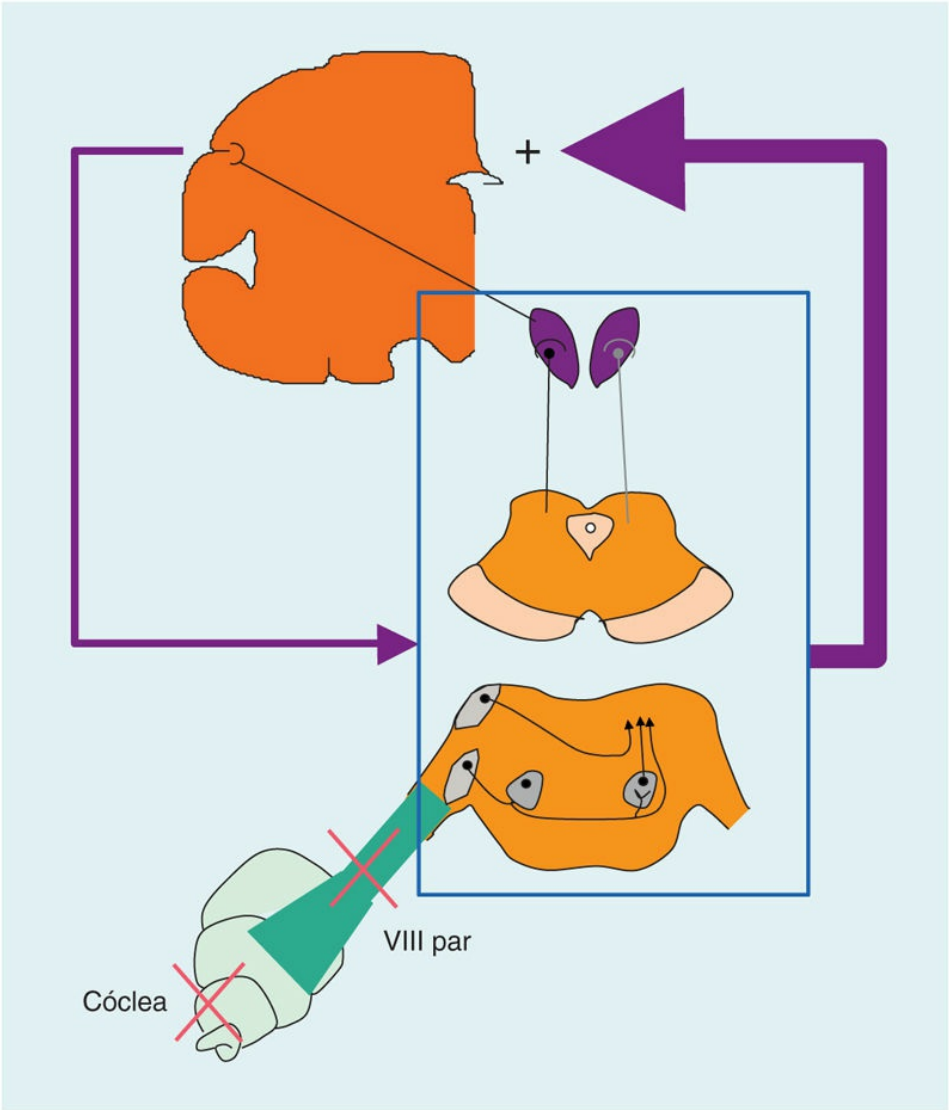


FIGURA E73-1 Patogenia general de los acúfenos subjetivos.

Autoevaluación

Preguntas

1. La sensibilidad profunda vibratoria es una forma de:
    a) Sensibilidad exteroceptiva protopática
    b) Sensibilidad exteroceptiva epicrítica
    c) Sensibilidad propioceptiva
    d) Sensibilidad interoceptiva
    e) Ninguna de las anteriores
2. Los corpúsculos de Krause y Ruffini están encargados de la recepción de la sensibilidad para:
    a) Tacto fino
    b) Presión
    c) Temperatura
    d) Cualquiera de los anteriores
    e) Ninguno de los anteriores
3. La información de la sensibilidad profunda consciente viaja en el sistema nervioso central a través de:
    a) Vía lemniscal o cordonal posterior
    b) Vía neoespinotalámica
    c) Vía paleoespinotalámica
    d) Vías espinocerebelosas
    e) Ninguna de las anteriores
4. La grafestesia es una forma de sensibilidad:
    a) Superficial
    b) Profunda consciente
    c) Profunda inconsciente
    d) Cortical
    e) Ninguna de las anteriores
5. El dolor desencadenado por estímulos no dolorosos se denomina:
    a) Alodinia
    b) Parestesia
    c) Disestesia
    d) Hiperpatía
    e) Hiperalgesia
6. Respecto a la modulación descendente de los impulsos dolorosos:
    a) Es estimulada por vías colaterales de la vía paleoespinotalámica
    b) Es mediada por la liberación de serotonina por el núcleo del rafe
    c) Es mediada por la liberación de noradrenalina por el *locus coeruleus*
    d) La vía efectora final es la liberación de endorfinas
    e) Todas las anteriores son correctas
7. ¿Cuál de los siguientes sistemas sensoriales está afectado en el síndrome de Kallmann?

a) Olfato
b) Vista
c) Gusto
d) Tacto
e) Ninguno de los anteriores

8. En la evaluación de un paciente se observa en el fondo de ojo una elevación de la papila con dolor ocular y alteraciones de visión. La causa menos frecuente será:
   a) Infección
   b) Enfermedad desmielinizante
   c) Tóxicos (tabaco y alcohol)
   d) Isquemia
   e) Hipertensión intracraneal
9. La vía común de conducción de los estímulos gustativos al sistema nervioso central es:
   a) Lemnisco medio
   b) Lemnisco lateral
   c) Fascículo arqueado
   d) Tracto solitario
   e) Ninguna de las anteriores
10. En una hipoacusia de transmisión, no esperaría encontrar:
    a) Disminución acentuada de los sonidos cuchicheados
    b) Disminución de la audición de sonidos graves
    c) Prueba de Rinne positiva
    d) Prueba de Weber lateralizada al lado afecto
    e) Ninguna de las anteriores

Respuestas

1. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: los dos tipos de sensibilidad general que se exploran en la clínica son la sensibilidad exteroceptiva o superficial (que informa de lo que sucede en el exterior) y la sensibilidad propioceptiva o profunda (que informa de la posición y el movimiento del individuo). Forman parte de la sensibilidad profunda, entre otras, la artrocinética (que informa de la posición de las articulaciones) y la vibratoria o palestesia.

2. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: las terminaciones encapsuladas (corpúsculos) son responsables de la recepción de la sensibilidad epicrítica (p. ej., Krause y Ruffini de la sensibilidad térmica, Meissner de la sensibilidad táctil y Vater-Paccini de la presión).

3. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: el sistema espinocerebeloso conduce la sensibilidad propioceptiva inconsciente, y el sistema cordonal posterior, la profunda consciente y epicrítica del tacto y la presión, mientras que las vías espinotalámicas conducen la información del dolor y la temperatura.

4. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: la sensibilidad cortical, o integración de los diferentes tipos de sensibilidad, puede estudiarse mediante varias pruebas: 1) identificando la estimulación simultánea de dos puntos próximos de la superficie cutánea (discriminación táctil); 2) reconociendo números o letras trazados sobre la piel (grafestesia), y 3) identificando objetos de uso común sin el concurso de la vista (estereognosia).

5. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: se denomina alodinia al dolor desencadenado por estímulos no dolorosos (p. ej., táctiles o térmicos).

6. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: las influencias descendentes del control del dolor actúan también mediante la liberación de opioides endógenos en las astas posteriores. Las dos vías mejor caracterizadas son: 1) la procedente de la sustancia gris periacueductal, a través del núcleo del rafe, cuyo neurotransmisor es la serotonina, y 2) la procedente del *locus coeruleus*, cuyo transmisor es la noradrenalina. Ambas vías son estimuladas por los impulsos ascendentes de la vía paleoespinotalámica en sus colaterales del tronco del encéfalo.

7. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: la disminución de olfato (hiposmia) y su ausencia (anosmia) se deben principalmente a alteraciones locales (infección o traumatismo) y, de forma excepcional, a alteraciones congénitas (p. ej., síndrome de Kallmann, que asocia hipogonadismo) o neoplasias (p. ej., meningioma del surco olfatorio).

8. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: el aumento del tamaño de la papila puede

corresponder a dos situaciones diferentes: el edema de papila (en el que no existen pérdida de la agudeza visual ni dolor orbitario) y la papilitis (con pérdida de la agudeza visual y dolor orbitario). La causa más frecuente de edema de papila es la hipertensión intracraneal.

9. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: la recepción de los estímulos gustativos se realiza a través de las papilas, situadas en la lengua, el paladar blando, la úvula y la faringe. Estas papilas están inervadas por las terminaciones nerviosas de tres pares craneales: el facial (VII), que recoge los estímulos de los dos tercios anteriores de la lengua; el glosofaríngeo (IX), encargado de la sensibilidad gustativa del tercio posterior de la lengua, y el vago (X), responsable de la transmisión de los estímulos gustativos en la faringe. Todas estas vías confluyen en el tronco del encéfalo en el núcleo del tracto solitario.

10. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: la acumetría incluye el empleo de la voz y las pruebas que emplean un diapasón. Es importante comprobar la audición de voz alta y de voz cuchicheada, estudiando la audición de tonos agudos y graves. Las dos pruebas clásicas que utilizan el diapasón son la de Rinne y la de Weber. La prueba de Rinne consiste en colocar un diapasón vibrando cerca del conducto auditivo externo y, posteriormente, sobre la apófisis mastoides, comparando la percepción por ambas vías. Si la percepción por la vía aérea es mayor que por la vía ósea, como sucede en el individuo sano, la prueba de Rinne se considera positiva, mientras que, si la conducción ósea es mayor que la aérea, la prueba de Rinne se considera negativa. En las sorderas de transmisión, está limitada la conducción aérea, por lo que la prueba de Rinne es negativa; por el contrario, en la sordera de percepción están limitadas ambas conducciones. La prueba de Weber consiste en colocar un diapasón sobre el vértex craneal y comprobar la percepción de las vibraciones. En el sujeto sano, la localización de las vibraciones es central o distribuida entre los dos lados del cráneo. En la sordera de transmisión, el oído afectado, que no recibe impulsos auditivos por vía aérea, es más sensible, por lo que la prueba de Weber se lateraliza hacia el oído enfermo. En la sordera de percepción, al estar lesionado el oído interno, la percepción de las vibraciones es mayor en el oído sano.

CAPÍTULO 74

1937

Fisiopatología del tronco del encéfalo, de la médula espinal y de los pares craneales

En los capítulos 72 y 73 se ha revisado la fisiopatología de las vías y los centros de la motilidad y de la sensibilidad, que son los principales integrantes del tronco del encéfalo, la médula espinal y los nervios periféricos. Con esta información, así como con el recuerdo anatómico y fisiológico de estas estructuras, estamos en condiciones de comprender los síndromes de estas porciones del sistema nervioso. En este capítulo estudiaremos los síndromes del tronco del encéfalo y la médula, así como la fisiopatología de los pares craneales, que pertenecen conceptualmente al sistema nervioso periférico.

Síndromes del tronco del encéfalo

Recuerdo anatómico

El tronco del encéfalo, constituido por mesencéfalo, protuberancia y bulbo, es una pequeña porción del sistema nervioso central situada entre el diencéfalo y la médula espinal. Esta región contiene muchas estructuras, funcionalmente diferentes, que resumiremos a continuación.

Vías largas

El tronco del encéfalo engloba las vías ascendentes *(vías lemniscal y extralemniscal)* y descendentes *(vía piramidal).* Además, como hemos señalado en los capítulos 72 y 73, en el bulbo se produce la decusación de la vía lemniscal y la vía piramidal. También constituyen vías de paso el *lemnisco lateral,* para la sensibilidad auditiva (v. cap. 73), y las *conexiones del cerebelo* con otras estructuras del sistema nervioso central.

Pares craneales

Con excepción de los nervios olfatorio y óptico, el resto de los pares craneales (del III al XII) tienen su origen aparente en el tronco del encéfalo. Estos pares craneales tienen varias características de interés:

- A diferencia de los nervios periféricos, que son nervios mixtos (incluyen fibras sensitivas, motoras y vegetativas), *los pares craneales son más simples:* tres son puramente sensitivos, cinco son puramente motores y cuatro son mixtos (tabla 74-1).
- Los pares craneales ejercen *funciones efectoras* (motoras somáticas, p. ej., activando la musculatura extrínseca ocular, y *eferentes viscerales*, p. ej., activando la secreción lagrimal o salival) o *sensitivas* (somáticas, como la sensibilidad de la cara, o sensoriales, como la sensibilidad gustativa). En esta región existe una función motora «especial» denominada *somatovisceral,* que incluye áreas como la faringe o los labios, cuyos núcleos adoptan una posición lateralizada (v. tabla 74-1).
- Los 12 pares craneales tienen una *distribución en tres grupos:* I, II, III y IV en el cerebro medio (III y IV en el mesencéfalo); V, VI, VII y VIII en la protuberancia, y IX, X, XI y XII en el bulbo.
- El *origen aparente* de los pares craneales tiene lugar en la cara anterior (inferior) del tronco del encéfalo, con excepción del IV par.
- La *sustancia gris* ocupa, como en la médula espinal, una posición central

en el tronco del encéfalo. Sin embargo, en vez de formar una estructura continua, se fragmenta en núcleos aislados.

Tabla 74-1

Funciones de los pares craneales

	Motores			*Sensitivos*	
	Somático	Visceral	Somatovisceral	Somático	Visceral
Sensitivos puros					
Oftálmico					
Óptico					
Vestibulococlear					
Motores puros					
Motor ocular común					
Patético					
Motor ocular externo					
Espinal					
Hipogloso					
Mixtos					
Trigémino					
Facial					
Glosofaríngeo					
Vago					

En los siguientes apartados revisaremos brevemente la estructura y la función de los pares craneales no estudiados en otros capítulos (v. caps. 73 y 76).

Motor ocular común (III par craneal). Los axones que forman el III par craneal derivan de tres subnúcleos motores (uno para el recto medial, el recto inferior y el oblicuo menor homolaterales, otro para el recto superior contralateral y el último para el elevador del párpado superior) y dos núcleos parasimpáticos (Edinger-Westphal y Perlia) encargados de la inervación parasimpática ocular (v. cap. 75). Los núcleos motores son inervados bilateralmente por el haz geniculado de la vía piramidal.

El origen aparente es el surco pontomesencefálico del mismo lado, que sigue un recorrido hasta la órbita, inicialmente paralelo a la arteria cerebral posterior, y cruza la carótida externa, siguiendo la pared del seno cavernoso y penetrando a través de la hendidura esfenoidal.

Patético (IV par craneal). Los núcleos del IV par craneal se encuentran en la porción inferior del mesencéfalo. Sus axones cruzan la línea media y recorren el surco pontomesencefálico, apareciendo en la cara posterior. También este par recorre la pared del seno cavernoso y penetra en la órbita a través de la hendidura esfenoidal. La única función del patético es la

inervación del oblicuo mayor.

Trigémino (V par craneal). El V par craneal es un nervio mixto (sensitivo y motor). El *núcleo sensitivo* es muy largo y se extiende desde la protuberancia hasta la médula espinal cervical, atravesando el bulbo raquídeo. Por ello, las fibras sensitivas inferiores, que finalmente acceden al tronco en la región protuberancial, deben recorrer externamente la superficie del tronco, constituyendo el tracto espinal del trigémino. Este nervio recoge todos los tipos de sensibilidad de la cara (fig. 74-1), y el soma de la primera neurona (equivalente a las de los ganglios raquídeos) se alberga en el ganglio de Gasser. Existen tres ramas que penetran en el cráneo por diferentes orificios: rama oftálmica, que penetra a través de la hendidura esfenoidal; rama maxilar, que accede a través del agujero redondo mayor, y rama mandibular, que atraviesa el agujero oval. Los diferentes tipos de sensibilidad acceden a centros superiores y se unen al lemnisco medio o a los haces espinotalámicos. El *núcleo motor* del trigémino se encuentra en el tercio superior de la protuberancia. Sus axones se dirigen, sin hacer sinapsis, hasta el ganglio de Gasser y acceden a la musculatura masticatoria a través de la rama mandibular.

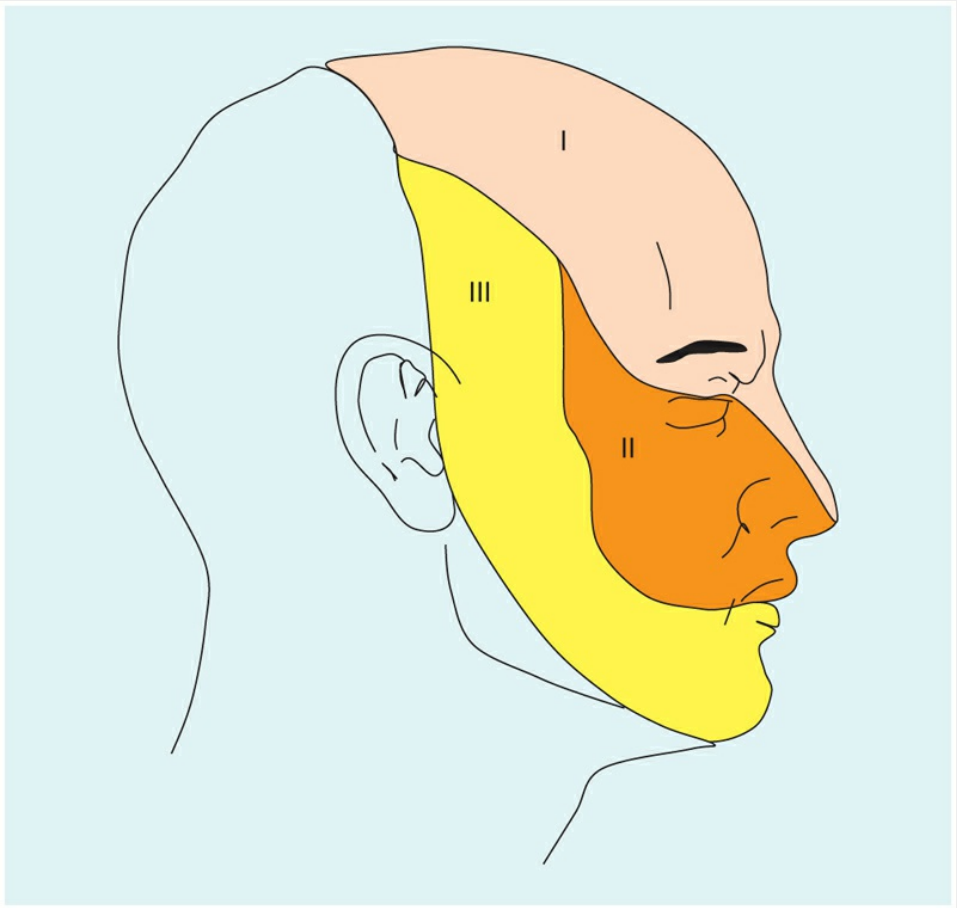


FIGURA 74-1 Ramas sensitivas del trigémino. Obsérvese que el ángulo mandibular no está inervado por el trigémino. *I,* oftálmica; *II,* maxilar; *III,* mandibular.

Motor ocular externo (VI par craneal). Los núcleos del VI par craneal se encuentran en la protuberancia y son rodeados posteriormente por las fibras del VII par, lo que da lugar a una protrusión visible en el suelo del cuarto ventrículo denominada colículo o rodilla del facial. Los axones salen homolateralmente y se dirigen hacia la punta del peñasco, recorriendo la base del cráneo hasta la pared del seno cavernoso y penetrando en la órbita a través de la hendidura esfenoidal. Tiene interés señalar que el VI par es el nervio que tiene un recorrido más largo en la base del cráneo. La única función de este par craneal es la inervación del recto externo.

Facial (VII par craneal). El VII par craneal es bastante complejo (fig. 74-2), ya que incluye cuatro tipos de elementos: motores somatoviscerales (para la musculatura facial y para el músculo del estribo), eferentes viscerales (para la salivación y el lagrimeo), sensitivos somáticos (para la piel del conducto auditivo externo) y sensoriales (sensibilidad gustativa de los dos tercios anteriores de la lengua).

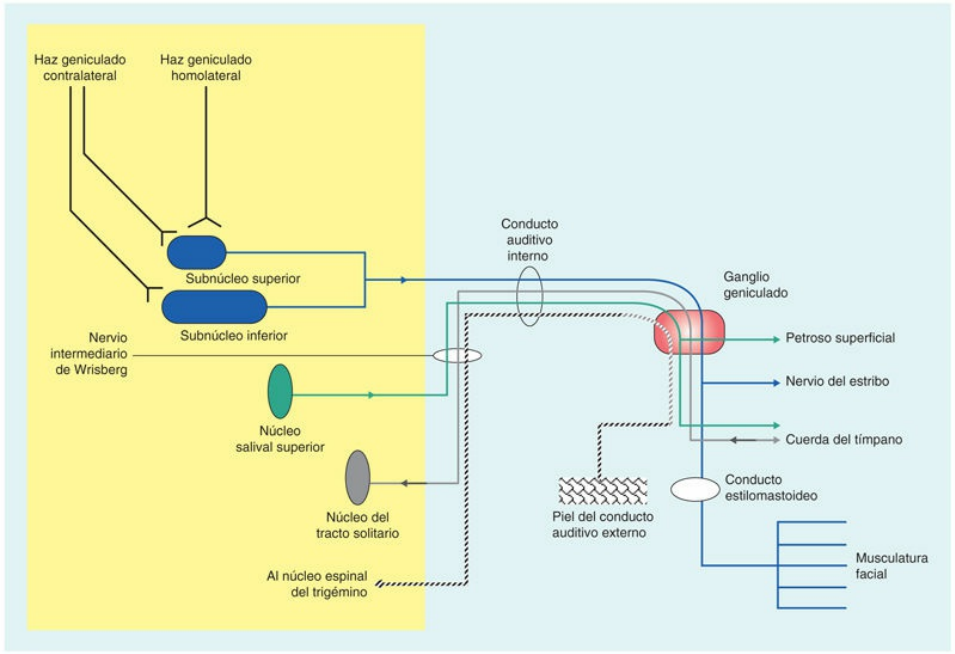


FIGURA 74-2 Estructura del VII par craneal.

Los *núcleos motores* del facial (superior e inferior) se localizan en la protuberancia e inervan la musculatura de la cara. A diferencia de otros núcleos motores del tronco del encéfalo, el núcleo facial inferior solo recibe inervación piramidal (a través del haz geniculado) del lado contralateral. Los axones de estos núcleos forman un haz que rodea el núcleo del VI par (ya mencionado previamente) y se unen con el nervio intermediario de Wrisberg (que contiene las fibras parasimpáticas del núcleo salival superior, las fibras sensitivas del conducto auditivo externo y las fibras sensoriales del gusto). El conjunto de fibras atraviesa el conducto auditivo interno (junto con el VIII par) y en el interior del peñasco se produce una inflexión (rodilla del facial)

que atraviesa el ganglio geniculado, del cual sale el nervio petroso superficial (encargado de inervar las glándulas lagrimales). Entre el ganglio geniculado y la salida del peñasco salen tres ramas diferentes: para el músculo del estribo (motora), la *cuerda del tímpano,* que incluye fibras estimulantes de la salivación (submaxilares) y sensoriales (gustativas), y para el conducto auditivo externo (sensitivas somáticas). Después de atravesar el agujero estilomastoideo, las fibras motoras del facial atraviesan la glándula parótida y se dirigen a la musculatura de la cara.

Glosofaríngeo (IX par craneal). Este par también ejerce múltiples funciones: somatomotoras (deglución por elevación de la faringe), eferentes viscerales (inervación de la parótida), sensitivas somáticas (conducto auditivo externo, parte posterior de la faringe y velo del paladar) y fibras sensoriales (sensibilidad gustativa del tercio posterior de la lengua).

El núcleo somatomotor principal es el ambiguo (compartido con el vago), el núcleo parasimpático visceral es el salival superior y el núcleo sensorial es el del tracto solitario (compartido con los pares VII y X).

El nervio glosofaríngeo atraviesa la base del cráneo por el agujero rasgado posterior.

Vago (X par craneal). Es uno de los nervios más largos del organismo, que incluye varios de los tipos de fibras mencionados: *a)* somatomotoras, para el velo del paladar, la faringe y la laringe; *b)* sensitivas somáticas (conducto auditivo externo), y *c)* viscerales (tanto aferentes como eferentes) para las vísceras del cuello, el tórax y el abdomen.

El núcleo somatomotor principal es el ambiguo (compartido con el IX par), el núcleo sensorial es el del tracto solitario (compartido con los pares VII y IX) y el núcleo motor visceral es el núcleo dorsal visceral. El conjunto de fibras que forman el vago aparece individualizado en el surco retroolivar, que atraviesa la base del cráneo en el agujero rasgado posterior y discurre en el cuello entre la carótida y la yugular hasta acceder al tórax y el abdomen.

Espinal (XI par craneal). Es un par puramente motor, formado por dos raíces (bulbar y medular) originadas, respectivamente, del tronco del encéfalo y de las astas anteriores de los primeros segmentos medulares. Una vez fusionadas, atraviesan el agujero rasgado posterior e inervan a los músculos esternocleidomastoideo y trapecio.

Hipogloso (XII par). También es un par exclusivamente motor. Los núcleos se localizan en la parte inferior del bulbo raquídeo y sus axones abandonan el tronco del encéfalo por el surco preolivar y atraviesan la base del cráneo por el agujero condíleo anterior. Su única función es la motilidad de la lengua, ya que inerva los músculos geniogloso, estilogloso e hipogloso.

Estructuras propias del tronco del encéfalo

Además de las estructuras mencionadas en el apartado anterior, es interesante recordar algunas estructuras propias de esta región. Así, el *núcleo del tracto solitario* es sensitivo y recoge la sensibilidad gustativa que accede

por los pares VII y IX, así como la información aferente del seno carotídeo, los cuerpos carotídeos (IX par) y las vísceras torácicas y abdominales (X par). El *núcleo ambiguo,* por el contrario, es motor y participa en la deglución (pares IX y X) y en la fonación (X par). El *locus coeruleus,* localizado en el mesencéfalo, es una estructura rica en noradrenalina que se proyecta a múltiples zonas del sistema nervioso central. Los *núcleos del rafe* se extienden en varios grupos en el tronco del encéfalo y constituyen la fuente de serotonina en el sistema nervioso central. La *oliva inferior* (localizada en el bulbo raquídeo) y el *núcleo rojo* (situado en el mesencéfalo) participan junto con otras estructuras en el control fino de la motilidad voluntaria (v. cap. 76). La *sustancia negra,* localizada en la base de los pedúnculos mesencefálicos, desempeña una función integrada con los ganglios basales (v. cap. 77). Finalmente, el *fascículo longitudinal medial* es una estructura esencial en el control de la mirada (v. más adelante), ya que interconecta los núcleos de los pares motores oculares entre ellos y con los vestibulares.

Formación reticular

Está formada por una red neuronal que ocupa el espacio intermedio entre los haces y los núcleos descritos previamente. Esta formación reticular mantiene importantes conexiones con la médula espinal y con centros superiores del sistema nervioso central.

Desde un punto de vista funcional, es esencial en el control de la conciencia (v. cap. 78) y en la coordinación de múltiples funciones corporales, ya descritas en otros capítulos de este manual (p. ej., respiración o funciones cardiocirculatoria o digestiva).

Las reglas del 4 × 4

La estructura del tronco del encéfalo es compleja, aunque existen algunas reglas que permiten recordar fácilmente los aspectos esenciales (P. Gates). Estas reglas son:

- Las cuatro estructuras mediales tienen una «M»: vía *M*otora (piramidal), lemnisco *M*edio, fascículo longitudinal *M*edial y núcleos *M*otores de los pares craneales.
- Las cuatro estructuras laterales (*side* en inglés) contienen la letra «S»: vías e*S*pinocerebelosas, vías e*S*pinotalámicas, núcleo *S*ensitivo del V par y sistema *S*impático.
- Hay cuatro pares craneales en el bulbo (XII, XI, X, IX), cuatro en la protuberancia (VIII, VII, VI y V) y cuatro superiores, dos de ellos en el mesencéfalo (IV y III).
- Los núcleos de los pares craneales que están en la línea media son

divisores exactos de 12 (12, 6, 4 y 3), mientras que el resto son laterales.

Recuerdo fisiológico

Además de las funciones individuales descritas en el apartado anterior, el tronco del encéfalo desempeña un papel relevante en la coordinación de estas funciones (p. ej., la mirada) y en algunos reflejos que serán considerados en el capítulo 78. En esta parte únicamente estudiaremos el control de la mirada.

Control de la mirada

La *movilidad aislada* de los globos oculares en la órbita depende, en último término, de la actuación de la musculatura extrínseca ocular, inervada por los pares craneales III, IV y VI (fig. 74-3). Los movimientos laterales (abducción y aducción) se deben a la actividad del recto interno y el recto externo, respectivamente. Sin embargo, los movimientos verticales dependen de la posición del ojo. Así, en posición de abducción, el eje óptico se acerca al de los rectos superior e inferior, que son los encargados de la elevación y el descenso. Por el contrario, en posición de aducción, el eje óptico es paralelo al de los oblicuos, y es el oblicuo menor el encargado de la elevación y el oblicuo mayor el del descenso.

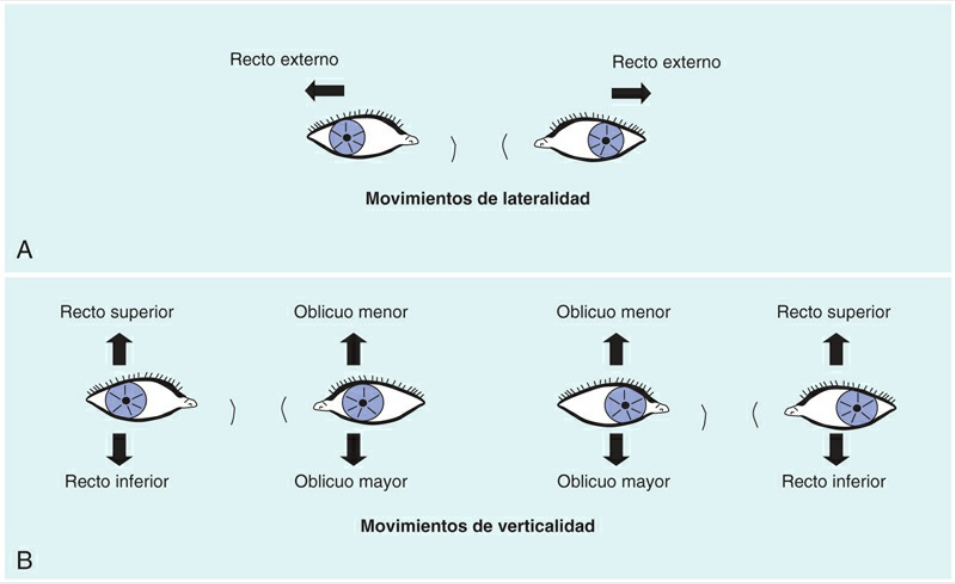


FIGURA 74-3 Musculatura responsable de los movimientos oculares.

Además, la *motilidad* de ambos globos oculares debe realizarse de forma *coordinada* para que funcione adecuadamente el sistema visual. Existen tres tipos de mirada conjugada: horizontal, vertical y convergencia.

Movimientos conjugados horizontales. Son de dos tipos: *sacádicos,* es decir, bruscos, y de *seguimiento lento* de los objetos en el campo visual, cada uno de los cuales cumple una función diferente. Así, los movimientos de seguimiento son útiles en la fijación durante el desplazamiento del estímulo visual, mientras que los movimientos sacádicos son útiles para poner fin a la fijación y explorar el campo visual.

Ambos tipos de movimientos se regulan a través de la formación reticular pontina paramedial, que actúa sobre los núcleos del VI par y, a través del fascículo longitudinal medial, sobre el núcleo del III par contralateral. Las áreas cerebrales que controlan ambos tipos de movimientos conjugados son diferentes: *a)* el área 8 de Brodmann (localizada en la corteza frontal) controla los movimientos sacádicos y se conecta con la formación reticular pontina paramediana mediante la vía oculógira anterior frontopontina, y *b)* el área parietooccipital controla los movimientos de seguimiento y se conecta con el tronco a través de la vía oculógira posterior occipitopontina.

Movimientos conjugados verticales. Son regulados por la corteza frontal. La región encargada del control en el tronco del encéfalo es la región mesencefálica pretectal.

Movimientos de convergencia. También son regulados por la corteza occipital. Su control troncoencefálico se localiza en áreas mesencefálicas próximas al III par, por lo tanto, próximas al centro de control de los movimientos conjugados verticales.

Exploración

Exploración física

La *exploración física* del tronco del encéfalo comprende la evaluación de todas las funciones descritas. Así, deberán evaluarse la motilidad (v. caps. 72, 76 y 77), la sensibilidad general (v. cap. 73), los sistemas sensoriales específicos (v. cap. 73), algunas funciones vegetativas (p. ej., tamaño, simetría y reflejos pupilares o reflejos viscerales; v. cap. 75), la conciencia, mantenida por la formación reticular (v. cap. 78), y la función de los pares craneales. En este apartado únicamente nos referiremos a este último aspecto.

Pares motores oculares (III, IV y VI) y control de la mirada. En la anamnesis, el dato más característico es la aparición de diplopía (visión doble).

En la *inspección,* los datos característicos son el *estrabismo* (desviación del globo ocular) y la *desviación de la cabeza* para la compensación de la diplopía (signo de Bielschowsky). En las lesiones del III par pueden aparecer *anomalías pupilares* (v. cap. 75) y *ptosis palpebral* (caída del párpado superior por parálisis del elevador). Todos estos datos se comprueban indicando al enfermo que realice un seguimiento de la mirada (habitualmente localizado en un dedo del explorador) en seis direcciones (superior, inferior, izquierda, derecha y en los dos ejes oblicuos). Se observará su normalidad no solo en los movimientos de

cada globo ocular, sino también en la mirada conjugada (horizontal, vertical y convergencia).

Trigémino (V par craneal). El *componente motor* del trigémino, que inerva los músculos de la masticación, se explora invitando al paciente a cerrar la boca con fuerza y comprobando con la inspección y con la palpación que se han contraído los maseteros. Además, en la lesión del V par de un lado, la boca se desvía hacia este, por predominar los pterigoideos del lado contrario. Finalmente, el reflejo maseterino informa de la normalidad global del V par (rama mandibular), ya que tanto sus aferencias como sus eferencias dependen de él.

El *componente sensitivo* se explora con las técnicas que ya conocemos para la sensibilidad general aplicadas al territorio de la cara (táctil, térmica y dolorosa). El reflejo corneal, que consiste en estimular la córnea con un fragmento de algodón y observar si tiene lugar el cierre de los ojos, también informa parcialmente de la normalidad del trigémino, ya que la vía aferente es este par, aunque la eferente es el facial.

Facial (VII par craneal). La exploración del facial incluye varios componentes. El *componente somatovisceral* se explora de dos formas: *a)* se indica al paciente que frunza la frente, cierre los ojos y enseñe los dientes (componente motor principal), y *b)* se le interroga acerca de la presencia de hiperacusia (que se traduce en la lesión del nervio del estribo). El *componente sensitivo somático* se evalúa comprobando la sensibilidad del conducto auditivo externo (aunque puede ser suplida por los pares IX y X). El *componente eferente parasimpático* se manifiesta por una disminución del lagrimeo y de la salivación. Por último, el *componente sensorial* se evalúa explorando el sentido del gusto en la hemilengua correspondiente.

Glosofaríngeo (IX par craneal) y vago (X par craneal). Ambos pares comparten varios aspectos que pueden ser explorados conjuntamente.

En la *anamnesis,* es frecuente la disfagia en la afectación de ambos nervios y se ve afectada la fonación exclusivamente en la afectación del vago.

En la exploración física, el *componente sensitivo* se evalúa comprobando el reflejo faríngeo y evaluando el sentido del gusto en la parte posterior de la lengua. El *reflejo faríngeo* consiste en estimular la faringe (p. ej., con un depresor lingual). La respuesta normal consiste en la contracción y la elevación de la misma, con desplazamiento posterior de la lengua. La normalidad de este reflejo requiere la de la vía aferente (glosofaríngeo), el tronco del encéfalo y la vía eferente (vago y glosofaríngeo). La *sensibilidad gustativa de la parte posterior de la lengua* depende exclusivamente del glosofaríngeo. El *componente motor* de estos pares se explora de manera conjunta observando el paladar mientras el paciente dice «aaa…». La respuesta normal es la elevación simétrica del paladar blando. En el caso de lesión de estos pares, la úvula se desvía hacia el lado sano.

Espinal (XI par craneal). La exploración de este par es muy simple y consiste en indicar al enfermo que gire la cabeza contra resistencia (evaluación del esternocleidomastoideo) y que eleve los hombros contra

resistencia (evaluación del trapecio).

Hipogloso (XII par craneal). Este nervio motor se explora indicando al paciente que saque la lengua de la boca y la mueva en todas las direcciones. En la parálisis unilateral, la punta de la lengua se desvía hacia el lado afectado (debido al predominio del músculo geniogloso contralateral), aunque el cuerpo de la lengua se desvía hacia el lado sano (debido al predominio del estilogloso).

Exámenes complementarios

Los más empleados son los estudios de imagen, particularmente la tomografía computarizada (TC) y, sobre todo, la resonancia magnética (RM).

Síndromes

Mecanismos y causas

El tronco del encéfalo puede verse afectado por un gran número de mecanismos patogénicos. Así, pueden señalarse los siguientes: *a) agentes físicos* (p. ej., los traumatismos o la compresión mecánica por hernias o enclavamientos); *b) agentes químicos* (p. ej., el botulismo); *c) microorganismos* (p. ej., virus de la varicela zóster o herpes simple); *d) enfermedades degenerativas,* con o sin carácter hereditario (p. ej., esclerosis lateral amiotrófica); *e) metabólicas* (p. ej., mielinólisis central del puente tras la corrección de una hiponatremia); *f) enfermedades inmunológicas* (p. ej., esclerosis múltiple o encefalitis de Bickerstaff); *g) problemas vasculares* (hemorragias o infartos), y *h) neoplasias* (primarias o metastásicas).

La *esclerosis múltiple* es una enfermedad relativamente frecuente en la que intervienen factores exógenos (deficiencia de vitamina D y consumo de tabaco) e intrínsecos (principalmente HLA-DR15 y HLA-DR16). Su sustrato patogénico es una respuesta autoinmune que se dirige frente a la mielina del sistema nervioso central, por lo que se afectan principalmente la vía piramidal, el nervio óptico, la sensibilidad profunda y el cerebelo. Se presenta con tres patrones principales: remitente-recidivante, primaria progresiva y secundaria progresiva.

La *encefalitis de tronco de Bickerstaff* es una enfermedad habitualmente secundaria a infecciones previas (p. ej., *Campylobacter jejuni,* citomegalovirus) en la que se demuestran anticuerpos antigangliósidos GQ1b.

Estos agentes causales habitualmente conllevan la destrucción y, de forma menos frecuente, la irritación neuronal.

Consecuencias y manifestaciones

Podemos sintetizar las manifestaciones de las lesiones del tronco del encéfalo

en varios grupos.

Alteraciones aisladas de pares

Pueden corresponder a lesiones troncoencefálicas aisladas o a afectación del nervio periférico. Poseen varias características comunes, que se exponen a continuación.

Se manifiestan por *signos deficitarios* (parálisis de la musculatura dependiente, alteraciones sensitivas en la zona correspondiente, alteración glandular o deficiencia sensorial) o *irritativos* (p. ej., neuralgia del trigémino o del glosofaríngeo).

Las neuralgias de estos dos pares craneales pueden ser secundarias a otros procesos (p. ej., malformaciones vasculares, tumores o procesos inflamatorios dentarios) o primarias (formas esenciales). Estas últimas se diferencian de las formas secundarias por dos aspectos: *a)* existe una zona gatillo *(trigger zone)* cutánea o mucosa que desencadena el paroxismo doloroso, y *b)* no se detecta una alteración objetiva de la sensibilidad del territorio inervado.

En la afectación aislada de pares craneales motores (o mixtos con componente motor), la *parálisis* tiene características de motoneurona inferior (arrefléxica, flácida y atrófica).

Una excepción es la parálisis facial central, que tiene lugar por afectación de la vía piramidal antes de la entrada en el tronco del encéfalo. En este caso, la lesión del haz geniculado ocasiona una parálisis de los músculos inervados por el subnúcleo inferior del facial (v. fig. 74-1). La distinción entre *parálisis facial central* y *parálisis facial periférica* puede realizarse indicando al paciente que cierre los ojos. En la forma central el músculo orbicular se contrae normalmente, mientras que en la forma periférica permanece semiabierto, lo que permite al observador visualizar el movimiento normal del globo ocular al cerrar los ojos (desplazamiento hacia arriba y hacia fuera). Este fenómeno se denomina signo de Charles Bell. Por la misma razón, las pestañas son mucho más aparentes en el lado afectado que en el sano (signo de Souques).

Estos datos de afectación motora son más señalados (por la localización y el tamaño muscular) en las lesiones del trigémino (atrofia de los maseteros y alteración del reflejo mandibular), el facial y el hipogloso (atrofia y fasciculaciones de los músculos de la lengua). En la tabla 74-2 se indican las consecuencias motoras de la afectación aislada de los pares craneales.

Tabla 74-2

Manifestaciones motoras de la afectación unilateral de los pares craneales

Par	Denominación	Consecuencias
III	Motor ocular común	Estrabismo externo Ptosis palpebral
IV	Patético	Diplopía al leer y bajar escaleras (hacia abajo en aducción)
V	Trigémino	Alteración de la masticación y apertura de la boca
VI	Motor ocular externo	Estrabismo interno
VII	Facial	Parálisis facial periférica Hiperacusia
IX	Glosofaríngeo	Disartria Disfagia
X	Vago	Alteración del velo del paladar
XI	Espinal	Dificultad en la rotación de la cabeza Dificultad en la elevación del hombro
XII	Hipogloso	Parálisis de la hemilengua

En los pares con componente mixto, los *datos clínicos asociados* permiten localizar de forma precisa la lesión.

Así, por ejemplo, en el nervio facial (fig. 74-4) las consecuencias clínicas dependen de la localización: *a)* la afectación aislada de los núcleos motores únicamente ocasionará parálisis facial periférica e hiperacusia; *b)* la afectación entre el tronco y el ganglio geniculado (p. ej., por neurinoma del acústico) o en el propio ganglio geniculado (síndrome de Ramsay Hunt, por virus de la varicela zóster) dará lugar a un síndrome completo con parálisis facial periférica, hiperacusia, hipogeusia, disminución de lagrimeo y de salivación; *c)* las lesiones entre el ganglio geniculado y el nervio del estribo son similares al cuadro completo, aunque se mantiene el lagrimeo; *d)* la afectación situada entre el nervio del estribo y la cuerda del tímpano es similar a la previa, aunque no aparece hiperacusia, y *e)* las lesiones distales a la cuerda del tímpano únicamente cursan con parálisis facial periférica.

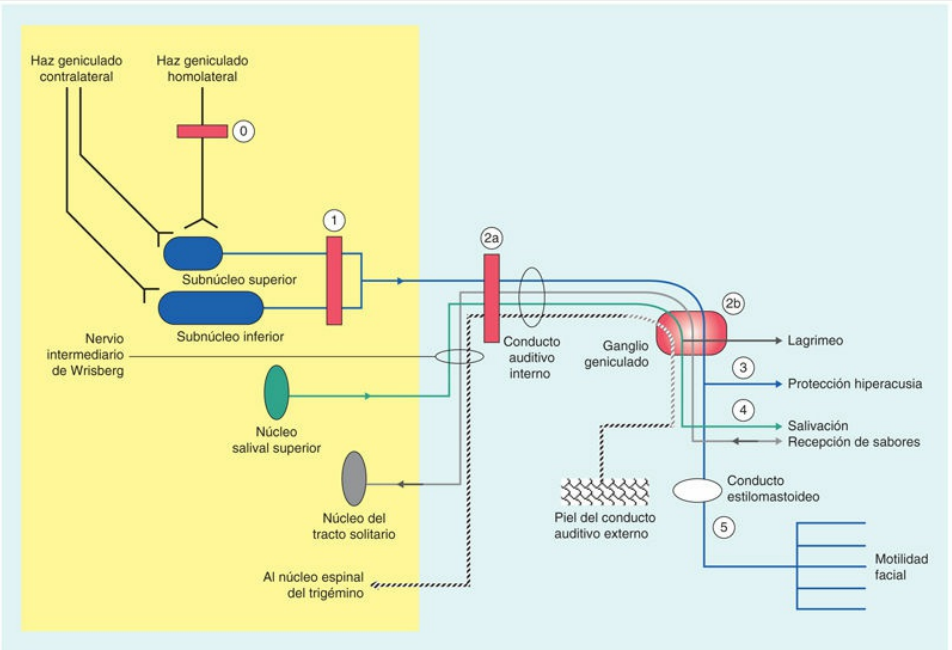


FIGURA 74-4 Topografía de las lesiones del VII par. *0*, lesión supranuclear; *1*,

lesión nuclear; *2a,* lesión del nervio previa al conducto auditivo externo; *2b,* lesión del ganglio geniculado; *3* y *4,* lesiones intrapetrosas; *5,* lesión posterior a la cuerda del tímpano. Véase la explicación en el texto.

Alteraciones de la coordinación entre pares (trastornos del sistema oculomotor)

La alteración de la motilidad ocular se denomina oftalmoplejía, de la que se distinguen varios tipos: *oftalmoplejía externa* (cuando está afectada la musculatura extraocular), *interna* (en la que están afectados los músculos intraoculares, denominándose *cicloplejía* a la parálisis de la musculatura ciliar, e *iridoplejía,* a la pupilar), *internuclear* (cuando está afectado el fascículo longitudinal medial) y *supranuclear* (cuando se altera el control superior de la mirada).

Las alteraciones de la *lateralidad de la mirada* (fig. 74-5) pueden corresponder a una lesión cortical, de la formación reticular pontina paramedial o del fascículo longitudinal medial. El estudio de los reflejos oculocefálico y oculovestibular (v. cap. 78) permitirá distinguir entre la lesión cortical (en la que ambos son normales) y los demás tipos.

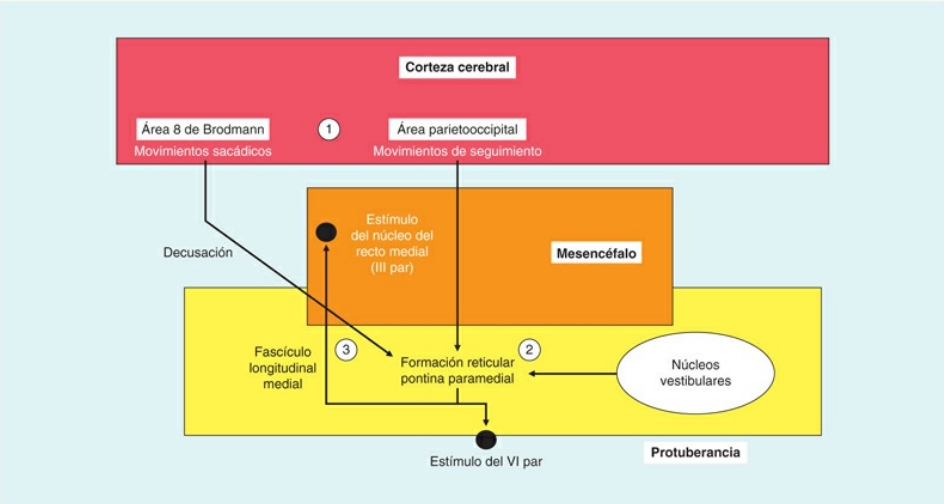


FIGURA 74-5 Alteraciones de la lateralidad de la mirada. *1,* lesiones corticales (reflejos oculocefálico y oculovestibular normales); *2,* síndrome del uno y medio; *3,* oftalmoplejía internuclear. Véase la explicación en el texto.

La *afectación cortical* puede ser irritativa (p. ej., meningioma) o destructiva, y sus consecuencias son diferentes. Así pues, tras la irritación se produce la desviación de la mirada hacia el lado sano, mientras que la destrucción condiciona la desviación de la mirada hacia el lado de la lesión. Evidentemente, la afectación del área 8 de Brodmann alterará los movimientos sacádicos y la de la zona parietooccipital alterará los movimientos de seguimiento.

La afectación de la *formación reticular pontina paramedial* unilateral da lugar al síndrome «del uno y medio» de Fisher, ya que altera la lateralidad en el lado de la lesión y paraliza la aducción en la mirada hacia el lado opuesto.

La afectación del *fascículo longitudinal medial* ocasiona oftalmoplejía internuclear. Así, al desconectar los núcleos del VI par de un lado y del III par del contrario, cuando el paciente intenta dirigir la mirada hacia un lado, se contrae el músculo recto externo correspondiente y el ojo adopta la posición de abducción, pero falla la aducción del ojo contralateral, ya que no se contrae el recto interno de este lado.

La alteración de la *verticalidad de la mirada,* habitualmente asociada a anomalías de la *convergencia,* define el síndrome de Parinaud.

Esta situación se produce en lesiones corticales encargadas del control de esta función o, más habitualmente, cuando se lesiona la región pretectal mesencefálica (p. ej., en los tumores de la glándula pineal).

Alteraciones conjuntas de pares

La alteración conjunta de varios pares craneales, sin afectación asociada de otras estructuras troncoencefálicas, sugiere una alteración localizada en los orificios de la base del cráneo. La explicación es sencilla, pues varios pares craneales siguen recorridos similares o atraviesan los mismos orificios.

De este modo, en el *síndrome del seno cavernoso* se ven afectados los pares III, IV, la rama oftálmica del V y el VI, lo que ocasiona una oftalmoplejía completa, habitualmente asociada a dolor orbitario (síndrome de Tolosa-Hunt). En el *síndrome de la punta del peñasco* (síndrome de Gradenigo), con frecuencia secundario a una otomastoiditis, está afectada la rama oftálmica del V par (con dolor en esa zona) y el VI par (paresia del recto externo). Finalmente, en el *síndrome del agujero rasgado posterior* (síndrome de Vernet) están afectados los pares IX, X y XI, con las manifestaciones correspondientes.

Alteraciones de pares asociadas a otras estructuras del tronco

La lesión conjunta de los pares craneales y las vías descendentes y/o ascendentes indica una alteración de una parte del tronco del encéfalo. Estos síndromes reciben habitualmente la denominación de los autores que los describieron y, en su conjunto, se conocen como síndromes «alternos» o «cruzados», ya que están afectados los pares craneales de un hemicuerpo y aparecen manifestaciones motoras y/o sensitivas del hemicuerpo contralateral (debido a la localización de la decusación de estas vías). El análisis del par afectado sugiere la localización del defecto. Habitualmente corresponden a trastornos vasculares y se indican en la tabla e74-1.

Tabla e74-1

Principales síndromes combinados del tronco del encéfalo

Región	Nomenclatura	Topografía	Vasos	Estructuras afectadas	Manifestaciones
Bulbo	Síndrome de Déjerine	Medial	Espinal anterior	XII par Vía piramidal Lemnisco medio	Paresia homolateral de la lengua Hemiplejía contralateral Alteración de la sensibilidad cordonal contralateral
	Síndrome de Wallenberg	Lateral	PICA	IX y X pares V par y tracto espinal Simpático Pedúnculo cerebeloso inferior Haz espinotalámico Núcleo vestibular	Disfagia y disartria Pérdida de la sensibilidad térmica y dolorosa homolateral Síndrome de Horner homolateral Ataxia y dismetría homolateral Pérdida de la sensibilidad térmica y dolorosa contralateral Vértigo, náuseas y *nistagmus*
Puente	Síndrome de Millard-Gubler	Ventral	—	VI par VII par Vía piramidal	Diplopía Parálisis facial central homolateral Hemiplejía contralateral
	Síndrome de Foville	Dorsal inferior	—	VII par Formación reticular paramedial Vía piramidal	Parálisis facial central homolateral Oftalmoplejía Hemiplejía contralateral
	Síndrome de Raymond Cestan	Dorsal superior	Ramas circunferenciales de la basilar	V par Lemnisco medio y haz espinotalámico Vía piramidal Formación reticular paramedial Pedúnculos cerebelosos	Alteración de la masticación y anestesia homolateral de la cara Anestesia del cuerpo contralateral Hemiplejía contralateral Oftalmoplejía

					Ataxia
Mesencéfalo	Síndrome de Weber	Ventral	Ramas perforantes medianas de la basilar	III par Vía piramidal	Paresia ocular, ptosis y midriasis homolateral Hemiplejía contralateral
	Síndrome de Benedikt	Dorsal	Ramas perforantes paramedianas de la basilar	III par Núcleo rojo Lemnisco medio y haz espinotalámico	Paresia ocular, ptosis y midriasis Temblor, ataxia y corea Hemianestesia contralateral

PICA, *posterior inferior cerebellar artery.*

Sirvan de ejemplo para cada una de las tres regiones del tronco del encéfalo los siguientes síndromes alternos (fig. 74-6).

Síndrome de Weber (mesencefálico). Se asocia la parálisis del III par de un lado con hemiplejía contralateral, ya que es el resultado de una lesión peduncular que incluye las fibras del par antes de su origen aparente y la vía piramidal.

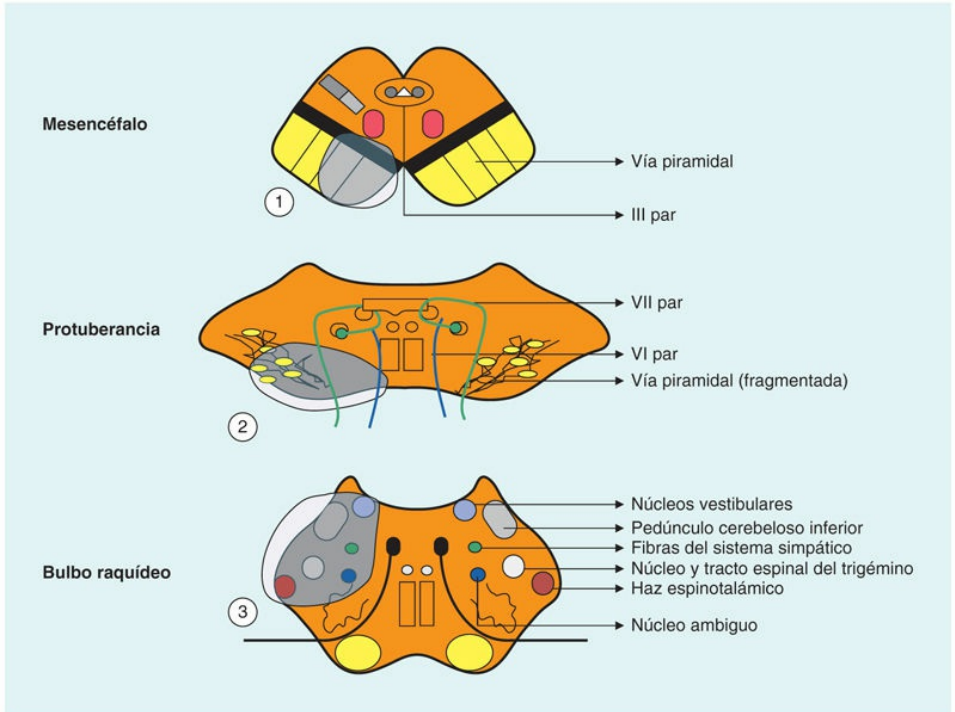


FIGURA 74-6 Síndromes del tronco del encéfalo (ejemplos). *1,* síndrome de Weber; *2,* síndrome de Millard-Gubler; *3,* síndrome de Wallenberg.

Síndrome de Millard-Gubler (protuberancial). Los pares afectados son el VI y el VII, y está paralizada la mitad del cuerpo contralateral, puesto que la lesión en el pie de la protuberancia afecta a estos dos pares en su trayecto dentro de ella y a la vía piramidal.

Síndrome de Wallenberg (bulbar). Se caracteriza por la asociación de termoanalgesia de la cara, vértigo, manifestaciones cerebelosas, parálisis del velo del paladar, la faringe, la laringe, y síndrome de Bernard-Horner (v. cap. 78) en el lado de la lesión, asociados a termoanalgesia en la mitad del cuerpo del lado contrario. La lesión reside en la región lateral del bulbo, irrigada por la arteria cerebelosa inferior y posterior (PICA, *posterior inferior cerebellar artery*), e incluye el tracto espinal del trigémino y su núcleo, los núcleos vestibulares, el haz espinocerebeloso ventral, el núcleo ambiguo, las fibras simpáticas que desde el hipotálamo descienden hasta los primeros segmentos de la médula dorsal para proporcionar inervación al ojo y el haz espinotalámico.

También tiene interés señalar en este apartado el *síndrome de parálisis bulbar progresiva,* en el que se produce la afectación bilateral de los núcleos de los pares craneales por diferentes procesos (p. ej., esclerosis lateral amiotrófica, siringomielia). De forma característica, comienza con disartria y dificultad para la deglución (por lesión del núcleo ambiguo) y, posteriormente, se agregan atrofia y fasciculaciones de la lengua.

Alteración global del tronco

Aparece en las formas estructurales de *coma* (v. cap. 77) y en la *parálisis seudobulbar* (por lesión bilateral de ambos haces geniculados).

Este último síndrome comparte las características del síndrome bulbar descrito asociado a risa y llanto injustificados, que se atribuyen a la alteración de fibras inhibidoras de origen cortical.

Síndromes medulares

Recuerdo anatómico y fisiológico

La médula espinal se localiza en el interior del conducto raquídeo, incluida en una «funda» de duramadre. A diferencia de lo que sucede en el interior de la cavidad craneal, entre la duramadre y el hueso existe una zona ocupada por tejido adiposo, venas y otras estructuras (denominada espacio epidural). Un aspecto muy importante es la diferencia entre el desarrollo en el eje longitudinal de la médula y el conducto raquídeo, que da lugar a que, distalmente al espacio intervertebral L1-L2, no exista tejido nervioso medular.

Desde un punto de vista macroscópico, la médula conecta en su extremo superior con el bulbo raquídeo y en su parte inferior, mediante el filamento terminal, con el coxis. En general, la médula tiene forma de cilindro, con dos engrosamientos: cervical (de C4 a D1) y lumbosacro (de L2 a S3), en relación con la inervación de las extremidades superior e inferior, respectivamente. En su extremo distal, la médula termina en forma de cono.

La estructura general de la médula incluye dos componentes principales: la sustancia gris, que adopta una posición central, en torno al conducto ependimario, y la sustancia blanca, en la región periférica (fig. 74-7). En la sustancia gris se distinguen tres «astas» —anterior, lateral y posterior— encargadas, respectivamente, de funciones motoras, vegetativas y sensitivas. La *sustancia gris* se organiza en láminas (de I a IX) con citoarquitecturas y funciones diferentes. Destacaremos la lámina I, encargada de la recepción de estímulos dolorosos; la lámina II (sustancia gelatinosa de Rolando), encargada del control del dolor (v. cap. 73); la lámina VI (columna de Clarke), origen de los haces espinocerebelosos (v. cap. 73), y la lámina IX (constituida por motoneuronas α). La *sustancia blanca* se divide en tres «cordones»: posterior, lateral y anterior. En los *cordones posteriores* se localizan los haces de Goll y Burdach, formados por fibras muy mielinizadas. El *cordón lateral* incluye el haz piramidal cruzado, el haz espinotalámico lateral, los haces espinocerebelosos y otras vías de control de la motilidad (rubroespinal, reticuloespinal lateral, espinotectal, espinoolivar). Finalmente, en el *cordón anterior* se sitúan el haz piramidal directo, el tectoespinal, el reticuloespinal anterior y el vestibuloespinal.

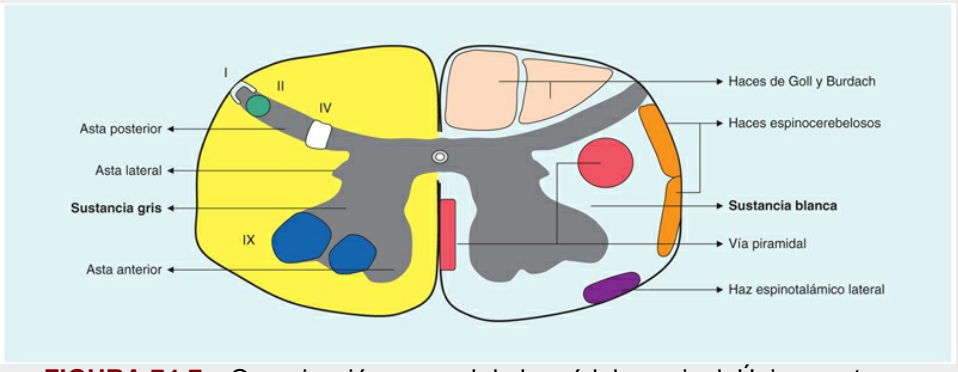


FIGURA 74-7 Organización general de la médula espinal. Únicamente se representan las estructuras de mayor interés.

La irrigación de la médula depende de una arteria espinal anterior y dos arterias espinales posteriores, comunicadas entre sí por las arterias circunflejas. La arteria espinal anterior irriga la zona correspondiente a los haces espinotalámicos y parte de la vía piramidal, mientras que las arterias posteriores son las encargadas del aporte sanguíneo a las astas y a los cordones posteriores.

Exploración

El *examen físico* incluye la evaluación de la motilidad (que comprende el tono muscular y los reflejos), los diferentes tipos de sensibilidad y las funciones vegetativas en las que interviene la médula, es decir, la motilidad —con el tono muscular y los reflejos— y la sensibilidad, que ya hemos estudiado, y las vegetativas, a las que nos referiremos en el capítulo 75.

Entre las *exploraciones complementarias* útiles figura el estudio radiológico de la columna vertebral, así como la TC y la RM, que proporcionan imágenes muy demostrativas tanto del esqueleto vertebral como del contenido.

Síndromes

Los principales síndromes medulares se definen por la distribución topográfica de las lesiones (fig. 74-8).

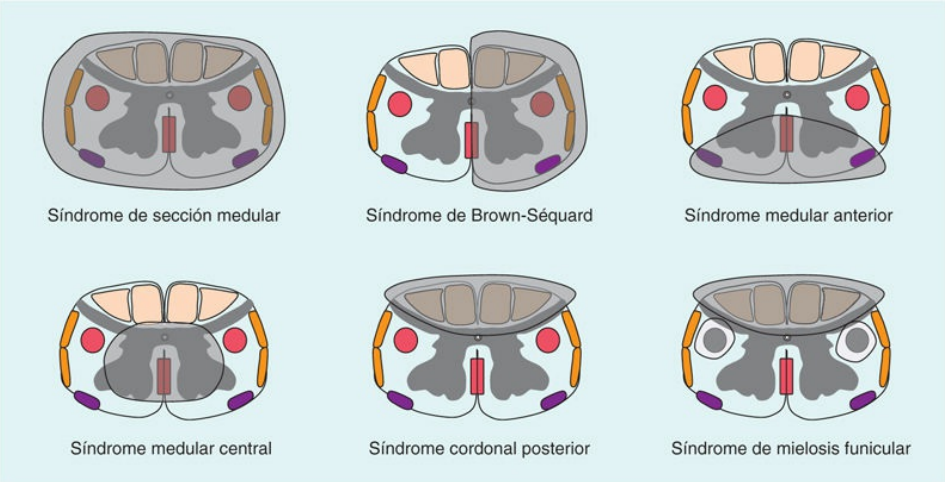


FIGURA 74-8 Principales síndromes medulares.

Síndrome de sección medular

Mecanismos y causas

La sección medular puede ser consecuencia de traumatismos que, actuando directamente o a través de lesiones de la columna vertebral, provocan un auténtico «corte» anatómico. También puede ser consecuencia de afecciones vasculares (mielomalacia) o inflamatorias (mielitis transversa) que, sin sección propiamente dicha, actúan como esta en cuanto a la función.

Consecuencias y manifestaciones

Aunque tiene lugar la afectación de la sustancia gris en la zona de la lesión, los datos clínicos derivan principalmente de la interrupción de la conducción de los impulsos en las fibras de los cordones que, naturalmente, son apreciables por debajo de la lesión. Es posible diferenciar dos fases.

Fase de shock medular

Esta fase se instaura inmediatamente después de establecida la lesión y persiste entre semanas y meses. Su característica principal es que los centros medulares (motores y vegetativos), al no recibir impulsos de estructuras superiores, presentan una inhibición temporal. En esta fase aparecen tres tipos de manifestaciones: *a) motoras* en forma de parálisis hipotónica y arrefléxica porque, aunque está interrumpida la vía piramidal, el centro del reflejo miotático no hace uso de su «liberación»; *b) sensitivas* (anestesia total), y *c) trastornos vegetativos* (ausencia de vasomotilidad que, si la lesión es alta, puede suponer una hipotensión grave), de los *esfínteres* (retención de orina y heces) y de la *función genital* (incapacidad para la erección y la eyaculación).

Fase de automatismo medular

En esta fase persiste la interrupción de la conducción descendente (motora y para el control de los centros vegetativos) y de la ascendente sensitiva, pero,

al haberse recuperado los centros reflejos situados por debajo de la lesión, su comportamiento es el que cabe esperar, es decir, que al estar desconectados de las estructuras superiores funcionen con autonomía. Por lo tanto, las manifestaciones son las siguientes:

Manifestaciones motoras

Son las del síndrome piramidal, es decir, parálisis espástica con abolición de los reflejos superficiales, exaltación de los profundos, clono y respuesta plantar en extensión (signo de Babinski).

Ocasionalmente, pueden ser despertados el fenómeno de la triple respuesta, que consiste en que al estimular el pie se retira la extremidad por flexión de la rodilla y de la cadera, y el llamado reflejo «en masa», en el que a lo anterior se suma la descarga de la vejiga y del recto, así como una crisis de sudación. La desinhibición de estos reflejos flexores —también conocidos como de retirada— explica que sea frecuente que, en respuesta a aferencias cutáneas, y sobre todo si la piel está lesionada, las extremidades inferiores se mantengan flexionadas y la paraplejía sea en flexión.

Manifestaciones sensitivas

Anestesia total, como en la fase anterior.

Trastornos vegetativos, de los esfínteres y de la función genital

Se han restablecido las funciones, pero sin el control de los centros superiores y de la voluntad —las que, como la micción y la defecación, están sometidas a ella—. Por consiguiente, la vasomotilidad sigue siendo inadecuada y, por ello, puede serlo el control de la presión arterial. La sudación y la piloerección son anormales. Por otro lado, la vejiga y el recto se vacían automáticamente cuando están repletos y la función genital también se encuentra alterada.

Síndrome de hemisección medular (síndrome de Brown-Séquard)

Mecanismos y causas

Es muy poco frecuente en la práctica clínica y su origen habitualmente es traumático.

Consecuencias y manifestaciones

En el lado de la lesión se producen una parálisis de primera motoneurona y una pérdida de la sensibilidad táctil y propioceptiva debido a la sección de la vía piramidal y a la afectación de los cordones posteriores. En el lado contralateral se observa termoanalgesia por la interrupción de los haces espinotalámicos, cuyas fibras cruzan por delante del conducto ependimario.

Síndrome medular anterior

Mecanismos y causas

Su causa más común es el infarto de la arteria espinal anterior.

Consecuencias y manifestaciones

Debido a la afectación de las vías espinotalámicas, se produce una afectación de las sensibilidades térmica y dolorosa por debajo de la lesión, aunque se mantiene la sensibilidad cordonal posterior. Además, la afectación de la vía piramidal ocasiona un síndrome de primera motoneurona por debajo de la lesión.

Síndrome medular central

Mecanismos y causas

Este síndrome aparece en la siringomielia, en la hematomielia y en tumores intramedulares.

La siringomielia es un proceso malformativo de la médula, localizado principalmente en la médula cervical, que se caracteriza por la formación progresiva de una cavidad en su región central. En su génesis intervienen una alteración congénita (no hereditaria) del cierre del tubo neural y una obstrucción de la circulación del líquido cefalorraquídeo (LCR).

Consecuencias y manifestaciones

En su forma más común (siringomielia), inicialmente se interrumpe la conexión entre las fibras sensitivas y las motoras, por lo que la primera manifestación es la arreflexia. A continuación, se lesionan las fibras de la comisura anterior, por lo que se altera las sensibilidades térmica y dolorosa. En tercer lugar, se afectan las astas laterales, por lo que aparecen trastornos vegetativos (sobre todo en las articulaciones de hombro y codo, así como en los tejidos blandos de la mano). Finalmente, se alteran las motoneuronas de las astas anteriores y aparecen signos de parálisis de segunda motoneurona.

Síndrome cordonal posterior

Mecanismos y causas

La causa de afectación aislada más frecuente es la neurosífilis.

Consecuencias y manifestaciones

Lógicamente se alterará de forma aislada la sensibilidad táctil y propioceptiva, y es muy frecuente la arreflexia.

Síndrome de afectación de las vías largas (mielosis funicular)

Mecanismos y causas

Aparece de forma característica en la deficiencia de vitamina B_{12} debido a un fallo en la formación de mielina, por lo que se ven afectadas las vías largas muy mielinizadas (vía piramidal y sistema cordonal posterior).

Otra causa más infrecuente es la deficiencia de cobre (v. cap. 67).

Consecuencias y manifestaciones

Son fácilmente deducibles: la sensibilidad táctil y propioceptiva se altera y aparece un síndrome de primera motoneurona.

Síndrome de compresión medular extrínseca

Mecanismos y causas

Las características son las lesiones expansivas de las estructuras próximas a la médula, es decir, los tumores de las raíces, de las meninges y de la columna vertebral.

Consecuencias y manifestaciones

La compresión de la médula de fuera hacia dentro da lugar a varias manifestaciones:

- **Síndrome de hemisección medular progresiva.** Inicialmente se ve afectada la vía piramidal, después los haces de Goll y Burdach y, por último, los haces espinotalámicos.
- **Lesión radicular.** Debida a que el mismo proceso que comprime la médula suele agredir las raíces, por lo que se origina un síndrome radicular (v. cap. 75).
- **«Bloqueo» del espacio subaracnoideo.** Se traduce en que, si se hace una punción lumbar en el lugar habitual (entre la tercera y la cuarta vértebra lumbar; v. cap. 79) —es decir, por debajo de la lesión—, se comprueban diversas anormalidades del LCR. Así, su presión es baja y no aumenta al comprimir las yugulares (prueba de Queckenstedt), maniobra que al impedir el flujo de la sangre venosa del encéfalo eleva la presión intracraneal y, por lo tanto, la del LCR. Por otro lado, el líquido aislado por debajo del «bloqueo» está concentrado y, por ello, es rico en proteínas, hasta el extremo de que puede ser de color amarillo (xantocrómico) y coagular espontáneamente al ser expuesto a la temperatura ambiente (la xantocromía y la coagulación espontánea constituyen el denominado síndrome de Froin).

Autoevaluación

Preguntas

1. El colículo del facial es una protrusión en el suelo del cuarto ventrículo debida a las fibras del VII par que rodean el núcleo del:
    a) III par
    b) IV par
    c) V par
    d) VI par
    e) VII par
2. ¿Cuál de los siguientes núcleos troncoencefálicos es muy rico en noradrenalina?
    a) Núcleo del tracto solitario
    b) Núcleo ambiguo
    c) *Locus coeruleus*
    d) Oliva inferior
    e) Núcleo rojo
3. No se localizan en la región lateral del tronco del encéfalo:
    a) Vías espinocerebelosas
    b) Vías piramidales
    c) Vías espinotalámicas
    d) Sistema simpático
    e) Núcleo sensitivo del V par
4. La formación reticular mesencefálica pretectal se encarga de:
    a) Control vertical de la mirada
    b) Movimientos sacádicos de la mirada horizontal
    c) Movimientos de seguimiento de la mirada horizontal
    d) Todos los anteriores
    e) Ninguno de los anteriores
5. El signo de Bielschowsky aparece en la parálisis:
    a) De los músculos oculares externos
    b) Facial
    c) Del glosofaríngeo
    d) Del vago
    e) Del hipogloso
6. En un paciente con parálisis facial periférica distal a la cuerda timpánica, observará además:
    a) Hipogeusia
    b) Hiperacusia
    c) Hiposialia
    d) Disminución del lagrimeo
    e) Ninguna de las anteriores
7. La oftalmoplejía internuclear se debe a la lesión de:
    a) Área 8 de Brodmann
    b) Área parietooccipital
    c) Formación reticular pontina

d) Fascículo longitudinal medial
e) Formación reticular mesencefálica

8. En el síndrome de Tolosa-Hunt, no está afectado uno de los siguientes pares craneales:
   a) III
   b) IV
   c) V
   d) VI
   e) VII
9. La presencia de una parálisis de primera motoneurona y una pérdida de la sensibilidad táctil y propioceptiva en un hemicuerpo y la termoanalgesia en el lado contralateral caracteriza a:
   a) Síndrome de Brown-Séquard
   b) Síndrome espinal anterior
   c) Síndrome cordonal posterior
   d) Mielosis funicular
   e) Compresión medular extrínseca
10. La xantocromía y la coagulación espontánea del líquido cefalorraquídeo aparecen en:
   a) Síndrome de Brown-Séquard
   b) Síndrome espinal anterior
   c) Síndrome cordonal posterior
   d) Mielosis funicular
   e) Compresión medular extrínseca

Respuestas

1. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: los núcleos del VI par craneal se encuentran en la protuberancia y son rodeados posteriormente por las fibras del VII par, lo que da lugar a una protrusión visible en el suelo del cuarto ventrículo denominada «colículo del facial». Los axones salen homolateralmente y se dirigen hacia la punta del peñasco, recorriendo la base del cráneo hasta la pared del seno cavernoso y penetrando en la órbita a través de la hendidura esfenoidal. Tiene interés señalar que el VI par es el nervio que tiene un recorrido más largo en la base del cráneo.

2. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: el *locus coeruleus*, localizado en el mesencéfalo, es una estructura rica en noradrenalina, que se proyecta a múltiples zonas del sistema nervioso central.

3. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: las cuatro estructuras laterales (*side* en inglés) del tronco del encéfalo contienen la letra «S»: vías e*S*pinocerebelosas, vías e*S*pinotalámicas, núcleo *S*ensitivo del V par y sistema *S*impático.

4. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: los movimientos conjugados verticales son regulados por la corteza frontal, y la región encargada del control en el tronco del encéfalo es la región mesencefálica pretectal.

5. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: en la inspección de la musculatura ocular externa, los datos característicos de la afectación de los pares craneales motores son el estrabismo (desviación del globo ocular) y la desviación de la cabeza para la compensación de la diplopía (signo de Bielschowsky). En las lesiones del III par pueden aparecer anomalías pupilares (v. cap. 75) y ptosis palpebral (caída del párpado superior por parálisis del elevador).

6. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: en el caso del facial: 1) la afectación aislada de los núcleos motores únicamente ocasionará parálisis facial periférica e hiperacusia; 2) la afectación entre el tronco y el ganglio geniculado (p. ej., por neurinoma del acústico) o en el propio ganglio geniculado (síndrome de Ramsay Hunt, por virus de la varicela zóster) dará lugar a un síndrome completo con parálisis facial periférica, hiperacusia, hipogeusia, disminución de lagrimeo y de salivación; 3) las lesiones entre el ganglio geniculado y el nervio del estribo son similares al cuadro completo, aunque se mantiene el lagrimeo; 4) la afectación situada entre el nervio del estribo y la cuerda timpánica es similar a la previa, aunque no aparece hiperacusia, y 5) las lesiones distales a la cuerda timpánica únicamente cursan con parálisis facial periférica.

7. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: el fascículo longitudinal medial conecta los núcleos de los pares III y VI con la formación reticular pontina.

8. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: en el síndrome del seno cavernoso se ven afectados los pares III, IV, la rama oftálmica del V y el VI, y ocasiona una oftalmoplejía completa, habitualmente asociada a dolor orbitario (síndrome de Tolosa-Hunt).

9. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: en el síndrome de hemisección medular o síndrome de Brown-Séquard, en el lado de la lesión se producen una parálisis de primera motoneurona y una pérdida de la sensibilidad táctil y propioceptiva debido a la sección de la vía piramidal y a la afectación de los cordones posteriores. En el lado contralateral se observa termoanalgesia por la interrupción de los haces espinotalámicos, cuyas fibras cruzan por delante del conducto ependimario.

10. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: el líquido aislado por debajo del «bloqueo» está concentrado y, por ello, es rico en proteínas, hasta el extremo de que puede ser de color amarillo (xantocrómico) y coagular espontáneamente al ser expuesto a la temperatura ambiente (la xantocromía y la coagulación espontánea constituyen el denominado síndrome de Froin).

CAPÍTULO 75

1966

Fisiopatología del sistema nervioso periférico y del sistema nervioso vegetativo

En este capítulo completaremos el estudio topográfico de la fisiopatología del sistema nervioso con la evaluación del sistema nervioso periférico (excepto los pares craneales, ya descritos previamente). Además, incluiremos el estudio global del sistema nervioso vegetativo, completando, de esta manera, la información aportada acerca del sistema somático.

Fisiopatología del sistema nervioso periférico

Recuerdo anatómico

Como se ha señalado en el capítulo 71, el sistema nervioso periférico está formado por las estructuras neurales situadas externamente al sistema meníngeo. Partiendo de la médula espinal, pueden distinguirse, excepto en la zona dorsal, tres tipos de estructuras: raíces nerviosas, plexos y troncos nerviosos (o nervios espinales).

Existen dos tipos de *raíces* nerviosas: anteriores y posteriores, situadas dentro del canal medular (fig. 75-1). Las *raíces posteriores* están formadas por las fibras sensitivas procedentes de las primeras neuronas de esta vía y por las fibras vegetativas aferentes, cuyos somas se localizan en los ganglios espinales o raquídeos. Las *raíces anteriores* contienen los axones de las motoneuronas procedentes de las astas anteriores y los del sistema vegetativo localizado en las astas laterales. Las fibras vegetativas abandonan la raíz anterior mediante el ramo comunicante blanco y acceden a la cadena ganglionar paravertebral. En algunas regiones, los axones preganglionares atraviesan esta cadena para hacer sinapsis en ganglios más periféricos (ganglios prevertebrales) y, en otras, hacen sinapsis con los somas de las neuronas posganglionares cuyos axones se reincorporan a las raíces anteriores a través de los ramos comunicantes grises (v. más adelante en este capítulo).

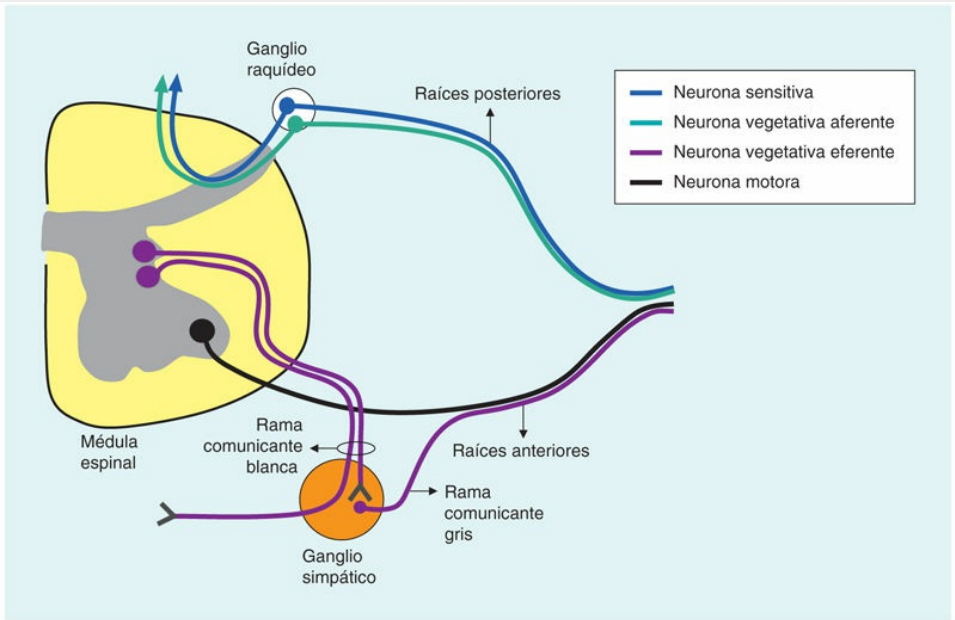


FIGURA 75-1 Esquema de las raíces nerviosas.

Las raíces nerviosas se unen posteriormente formando *plexos* (excepto en la región dorsal), de los que proceden los *troncos nerviosos* individualizados. Los tres plexos principales son el cervical (de C1 a C4), el braquial (de C5 a D1) y el lumbar (de L1 a L4).

El estudio histológico de un nervio periférico permite distinguir dos componentes diferentes: el *tejido conjuntivo* (formado por el epineuro, el perineuro y el endoneuro) y las *fibras nerviosas* (fig. 75-2). Existen dos tipos de fibras nerviosas, con características funcionales diferentes: mielínicas y amielínicas. Ambos tipos están formados por los axones de las neuronas, localizados en el interior, y por células de Schwann que los rodean. Las *fibras mielínicas* se caracterizan por una relación axón:célula de Schwann de 1:1, y «se enrollan» de forma espiral el citoplasma y la membrana plasmática de la célula accesoria. La repercusión sobre el axón es el «aislamiento» del exterior, lo que facilita la conducción nerviosa (sería el equivalente al aislamiento de un cable eléctrico). Las fibras amielínicas, por el contrario, contienen varios axones incluidos en una única célula de Schwann. Lógicamente, el aislamiento es menor que en las fibras mielínicas y, por lo tanto, la velocidad de conducción es menor.

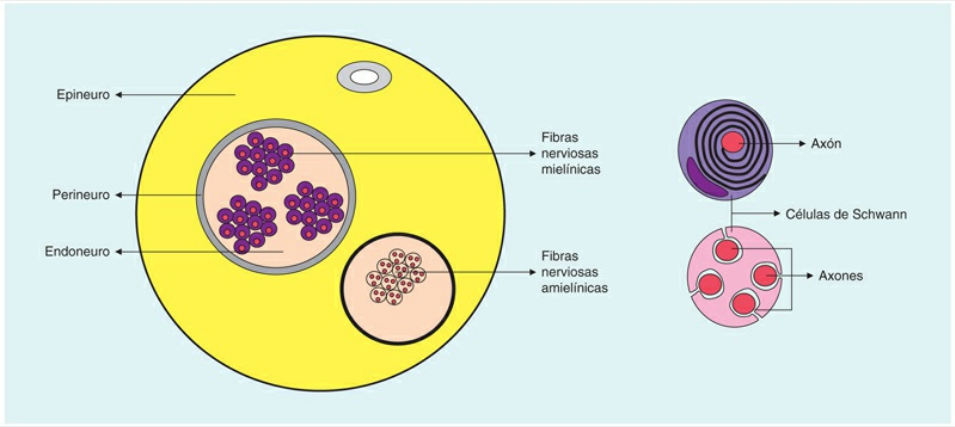


FIGURA 75-2 Estructura de un nervio periférico.

Recuerdo fisiológico

La diferente longitud de los axones (hasta 1 m) y de las células de Schwann implica la existencia de zonas sin recubrimiento mielínico, denominadas nodos de Ranvier. En estas zonas de los axones existe una concentración elevada de canales del sodio, a diferencia de las porciones recubiertas por mielina, ricas en canales para el potasio (fig. 75-3). La existencia de los nodos de Ranvier hace que la conducción nerviosa sea «saltatoria».

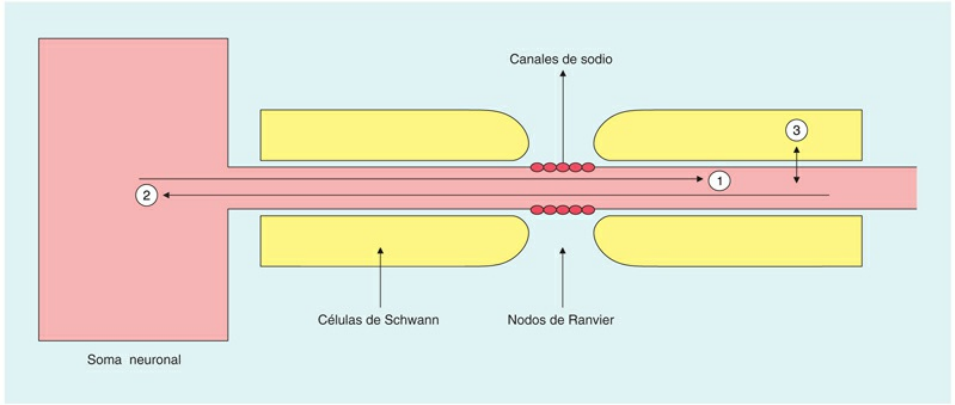


FIGURA 75-3 Relación entre neuronas y células de Schwann. *1*, flujo anterógrado; *2*, flujo retrógrado; *3*, intercambio celular.

En el sistema nervioso periférico existe un doble componente metabólico: horizontal y transversal. Así, de forma horizontal, el axón conduce moléculas en dos sentidos: anterógrado (desde el soma hasta el extremo distal) y retrógrado (desde las terminaciones nerviosas hasta el soma). Por otro lado, existe un flujo recíproco de moléculas entre el axón y las células de Schwann, por lo que la función de ambos componentes está interrelacionada.

Finalmente, debemos indicar que, a diferencia de la lesión del soma neuronal, la alteración de las fibras nerviosas puede ser regenerada, al menos en parte.

Exploración

Incluye la exploración clínica y varios tipos de pruebas complementarias (eléctricas, histológicas y de imagen).

Exploración clínica

La exploración clínica del sistema nervioso periférico espinal se basa en el estudio de la motilidad voluntaria, en el que deben incluirse fuerza, tono y reflejos (v. cap. 72), los diferentes tipos de sensibilidad (v. cap. 73) y las funciones vegetativas (v. más adelante).

Exámenes complementarios

Las pruebas complementarias más importantes son el estudio electrofisiológico nervioso, la electromiografía (v. cap. 80) y la biopsia nerviosa. En las lesiones radiculares también es esencial el estudio mediante técnicas de imagen (TC y RM).

Estudios electrofisiológicos. Además de las alteraciones presentes en el electromiograma, es interesante la evaluación de la *conducción nerviosa periférica* mediante el análisis de la velocidad de conducción, la amplitud y la

latencia distales, y la conducción en los segmentos proximales (raíces nerviosas) mediante la medida de la onda F y el reflejo H.

La *velocidad de conducción* depende de varios factores, principalmente, la edad, la temperatura de realización, la intensidad de la corriente y el grado de mielinización. Por ello, es útil en el diagnóstico sindrómico de las polineuropatías, pues permite diferenciar entre las formas axonales y las desmielinizantes.

Los *estudios de latencia proximal* consisten en la estimulación de una fibra motora (onda F) o un área sensitiva (reflejo H), y se estudia el tiempo que tarda en contraerse el músculo. En ambos casos, su anormalidad puede deberse a una alteración de la conducción periférica o a la afectación de raíces (anteriores en la onda F, posteriores o anteriores en el reflejo H). La medida simultánea de la velocidad de conducción permitirá localizar el defecto.

Biopsia de nervio periférico. Suele realizarse habitualmente en el nervio sural. En su estudio interesa conocer principalmente: *a)* la afectación relativa de fibras mielínicas y amielínicas (ya que en determinadas entidades se lesionan de forma selectiva); *b)* la infiltración por tejido inflamatorio; *c)* el depósito patológico de sustancias (p. ej., amiloide o productos metabólicos), y *d)* la presencia de fenómenos de degeneración y/o de regeneración.

Los tres tipos principales de *lesión degenerativa* son, según Sneddon, neurapraxia, axonotmesis y neurotmesis, que se correlacionan con la clasificación de Sunderland (I-V). En la *neurapraxia* (I), está afectada exclusivamente la mielina y no se altera la estructura del axón; en la *axonotmesis* (II-V), está afectado exclusivamente el axón y el extremo distal sufre un tipo de degeneración denominada «walleriana», mientras que el extremo proximal experimenta una «degeneración retrógrada» (la *regeneración* comienza lógicamente por el extremo proximal y su velocidad es de 1-5 mm/día); y en la *neurotmesis* (V), están afectados tanto el axón como la mielina. Un aspecto esencial en la regeneración nerviosa es el mantenimiento de los tubos endoneurales. La repetición de fenómenos de degeneración y regeneración lleva a una imagen característica «en bulbos de cebolla».

Síndromes

Lógicamente, existen tres tipos de síndromes derivados de cada una de las porciones del sistema nervioso periférico: síndromes radiculares, síndromes plexulares y síndromes por afectación de los troncos nerviosos.

Síndromes radiculares

Afectan principalmente a las raíces lumbosacras (L5 y S1) y, con menor frecuencia, a otras localizaciones (L4, L3 y raíces cervicales).

Mecanismos y causas

Las causas más habituales corresponden al compromiso de espacio producido por una hernia discal (protrusión del núcleo pulposo de los discos

intervertebrales) o, de forma menos frecuente, por tumores o tejido inflamatorio.

Consecuencias y manifestaciones

Las consecuencias principales de las radiculopatías son *sensitivas*, que ocasionan tres tipos de manifestaciones: «positivas» como el dolor o las parestesias; «negativas» como la hipoestesia o la anestesia del territorio afectado, y alteración de los reflejos.

La manifestación más característica es el dolor, que en la forma más habitual ocasiona la «neuralgia ciática» o simplemente «ciática». Se trata de un dolor intenso, habitualmente de inicio brusco, localizado en la nalga y que se irradia hacia la cara posterior del muslo y hasta el dorso del pie (L5) o la planta (S1) (v. figs. 73-5 y 73-6). El aumento de presión del líquido cefalorraquídeo (LCR) (p. ej., al toser o defecar) incrementa el dolor. Otro dato característico es el signo de Lasègue, que consiste en el incremento del dolor al elevar pasivamente la extremidad inferior extendida (ya que se produce la elongación de la raíz irritada).

Los reflejos también pueden alterarse (p. ej., el reflejo aquíleo en la afectación de S1).

Finalmente, la afectación de las raíces anteriores ocasiona consecuencias *motoras*, tanto «positivas» (p. ej., fasciculaciones) como «negativas» (parálisis, hipotonía y atrofia muscular, características de un síndrome de segunda neurona). La distribución es segmentaria, es decir, en los músculos correspondientes a las raíces afectadas.

Síndromes plexulares

La mayoría de las plexopatías se describen en el plexo braquial, ya que, por razones anatómicas, está más expuesto a lesiones que los plexos lumbar y sacro.

Mecanismos y causas

Las causas más frecuentes son traumáticas (p. ej., en maniobras obstétricas) y, de forma menos frecuente, por infiltración neoplásica.

Consecuencias y manifestaciones

Se producirá la alteración combinada de la sensibilidad, la motilidad y la abolición de los reflejos osteotendinosos correspondiente a varias raíces lesionadas.

A modo de ejemplo, en el síndrome superior del plexo braquial (o de Duchenne-Erb), en el que se afectan las raíces C5 y C6, existe hipoestesia de la región del deltoides, el borde externo del antebrazo y el dedo pulgar, y pueden verse afectadas la abducción y la rotación externa del brazo, la flexión del codo y la pronosupinación del antebrazo, con abolición del reflejo

bicipital. En el síndrome inferior del plexo braquial (C8 o de Déjerine-Klumpke), se afectan las raíces C8 y D1.

Síndromes troncales (neuropatías periféricas)

Indican la afectación de nervios aislados y pueden adoptar tres patrones diferentes: mononeuropatía, cuando se altera un único nervio; multineuropatía o mononeuritis múltiple, cuando están afectados varios nervios de forma asimétrica, y polineuropatía, cuando la lesión nerviosa adopta un patrón simétrico.

Mecanismos y causas

Los trastornos que dan lugar a neuropatía periférica pueden ser de tres tipos diferentes.

1. **Lesión combinada de axones y vainas de mielina.** Los dos ejemplos más característicos son: *a) la agresión mecánica* que tiene lugar en la sección traumática de un nervio o en el «atrapamiento» por compromiso de espacio (el síndrome del túnel carpiano, por compresión del nervio mediano en la cara anterior del carpo, es un ejemplo característico), y *b)* la *afectación de los vasa nervorum* que tiene lugar en las vasculitis.
2. **Lesión aislada del axón.** Las causas más habituales son las intoxicaciones, algunos trastornos metabólicos y nutricionales como el alcoholismo, la diabetes y varias avitaminosis y enfermedades autoinmunes.
3. **Lesión aislada de la vaina de mielina.** La mielina es dañada selectivamente por la toxina diftérica, que actúa sobre las células de Schwann, y en neuropatías autoinmunes (p. ej., el síndrome de Guillain-Barré).

El síndrome de Guillain-Barré se manifiesta por una debilidad progresiva de las extremidades, relativamente simétrica y habitualmente ascendente (se inicia en extremidades inferiores, pudiendo alcanzar la musculatura bulbar), asociada en algunas formas a sintomatología sensitiva y alteración autonómica. Se trata de un trastorno autoinmunitario humoral, secundario a infecciones que adopta dos patrones diferentes: una forma axonal (asociada a la infección por *Campylobacter jejuni* y con anticuerpos frente a gangliósidos GM1 y GD1) y una forma desmielinizante. Una variedad especial de este síndrome es la forma de Miller Fisher, que afecta predominantemente a musculatura dependiente de pares craneales, asociada de forma característica a anticuerpos GC1b (gangliósidos especialmente abundantes en los nervios motores oculares).

En líneas generales, la agresión mecánica es causa de mononeuropatías; la

que tiene lugar a través de isquemia, de multineuropatías, y las lesiones aisladas del axón o de la mielina, de polineuropatías (tabla 75-1).

Tabla 75-1

Mecanismos y manifestaciones de las neuropatías periféricas

Mecanismo patogénico	Manifestación clínica
Alteración mecánica	Mononeuropatía
Alteración vascular	Multineuropatía
Alteración aislada axonal	Polineuropatía
Alteración aislada de mielina	Polineuropatía

Consecuencias y manifestaciones

Los tres tipos de consecuencias de las neuropatías periféricas afectan, lógicamente, a la motilidad, la sensibilidad y las funciones vegetativas.

Manifestaciones motoras

Son las características del síndrome de segunda neurona, es decir, paresia o parálisis, hipotonía, hiporreflexia o arreflexia y atrofia muscular.

En las polineuropatías, la parálisis de los músculos extensores del pie justifica una marcha típica, conocida como «estepaje» o marcha equina, que se caracteriza por que el paciente, para no tropezar, levanta mucho el pie y lo deja caer, pasivamente, sobre la punta y el borde externo (v. cap. 76).

Manifestaciones sensitivas

Incluyen tanto manifestaciones «positivas» (parestesias, dolor e hiperestesia) como manifestaciones «negativas», como anestesia y ataxia, en el caso de las polineuropatías (v. cap. 76).

En las polineuropatías estos datos se aprecian con especial intensidad en las regiones inervadas por las fibras de más longitud. En concreto, aparecen en manos y pies («en guante y calcetín») y en las regiones esternal y paraesternal, que reciben inervación de las fibras más largas de los nervios intercostales (fig. 75-4).

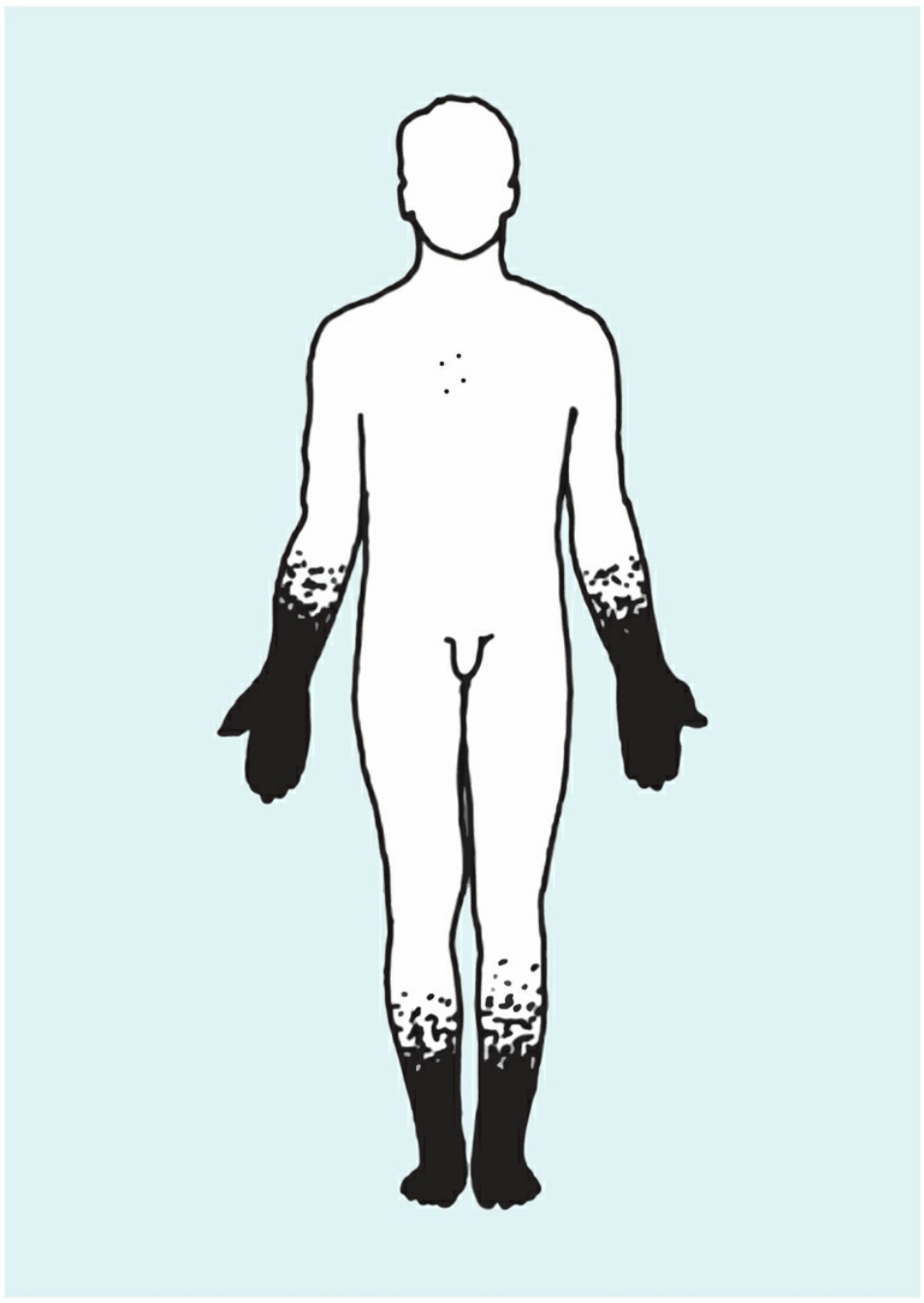


FIGURA 75-4 Distribución de la lesión sensitiva en las polineuropatías.

Como las polineuropatías pueden deberse a lesión axonal o desmielinizante, la explicación de esta distribución periférica es diferente. Así, en lesiones axonales, el tráfico anterógrado se altera con más facilidad en las fibras más largas, mientras que, en lesiones desmielinizantes, la pérdida de aislamiento ocasiona una alteración de la conducción.

Manifestaciones vegetativas

En algunas polineuropatías es posible comprobar alteraciones vegetativas que se describen en la segunda parte de este capítulo.

Exámenes complementarios

El electromiograma permite, en general, distinguir entre alteraciones neuropáticas y alteraciones miopáticas (v. cap. 80). Además, en las polineuropatías, el estudio de la velocidad de conducción nerviosa permite distinguir entre neuropatías axonales, en las que está conservada, y neuropatías desmielinizantes, en las que está disminuida.

Fisiopatología del sistema nervioso vegetativo

El sistema nervioso vegetativo está organizado, en general, de forma similar al sistema nervioso encargado de la vida de relación (sistema somático). Asimismo, ambos sistemas están imbricados desde un punto de vista anatómico. Sin embargo, entre ellos existen varias diferencias fundamentales (tabla 75-2): *a)* en el sistema de relación, la mayoría de los estímulos proceden del exterior y las respuestas, bajo el control de la voluntad, son movimientos para adaptar la actitud a las exigencias del medio ambiente; sin embargo, en el sistema nervioso vegetativo los estímulos característicos son internos y las respuestas, independientes de la voluntad, son las modificaciones del calibre de los vasos y de la actividad visceral, y *b)* el sistema de relación tiene una distribución «centrípeta», por lo que sus centros rectores están localizados en el neuroeje; por el contrario, el sistema nervioso vegetativo tiene una distribución más centrífuga, ya que las vísceras, gracias a su inervación intrínseca, gozan de cierta autonomía, y algunos centros de reflejos están situados fuera de la médula y del encéfalo.

Tabla 75-2

Diferencias entre el sistema somático y el vegetativo

	Sistema somático	Sistema vegetativo
Origen de los estímulos	Exterior	Interior
Control voluntario	Sí	No
Respuesta	Motora	Vascular Visceral
Distribución anatómica	Centrípeta	Centrífuga

El sistema nervioso vegetativo se estructura, anatómica y funcionalmente, en dos sectores: el sistema simpático (ortosimpático) y el parasimpático. Las actividades desarrolladas por ambas divisiones son de signo contrario, pero esto no significa que sean antagonistas en sentido estricto, sino complementarias. En líneas generales, el simpático «prepara al organismo» para enfrentarse a las dificultades de la relación con el mundo exterior, ya que rige el dispendio de energía (ergotropismo), en tanto que el parasimpático se encarga de reparar este dispendio (trofotropismo); por este motivo, durante el día domina el primero y durante la noche domina el segundo.

Recuerdo anatómico

El sistema vegetativo forma parte de las mismas estructuras descritas en los capítulos previos. En concreto, es posible diferenciar cinco regiones: cortical, diencefálica (hipotalámica), troncoencefálica, medular y periférica:

- **Centros corticales.** Residen en el sistema límbico del lóbulo temporal (que integra emociones, función visceral y conducta) y en el lóbulo frontal (v. cap. 71). Los centros corticales están conectados tanto con los del hipotálamo como con regiones inferiores.
- **Centros hipotalámicos.** Esquemáticamente, pueden distinguirse en esta estructura dos componentes: el hipotálamo endocrino (v. cap. 57) y el hipotálamo no endocrino. Este último recibe aferencias desde la corteza, la formación reticular y otras estructuras, y emite eferencias a centros vegetativos inferiores. Funcionalmente, incluye varios «centros» (p. ej., temperatura, hambre, sed) ya estudiados en capítulos previos. Tiene interés señalar que, en líneas generales, el hipotálamo anterior rige las funciones parasimpáticas, mientras que el posterior controla las simpáticas.
- **Centros troncoencefálicos y medulares.** En esta localización existe una distribución más «ordenada» de ambos sistemas. Así, los centros simpáticos se localizan en el asta intermedia de los segmentos medulares dorsales y lumbares, mientras que los parasimpáticos se sitúan en el tronco del encéfalo y en el asta intermedia de la médula sacra. Por otro lado, el tronco del encéfalo incluye también varios centros encargados de funciones vegetativas (p. ej., respiración, frecuencia cardíaca, vasomotilidad), ya descritas en otros capítulos del manual.
- **Sistemas periféricos.** Incluyen sistemas aferentes y eferentes.

Las *aferencias* a los centros medulares y troncoencefálicos procedentes de las vísceras penetran en la médula a través de las raíces posteriores y siguen el mismo esquema organizativo que las de la sensibilidad somática. Así, el cuerpo neuronal está situado en los ganglios raquídeos y los axones se descargan sobre neuronas de las astas laterales y anteriores para cerrar arcos reflejos o ascienden por los haces espinotalámicos.

Otras aferencias que informan sobre la composición del medio interno o de la presión son captadas por quimio- y barorreceptores localizados en estructuras vasculares (p. ej., el cayado aórtico o el seno carotídeo) y acceden directamente al tronco del encéfalo y/o al hipotálamo.

Las *fibras eferentes* tienen un esquema similar (componentes pre- y posganglionar), aunque con diferencias estructurales, en el sistema simpático y el parasimpático (figs. 75-5 y 75-6). En el *sistema simpático,* las fibras preganglionares son cortas y alcanzan dos tipos de ganglios (prevertebrales y

paravertebrales) próximos a la médula. Por el contrario, las fibras preganglionares del *sistema parasimpático* son largas y acceden a los ganglios que se encuentran próximos (e incluso integrados) en los órganos efectores.

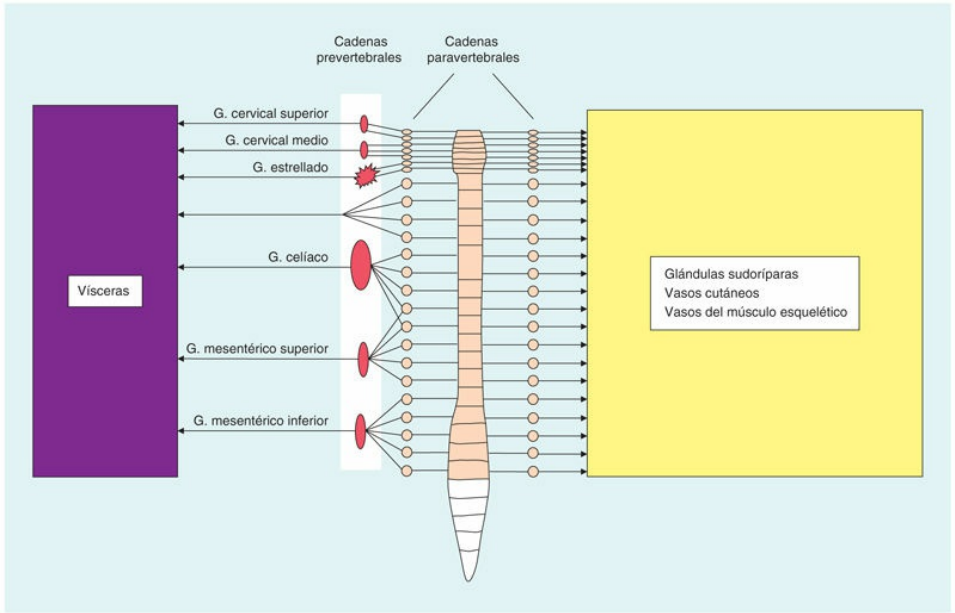


FIGURA 75-5 Estructura general del sistema simpático.

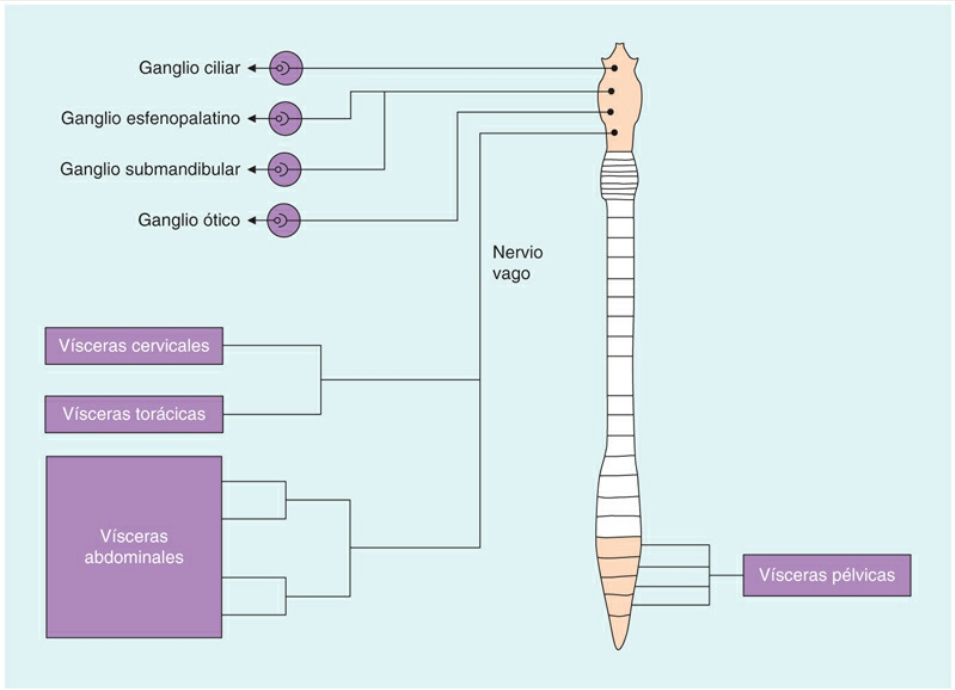


FIGURA 75-6 Estructura general del sistema parasimpático.

En los ganglios (simpáticos o parasimpáticos) se encuentran los somas de las neuronas posganglionares de este sistema. Los dos tipos principales de

ganglios simpáticos son los paravertebrales (en los que hacen sinapsis las neuronas viscerales que acompañan a los nervios somáticos) y los prevertebrales (encargados de la inervación simpática de órganos). Los principales ganglios simpáticos prevertebrales son: ganglios cervicales (superior, medio e inferior o estrellado), ganglio celíaco y ganglios mesentéricos (superior e inferior). Los principales *ganglios parasimpáticos* son el ciliar, el esfenopalatino, el submandibular y el ótico. Las fibras del vago realizan sinapsis con neuronas del sistema de excitoconducción cardíaca o de la pared del tubo digestivo.

Recuerdo fisiológico

Aspectos generales

La organización anatómica descrita se encuentra sometida a *jerarquización,* de tal forma que los centros superiores coordinan y controlan a los inferiores. Además, los centros superiores reciben una mayor información. Así, por ejemplo, la porción más periférica (terminaciones nerviosas sensitivas de los órganos huecos) únicamente recibe información mecánica del contenido. Sin embargo, los centros troncoencefálicos e hipotalámicos, además de la información neural ascendente, reciben aferencias que informan del estado de la sangre (p. ej., temperatura, presión parcial de gases, osmolalidad) o de centros corticales. Resulta de especial importancia el hipotálamo, ya que conecta anatómicamente dos sistemas (el nervioso vegetativo con el endocrino), encargados ambos de mantener la constancia del medio interno u homeostasia, para que actúen de forma coordinada.

Los *transmisores químicos* liberados en las terminaciones de las fibras nerviosas vegetativas son la acetilcolina, en las preganglionares de ambos sistemas y en las posganglionares del parasimpático, y la noradrenalina, en las posganglionares del simpático, excepto en las que rigen la actividad de las glándulas sudoríparas y el tono de los vasos de los músculos, que liberan acetilcolina. Estos neurotransmisores actúan sobre varios tipos de receptores: nicotínicos y muscarínicos en el caso de la acetilcolina, adrenérgicos (α o β) para la noradrenalina (v. fig. e75-1). Además, otros neurotransmisores y moduladores en el sistema nervioso vegetativo son la dopamina y diversos péptidos (desde los opioides endógenos hasta las hormonas digestivas como el péptido vasoactivo intestinal [VIP]), aunque su función es peor conocida.

En general, los sistemas simpático y parasimpático inducen actividades de signo contrario, como se puede observar en la tabla 75-3, en la que figuran las acciones más significativas.

Tabla 75-3

Acciones del sistema simpático y el parasimpático

	Simpático*	Parasimpático
Ojo	Midriasis	Miosis
Corazón	Aumento de la frecuencia	Disminución de la frecuencia
Vasos no musculares	Constricción	—
Vasos musculares	Dilatación†	—
Bronquios	Relajación	Constricción
Tubo digestivo	Disminución del tono Disminución de la motilidad	Aumento del tono Aumento de la motilidad
Esfínteres	Contracción	Relajación
Vejiga	Retención	Vaciamiento
Aparato genital masculino	Erección	Eyaculación
Glándulas sudoríparas	Sudación†	—

* Véase también la tabla 59-2.

† Efecto mediado por fibras posganglionares colinérgicas.

En los siguientes apartados solo recordaremos la inervación vegetativa de estructuras no estudiadas en otras partes de este manual.

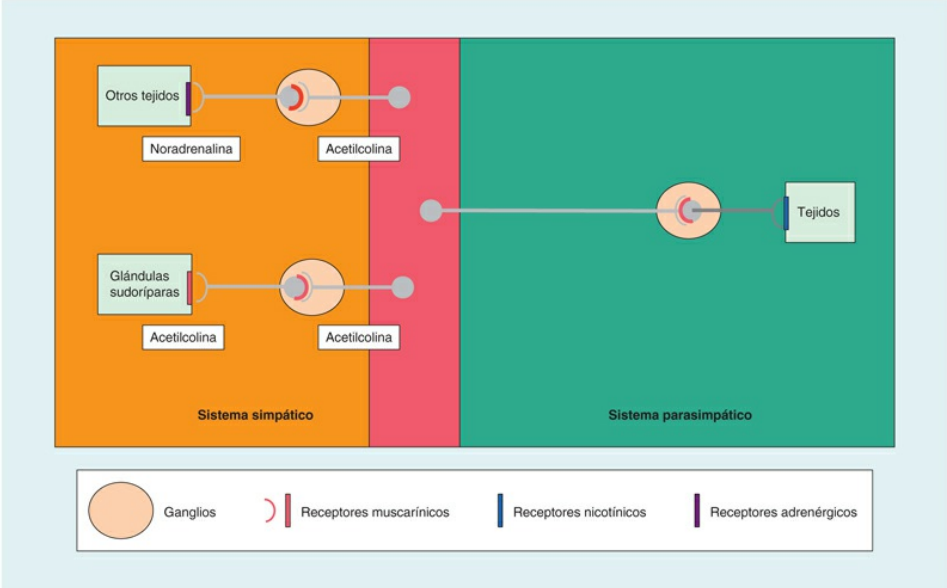


FIGURA E75-1 Neurotransmisores del sistema vegetativo.

Inervación de la pupila

El diámetro de las pupilas oscila dependiendo del estímulo de ambos sistemas vegetativos (fig. 75-7). La *inervación simpática* procede del hipotálamo y desciende hasta las astas intermedio- laterales de los primeros segmentos de la médula dorsal (C8-D1). Las fibras preganglionares abandonan la médula con las raíces anteriores y, en sentido ascendente, atraviesan el ganglio estrellado hasta llegar al ganglio cervical superior, en el que hacen sinapsis con el soma de las neuronas posganglionares. Los axones

de las neuronas posganglionares se incorporan a la adventicia del sistema carotídeo, penetrando en la órbita con la primera rama del trigémino. Estas fibras simpáticas inervan al músculo dilatador de la pupila, al músculo de Müller (fibras lisas del elevador del párpado) y a las glándulas sudoríparas. Por ello, el efecto simpático sobre la pupila es la dilatación (midriasis). La *inervación parasimpática* procede de los núcleos de Edinger-Westphal, situados en el mesencéfalo y próximos al núcleo motor del III par craneal. Las fibras preganglionares acompañan a las motoras del III par y, en el interior de la órbita, hacen sinapsis con las neuronas posganglionares del ganglio ciliar. Las fibras posganglionares provocan la contracción del músculo constrictor y, por lo tanto, la reducción del tamaño de la pupila (miosis).

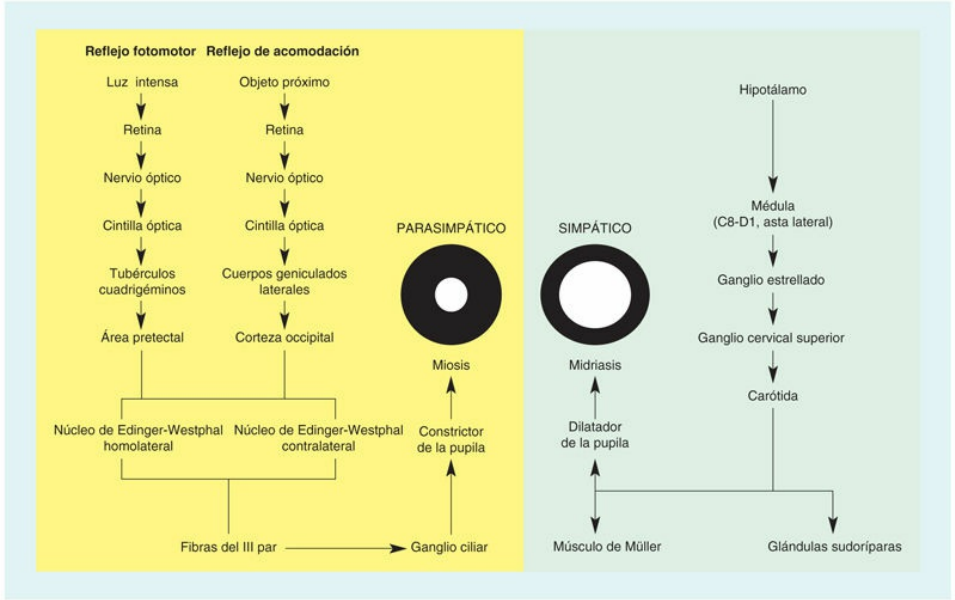


FIGURA 75-7 Tamaño y reflejos pupilares.

Erección y eyaculación

La base de la *erección* del pene es la ingurgitación sanguínea de los cuerpos cavernosos. Este fenómeno se desencadena por tres tipos de estímulos: psíquicos, reflejos y automáticos (erecciones nocturnas). Los estímulos psíquicos (p. ej., visuales, auditivos, olfatorios, recuerdos) descienden hasta los centros medulares. La vía refleja incluye un componente aferente (las fibras nerviosas que conducen la sensibilidad del pene); un centro principal situado en la médula sacra —y, por lo tanto, parasimpático—, y una vía eferente que viaja con los nervios pudendos hasta los plexos perivesical, prostático y cavernoso. En esta vía final, la liberación de óxido nítrico desempeña un papel muy importante en la vasodilatación a través de la generación de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc). Las erecciones

nocturnas aparecen en la fase REM del sueño (v. cap. 78) y derivan de la activación de la formación reticular pontina y de las amígdalas, que disminuyen la inhibición simpática.

La *eyaculación* es la emisión del semen a la uretra y, a través de ella, al exterior. Tiene dos componentes: *a)* el vertido del semen a la uretra, controlado por el sistema vegetativo, y *b)* la eliminación del semen uretral al exterior, controlada por los músculos estriados del suelo de la pelvis. El centro de la eyaculación está situado en la médula lumbar y las fibras eferentes se dirigen a los músculos lisos de las vesículas seminales y de los conductos deferentes, de cuya contracción depende la emisión del semen. Un fenómeno asociado, también mediado por el sistema simpático, es la contracción simultánea del esfínter interno de la vejiga, que evita que el eyaculado refluya a ella.

Exploración

La exploración del sistema vegetativo es compleja, ya que incluye las respuestas de múltiples vasos y vísceras, estudiadas en otros capítulos. Por este motivo, solo revisaremos tres tipos de pruebas: el estudio de las pupilas, los reflejos vasopresores y el estudio de la sudación.

Estudio de las pupilas

Incluye la inspección de las pupilas con diferentes tipos de iluminación, el estudio de los reflejos pupilares y, en casos seleccionados, el empleo de pruebas farmacológicas.

La *inspección* de las pupilas permite observar su *morfología* (regular o irregular), su *tamaño* (miosis o midriasis) y la *simetría* (se denomina isocoria si son de tamaño similar o anisocoria si el tamaño es diferente). En condiciones normales, ambas pupilas presentan una morfología redondeada y un tamaño similar. En presencia de anisocoria, la variación del tamaño pupilar tras la modificación de la luz ambiental orienta acerca de cuál es la pupila afectada. De este modo, si la anisocoria se acentúa en la semioscuridad, la pupila patológica es la miótica por deficiencia de inervación simpática, mientras que, si la anisocoria se hace más intensa con buena iluminación, la patológica, por no recibir inervación parasimpática, es la dilatada.

Los dos *reflejos pupilares* que deben explorarse son el reflejo fotomotor y el reflejo de la acomodación. El *reflejo fotomotor* consiste en enfocar a cada uno de los ojos con una linterna y observar la respuesta pupilar en el mismo lado (respuesta directa) y la del lado contralateral (respuesta consensual). La respuesta normal de este reflejo es la miosis bilateral, ya que los impulsos visuales acceden por la vía señalada en la figura 75-7 a ambos núcleos de Edinger-Westphal y estimulan la vía parasimpática. Este sencillo reflejo proporciona una doble información. Así, en lesiones de la vía óptica (v. cap.

73) permite diferenciar entre las lesiones previas a los cuerpos geniculados laterales (en las que el reflejo fotomotor está alterado) y la afectación de las radiaciones ópticas o de la corteza occipital (en la que el reflejo fotomotor es normal). Por otro lado, la comparación del reflejo fotomotor directo y el consensual permite localizar topográficamente la lesión. De esta forma, la afectación de ambos tipos de respuestas (directa y consensual) implica una afectación entre la retina del ojo explorado y el mesencéfalo (ya que la vía aferente estimula ambos núcleos de Edinger-Westphal). Por el contrario, la afectación de la vía eferente (III par) altera el reflejo fotomotor directo, pero no el consensual.

El *reflejo de acomodación* consiste en indicar al paciente que fije la mirada en un punto próximo (habitualmente, un dedo del explorador colocado delante de los ojos). La respuesta sigue la vía indicada en la figura 75-7 y está regulada por los centros de la mirada conjugada señalados en el capítulo 74. Esta respuesta consiste en la estimulación de ambos núcleos de Edinger-Westphal y, por lo tanto, la miosis bilateral. El reflejo de acomodación se altera en todas las lesiones de la vía óptica y su conexión con el mesencéfalo.

Las *pruebas farmacológicas* más utilizadas son la instilación de unas gotas de dos tipos de soluciones (p. ej., cocaína o pilocarpina). Al instilar cocaína, que impide la recaptación de la noradrenalina por las terminaciones del simpático, la respuesta esperada es una dilatación de la pupila y, si no es observada, se puede concluir que está lesionado el simpático pupilar. La instilación de pilocarpina, suficientemente diluida para no dar respuesta en condiciones normales, provocará una contracción de la pupila si es hipersensible por denervación parasimpática.

Reflejos cardiovasculares

Existen dos grupos de pruebas: *a) globales,* que evalúan de forma conjunta el reflejo (aferencias y eferencias tanto simpáticas como parasimpáticas), y *b) parciales,* que miden predominantemente la respuesta eferente simpática.

Las dos *pruebas globales* más utilizadas son la prueba postural y la respuesta cardiovascular a la maniobra de Valsalva. La *prueba postural* consiste en la medida de la presión arterial y la frecuencia cardíaca en tres momentos: decúbito, al minuto y a los 5 min de adoptar la bipedestación. La respuesta normal en esta prueba ya ha sido mencionada en el capítulo 31 como la «regla del 15». La *maniobra de Valsalva* consiste en indicar al enfermo que realice una espiración prolongada frente a una resistencia (para que aumente la presión intratorácica 40 mmHg) durante 10 s. La respuesta normal consiste en cuatro fases diferentes: *a)* fase 1, con aumento de la presión arterial; *b)* fase 2, con descenso de la presión arterial y aumento de la frecuencia cardíaca; *c)* fase 3, con descenso de la presión arterial, y *d)* fase 4, con nueva elevación de la presión arterial, pero descenso de la frecuencia cardíaca. La forma habitual de cuantificación es dividir el intervalo RR máximo (fase 4) por el intervalo RR mínimo (fase 2). Las alteraciones en estas pruebas indican una alteración en

alguno de los elementos del reflejo cardiovascular, aunque no señalan su localización concreta.

Las dos *pruebas parciales* más utilizadas son la prueba presora con frío y la medida de noradrenalina plasmática y sus metabolitos. La *prueba presora con hielo* consiste en sumergir la mano del paciente en agua con hielo durante 1 min y medir la presión arterial. La respuesta normal es un aumento de la presión arterial de 15/10 mmHg. Esta prueba indica que los dos componentes efectores simpáticos (neuronas preganglionar y posganglionar del sistema simpático) son normales. La *medida de noradrenalina plasmática y de su metabolito dihidroxifenilglicol (DHPG) en decúbito y bipedestación* tiene un valor relativo en la localización de las lesiones. Así, una elevación de los niveles de noradrenalina puede indicar un aumento de su síntesis o una disminución de su aclaramiento. La medida concomitante de DHPG permite diferenciar ambas situaciones, ya que si hay un aumento de la síntesis se asociará a un aumento de DHPG, mientras que en caso de una disminución de su recaptación de noradrenalina los niveles de DHPG estarán normales. Por otro lado, si existe una afectación de las neuronas posganglionares, los niveles de noradrenalina serán bajos en decúbito y no aumentarán en bipedestación. Por el contrario, si las neuronas posganglionares son normales, los valores de noradrenalina en bipedestación serán normales, pero no aumentarán tras la bipedestación.

Exploración de la sudación

La exploración de la sudación puede realizarse de forma global (medida de la cantidad de sudor segregado) o evaluar la localización topográfica del trastorno.

Existen múltiples pruebas para evaluar la cantidad de sudor emitido. Así, el calentamiento de la piel y la aplicación de una solución de yodo permiten valorar globalmente áreas cutáneas extensas, al detectar cambios de coloración. En áreas más localizadas, la cantidad de sudor segregado puede ser valorada con moldes de silicona en los que cada gota de sudor, producto de una glándula activa, deja una impronta esférica o por evaporometría, es decir, midiendo la cantidad de sudor evaporado, índice del número y de la actividad de las glándulas.

La inyección de pilocarpina en una zona concreta permite distinguir entre lesiones preganglionares y lesiones posganglionares. De este modo, en lesiones posganglionares (denervación), las glándulas sudoríparas no son capaces de segregar y tampoco son hipersensibles a los neurotransmisores (una excepción a la regla general). Sin embargo, cuando la afectación es preganglionar o central, responden a la estimulación directa con pilocarpina.

Síndromes

En un sentido amplio, la fisiopatología del sistema nervioso vegetativo

«impregna» la de sus órganos efectores: las vísceras y los vasos. Además, como ha sido mencionado previamente, existe una íntima asociación entre el sistema vegetativo y el somático. Por ello, en capítulos anteriores del manual se han estudiado varios síndromes vegetativos (p. ej., en el control de la ventilación y la circulación, la hipotensión ortostática, el síncope, la hipoglucemia, las alteraciones de la micción y de la defecación, o las alteraciones medulares). En este apartado únicamente detallaremos dos tipos de síndromes vegetativos focales (las alteraciones pupilares y la disfunción sexual masculina) y las alteraciones generales del sistema vegetativo.

Síndromes vegetativos focales

Alteraciones pupilares

Pueden afectar a una o a ambas pupilas, alterando su diámetro y/o los reflejos pupilares mencionados previamente.

Anomalías unilaterales

La *midriasis unilateral* indica una afectación del sistema constrictor de la pupila o del sistema parasimpático. De esta forma, aparece en lesiones intraoculares (p. ej., en el glaucoma) y en algunas alteraciones de la vía parasimpática. Las dos lesiones más importantes que cursan con midriasis unilateral son la compresión del III par craneal por enclavamiento tentorial (v. cap. 78) y el síndrome de Adie.

El *síndrome de Adie* es una entidad de causa desconocida, más frecuente en mujeres, que se caracteriza por arreflexia y midriasis unilateral. Los reflejos fotomotores (directo y consensual) están abolidos y los reflejos de acomodación son muy lentos. La base patogénica es la degeneración del ganglio ciliar, con denervación y posterior reinervación incompleta del esfínter del iris. La respuesta de la pupila a las sustancias parasimpaticomiméticas es exagerada, lo que, de acuerdo con la ley de Cannon, significa denervación posganglionar.

La *miosis unilateral* aparece en lesiones de la vía simpática encargada de la inervación del sistema dilatador de la pupila. Teniendo en cuenta el extenso trayecto del sistema simpático encargado de la inervación pupilar, es comprensible que sus causas sean múltiples. Así, la afectación del tronco del encéfalo, la afectación de estructuras cervicales o mediastínicas (ganglios simpáticos), la lesión carotídea (p. ej., aneurismas) o la compresión de la primera rama del trigémino pueden lesionar estas fibras simpáticas.

Teniendo en cuenta que las fibras simpáticas de esta vía son, además, responsables de la contracción del párpado superior (músculo de Müller) y de la inervación de las glándulas sudoríparas de la cara, la miosis se asocia a

ptosis palpebral y anhidrosis. La combinación de miosis y ptosis recibe la denominación de síndrome de Claude Bernard-Horner (el enoftalmos, o hundimiento del ojo en la órbita, incluido en la descripción inicial de este síndrome, probablemente es una ilusión provocada por el estrechamiento de la hendidura palpebral).

Anomalías bilaterales

Para considerar una anomalía bilateral, es preciso que las pupilas no respondan a los estímulos visuales adecuados. En este contexto, la midriasis bilateral arreactiva indica una lesión mesencefálica bilateral, mientras que la miosis bilateral arreactiva depende de causas sistémicas (uso de opiáceos) o de lesiones bilaterales del tronco del encéfalo (entre el hipotálamo y la médula).

Una situación particular es el signo de Argyll Robertson, que se caracteriza por la presencia de pupilas mióticas e irregulares, que no reaccionan a la luz, aunque sí a la acomodación. Este signo es característico de la neurosífilis, aunque también se puede observar en otras situaciones patológicas (p. ej., en la diabetes). La localización de las lesiones es incierta, aunque probablemente sea la región pretectal, lo cual explica que esté intacto el reflejo de la acomodación.

Disfunción sexual masculina

Los dos principales problemas que pueden aparecer, aislados o en asociación, son las alteraciones de la erección y de la eyaculación.

Alteraciones de la erección

Existen dos alteraciones que alteran en sentido contrario la erección del pene: la impotencia o la disminución de la erección y la persistencia de erección o priapismo.

En términos globales, la *impotencia* puede ser de origen orgánico o psicológico. En este contexto, la presencia de erecciones nocturnas, presentes al levantarse por la mañana, sugiere la normalidad de los mecanismos vegetativos. Las alteraciones del arco reflejo (p. ej., mediante el reflejo bulbocremastérico) sugieren una lesión de alguno de sus elementos (nervios pudendos o centros medulares), mientras que su normalidad, en presencia de erecciones nocturnas, sugiere un origen psíquico.

El *priapismo* es una erección persistente, con frecuencia dolorosa, que aparece sin estimulación sexual. Los mecanismos que pueden llevar a la aparición de priapismo son de dos tipos: *a)* disminución de la evacuación venosa (p. ej., en la anemia de células falciformes o leucemias), y *b)* aumento del flujo arterial (p. ej., en fístulas traumáticas o en alteraciones neurológicas).

Alteraciones de la eyaculación

La alteración más frecuente de este proceso es la *eyaculación precoz,* que habitualmente se debe a fenómenos psicológicos y, con menos frecuencia, a irritación de los órganos efectores (p. ej., prostatitis). Por otro lado, la lesión del centro o de las fibras nerviosas responsables de la eyaculación (p. ej., tras intervenciones quirúrgicas) altera este proceso fisiológico *(ausencia de eyaculación).* Finalmente, en algunas lesiones neurológicas (p. ej., neuropatía diabética), se produce la primera fase de la eyaculación (vertido del semen a la uretra), pero el semen no es eliminado al exterior debido a la falta de contracción del esfínter interno de la vejiga *(eyaculación retrógrada).*

Síndromes vegetativos difusos

Mecanismos y causas

Existen alteraciones globales del sistema nervioso vegetativo que pueden aparecer tanto de forma aguda como de forma crónica.

Las principales *formas agudas* aparecen en las crisis de ansiedad y de epilepsia temporal, en los accidentes vasculares cerebrales (sobre todo en la hemorragia subaracnoidea), en los traumatismos craneales y en la abstinencia de alcohol o sedantes.

Las *formas crónicas* pueden afectar exclusivamente a las fibras del sistema vegetativo o alterar tanto los centros como las fibras vegetativas. La afectación exclusiva de las fibras aparece en algunas polineuropatías (p. ej., diabética, por amiloidosis, o paraneoplásica). La afectación conjunta de fibras y centros aparece en síndromes raros como la insuficiencia autonómica pura, el síndrome de Riley-Day (con lesión de las astas intermedio-laterales) y el síndrome de Shy-Drager (asociado a alteraciones de los ganglios basales y el cerebelo).

Consecuencias y manifestaciones

Las manifestaciones más características afectan a múltiples aparatos y sistemas corporales:

- **Aparato digestivo.** Pueden aparecer asialia o, menos veces, ptialismo, asociados a molestias dispépticas y alteraciones del tránsito digestivo (diarrea o estreñimiento).
- **Aparato respiratorio.** La manifestación más característica es la hiperventilación.
- **Aparato circulatorio.** Se ven afectadas principalmente la frecuencia cardíaca (taquicardia o bradicardia) y la presión arterial (hipotensión ortostática o crisis hipertensivas).
- **Aparato genitourinario.** Aparecen trastornos de la micción, impotencia y eyaculación anormal.

- **Ojo.** Son datos característicos las alteraciones pupilares y la sequedad ocular por fallo de la secreción de lágrimas.
- **Sudación.** Pueden aparecer anhidrosis (defecto en la producción de sudor) o hiperhidrosis, con aumento de la sudación.

Otras manifestaciones son la alteración del apetito, de la sed y de la regulación de la temperatura.

Estos síntomas y signos se presentan agrupados en combinaciones diversas. La hiperactividad de los centros suele ser aguda y se expresa mediante manifestaciones positivas, como taquicardia, hipertensión, hiperventilación, hiperhidrosis y ptialismo. Por el contrario, en las lesiones difusas del sistema nervioso vegetativo, las manifestaciones suelen ser negativas, como hipotensión ortostática, dificultad para la micción, impotencia, anhidrosis y asialia.

Autoevaluación

Preguntas

1. La medida de la onda F y el reflejo H combinada con el estudio de la velocidad de conducción nerviosa permite una evaluación de:
    a) Raíces nerviosas
    b) Plexos nerviosos
    c) Troncos nerviosos
    d) Todos los anteriores requieren estos estudios
    e) Ninguno de los anteriores requiere estos estudios
2. ¿Cuál de las siguientes lesiones nerviosas es la que tiene un peor pronóstico con respecto a la regeneración?
    a) Neurapraxia
    b) Axonotmesis
    c) Neurotmesis
    d) Axonopraxia
    e) Todas tienen un pronóstico similar
3. Las lesiones traumáticas, principalmente, obstétricas, son el principal agente causal de:
    a) Radiculopatías
    b) Plexopatías
    c) Multineuropatías
    d) Polineuropatías
    e) Ninguna de las anteriores
4. La afectación de los *vasa vasorum* es una causa principal de:
    a) Radiculopatías
    b) Plexopatías

c) Multineuropatías
d) Polineuropatías
e) Mononeuropatías

5. No es un ganglio parasimpático:
   a) Ciliar
   b) Esfenopalatino
   c) Submandibular
   d) Ótico
   e) Celíaco
6. La noradrenalina es el principal mediador de las fibras posganglionares simpáticas, excepto en:
   a) Corazón
   b) Esfínteres digestivos
   c) Vejiga
   d) Glándulas sudoríparas
   e) Musculatura bronquial
7. Un paciente presenta una hemianopsia homónima con reflejo fotomotor conservado. ¿En cuál de las siguientes estructuras estará la lesión?
   a) Retina
   b) Cintilla óptica
   c) Quiasma
   d) Cuerpo geniculado lateral
   e) Ninguna de las anteriores
8. La presencia de midriasis unilateral con reflejos fotomotores abolidos y de acomodación muy lentos asociada a arreflexia sugiere:
   a) Síndrome de Claude Bernard-Horner
   b) Pupila de Argyll Robertson
   c) Síndrome de Adie-Holmes
   d) Síndrome de Wallenberg
   e) Ninguno de los anteriores
9. La eyaculación retrógrada es muy característica de:
   a) Lesión medular sacra
   b) Disminución de la evacuación venosa de los cuerpos cavernosos
   c) Prostatitis
   d) Neuropatía diabética
   e) Ninguna de las anteriores
10. En la enfermedad de Shy-Drager:
   a) Predominan los síntomas deficitarios vegetativos
   b) Se afectan las vías nerviosas vegetativas
   c) Existe lesión en ganglios basales y cerebelo
   d) Todas las anteriores son correctas
   e) Todas las anteriores son falsas

Respuestas

1. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: los estudios de latencia proximal consisten en la estimulación de una fibra motora (onda F) o un área sensitiva (reflejo H), y se estudia el tiempo que tarda en contraerse el músculo. En ambos casos, su anormalidad puede deberse a una alteración de la conducción periférica o a la afectación de raíces (anteriores en la onda F, posteriores o anteriores en el reflejo H). La medida simultánea de la velocidad de conducción permitirá localizar el defecto.

2. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: los tres tipos principales de lesión degenerativa son, según Sneddon, neurapraxia, axonotmesis y neurotmesis. En la neurapraxia está afectada exclusivamente la mielina y no se altera la estructura del axón; en la axonotmesis, está afectado exclusivamente el axón, y en la neurotmesis, están afectados tanto el axón como la mielina, por lo que el pronóstico es peor.

3. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: la mayor parte de las plexopatías se describen en el plexo braquial, ya que, por razones anatómicas, está más expuesto a lesiones que los plexos lumbar y sacro. Las causas más frecuentes son traumáticas (p. ej., en maniobras obstétricas) y, más rara vez, por infiltración neoplásica.

4. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: en líneas generales, la agresión mecánica es causa de mononeuropatías; la que tiene lugar a través de isquemia, de multineuropatías, y las lesiones aisladas del axón o de la mielina, de polineuropatías.

5. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: los principales ganglios simpáticos prevertebrales son: ganglios cervicales (superior, medio e inferior o estrellado), ganglio celíaco y ganglios mesentéricos (superior e inferior). Los principales ganglios parasimpáticos son el ciliar, el esfenopalatino, el submandibular y el ótico.

6. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: los transmisores químicos liberados en las terminaciones de las fibras nerviosas vegetativas son la acetilcolina, en las preganglionares de ambos sistemas y en las posganglionares del parasimpático, y la noradrenalina, en las posganglionares del simpático, excepto en las que rigen la actividad de las glándulas sudoríparas y el tono de los vasos de los músculos, que liberan acetilcolina.

7. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: este reflejo en lesiones de la vía óptica permite diferenciar entre lesiones previas a los cuerpos geniculados laterales (en las que el reflejo fotomotor está alterado) y lesiones en la afectación de las radiaciones ópticas o de la corteza occipital (en las que el reflejo fotomotor es normal).

8. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: el síndrome de Adie es una entidad de causa desconocida, más frecuente en mujeres, que se caracteriza por arreflexia y midriasis unilateral. Los reflejos fotomotores (directo y consensual) están abolidos y los reflejos de acomodación son muy lentos. La base patogénica es la degeneración del ganglio ciliar, con denervación y posterior reinervación incompleta del esfínter del iris.

9. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: en algunas lesiones neurológicas (p. ej., neuropatía diabética), se produce la primera fase de la eyaculación (vertido del semen a la uretra), pero el semen no es eliminado al exterior debido a la falta de contracción del esfínter interno de la vejiga (eyaculación retrógrada).

10. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: las formas crónicas de afectación autonómica pueden afectar exclusivamente a las fibras del sistema vegetativo o alterar tanto los centros como las fibras vegetativas. La afectación exclusiva de las fibras aparece en algunas polineuropatías (p. ej., diabética, por amiloidosis, o paraneoplásica). La afectación conjunta de fibras y centros aparece en síndromes raros como la insuficiencia autonómica pura, el síndrome de Riley-Day (con lesión de las astas intermedio-laterales) y el síndrome de Shy-Drager (asociado a alteraciones de los ganglios basales y el cerebelo).

CAPÍTULO 76

1993

Fisiopatología de la coordinación motora, del equilibrio y de la marcha

Como ya hemos adelantado al estudiar la motilidad voluntaria, la coordinación de los movimientos requiere no solo de la integridad de la corteza motora y de su conexión con los músculos (vía piramidal y terminal común), sino también del control ejercido por aferencias sensitivas y por otras estructuras. Por otra parte, mantener el equilibrio y andar correctamente son actos motores peculiares, que requieren la normalidad de varios elementos (sistema motor, sistema vestibular, cerebelo y otras estructuras troncoencefálicas). Por ello, está justificado que estudiemos conjuntamente en este capítulo la fisiología y la fisiopatología de la coordinación motora, del equilibrio y de la marcha.

Recuerdo anatómico y fisiológico

Coordinación motora

Los dos elementos esenciales en la coordinación motora son las estructuras responsables de la sensibilidad profunda y el cerebelo. Así, la *sensibilidad profunda* proporciona la información necesaria para que la contracción de los músculos que intervienen en los movimientos sea de intensidad adecuada, esté sincronizada y tenga un desarrollo preciso en el tiempo. Los aspectos fisiológicos de esta vía han sido descritos en el capítulo 73, por lo que en este apartado únicamente nos centraremos en los aspectos anatómicos y funcionales del *cerebelo.*

Recuerdo anatómico del cerebelo

El cerebelo es un órgano de forma ovalada, situado en la fosa posterior del cráneo. Desde un punto de vista mnemotécnico, puede ser útil recordar las «reglas del 3». Así, se describen *tres* divisiones sagitales: una zona central (vermis) y dos hemisferios laterales (v. fig. e76-1). Por otro lado, existen *tres* divisiones transversales, separadas por fisuras: lóbulos anterior, posterior y floculonodular. Desde un punto de vista estructural, cabe distinguir la corteza, con tres estratos celulares (molecular, de Purkinje y granuloso) y una masa central de sustancia blanca en la que están incluidos los tres núcleos: dentado, *interpositus* (que incluye globoso y emboliforme) y del techo (v. fig. e76-2). El cerebelo está conectado físicamente con el tronco del encéfalo mediante los tres pedúnculos cerebelosos (superior, medio e inferior).

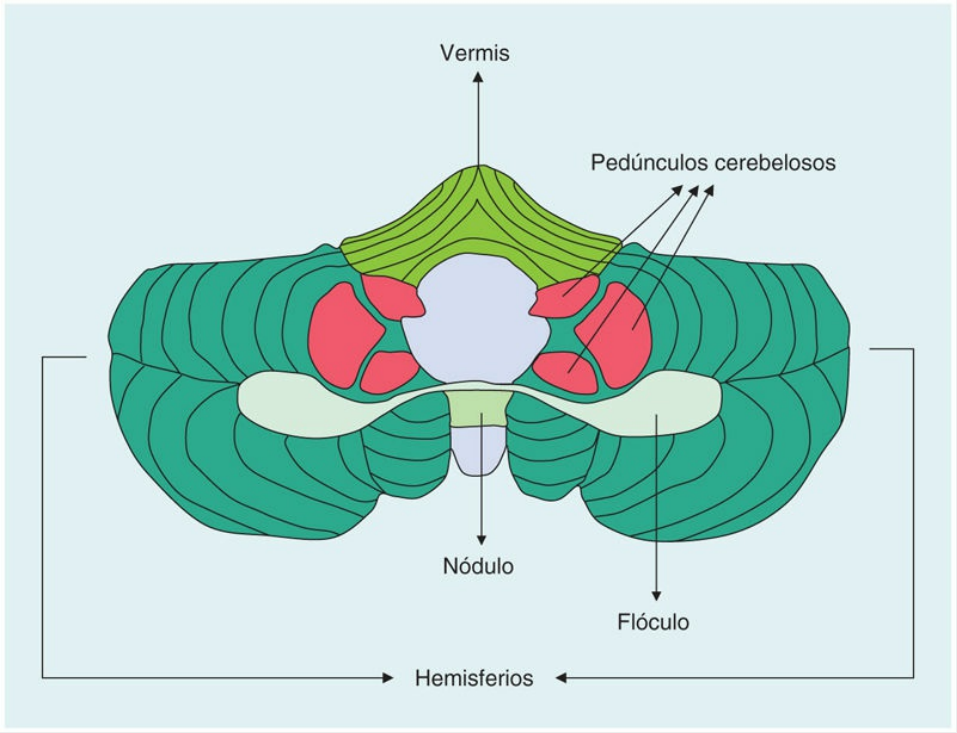


FIGURA E76-1 Anatomía del cerebelo (vista ventral).

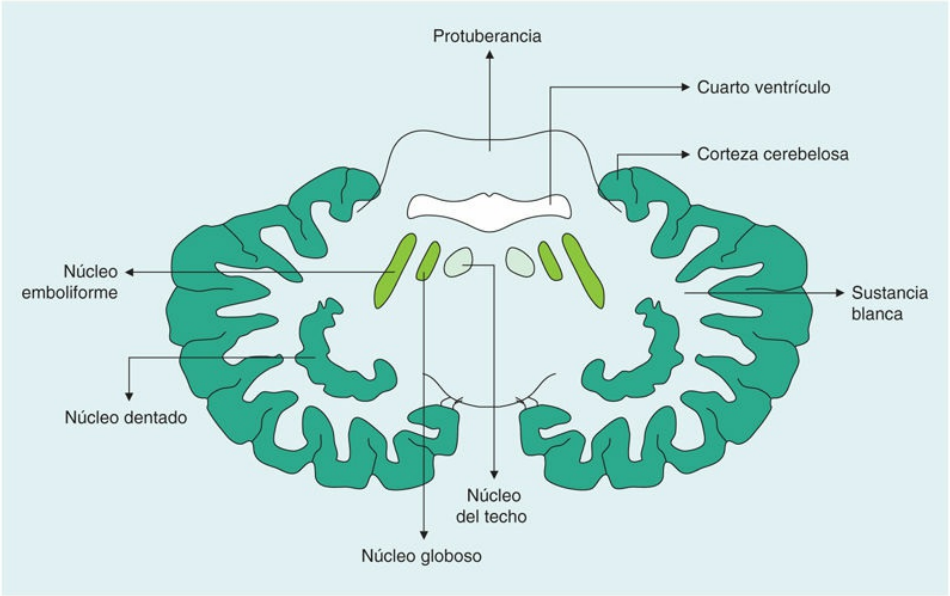


FIGURA E76-2 Estructura del cerebelo.

Recuerdo fisiológico del cerebelo

El cerebelo desempeña una función esencial en el control motor, específicamente en la coordinación de los movimientos voluntarios (organizándolos en tiempo y espacio [*timing* y *planning*]), en la actividad tónica de la postura y en las actividades tónicas del equilibrio. Para ello,

recibe una información de todos los segmentos del neuroeje: médula, tronco del encéfalo y corteza cerebral.

Las principales aferencias proceden de la médula espinal (haces espinocerebelosos), el tronco del encéfalo (núcleos vestibulares y oliva inferior), los núcleos grises de la base y la corteza cerebral (vía corticopontocerebelosa).

La organización funcional del cerebelo se corresponde con su evolución filogenética y con estructuras anatómicas concretas. Así, el *arqueocerebelo* filogenéticamente más antiguo está formado por el lóbulo floculonodular. El *paleocerebelo,* representado por el vermis cerebeloso, mantiene conexiones con la médula espinal y el núcleo rojo. Finalmente, el *neocerebelo* está constituido por los hemisferios cerebelosos. Cada una de las estructuras desempeña una función diferente (tabla 76-1; v. fig. e76-3).

Tabla 76-1

Sistemas funcionales del cerebelo

Sistema	Función	Aferencias	Integración	Eferencias
Arqueocerebeloso	Control del equilibrio	Núcleos vestibulares	Lóbulo floculonodular Núcleo del techo	Núcleos vestibulares
Paleocerebeloso	Control del tono postural	Vía espinocerebelosa	Vermis Núcleos globoso y emboliforme	Núcleo rojo Formación reticular
Neocerebeloso	Control de los movimientos voluntarios	Vía corticopontocerebelosa	Hemisferios Núcleo dentado	Vía cerebelotalamocortical
	Actividad gestual	Oliva inferior		Núcleo rojo

El *sistema vestibulocerebeloso o arqueocerebeloso* está implicado en el control del equilibrio y consta de aferencias procedentes de los núcleos vestibulares que llegan a la corteza y de eferencias desde el núcleo del techo que se dirigen de nuevo a los núcleos vestibulares.

El *sistema espinocerebeloso o paleocerebeloso* controla el tono postural. Las fibras aferentes proceden de la médula (haces espinocerebelosos) y acceden a la corteza cerebelosa. Las eferencias del sistema proceden de los núcleos globoso y emboliforme, y se dirigen tanto al núcleo rojo contralateral, que modula el tono a través del haz rubroespinal, como a la formación reticular, que modula el tono a través del haz reticuloespinal.

El *sistema corticocerebeloso o neocerebeloso* incluye dos circuitos principales. Por un lado, el bucle de control de los movimientos voluntarios, con fibras aferentes de la vía corticopontocerebelosa y fibras eferentes cerebelotalamocorticales. Por otro lado, incluye el denominado triángulo de Guillain-Mollaret, con fibras aferentes procedentes de la oliva inferior y fibras eferentes que se dirigen hacia el núcleo rojo y, desde este, hacia la oliva inferior a través del haz central de la calota. Este sistema regula la actividad gestual de la cara y el velo del paladar.

Un dato interesante de la fisiología del cerebelo, que encuentra explicación en la disposición anatómica, es que, a diferencia del encéfalo, cada hemisferio controla la musculatura de su mismo lado, ya que, aunque está conectado con la corteza cerebral del lado contrario, esta actúa sobre la mitad del cuerpo contralateral, que para el cerebelo es la homolateral.

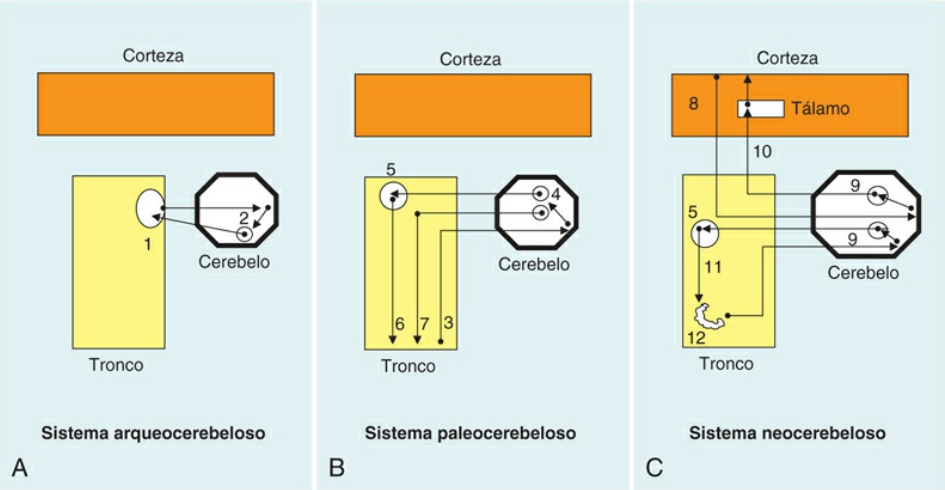


FIGURA E76-3 Sistemas funcionales del cerebelo. *1,* núcleos vestibulares; *2,* núcleo del techo; *3,* vías espinocerebelosas; *4,* núcleos globoso y emboliforme; *5,* núcleo rojo; *6,* haz rubroespinal; *7,* haz reticuloespinal; *8,* vía corticopontocerebelosa; *9,* núcleo dentado; *10,* vía cerebelotalamocortical; *11,* haz central de la calota; *12,* oliva inferior.

Equilibrio

La orientación correcta del cuerpo en el espacio supone la existencia de una relación ordenada entre el esquema corporal y el mundo exterior. Para ello, son necesarios un *sistema integrador,* el *cerebelo,* y tres *sistemas de información: a)* la *sensibilidad profunda,* principalmente la que procede de las extremidades inferiores que contactan con el suelo y la del cuello, que da noticia de la posición de la cabeza respecto al cuerpo; *b)* el *sistema vestibular* que, como indicaremos a continuación, capta la posición y los desplazamientos de la cabeza en el espacio, y *c)* la *vista,* que aporta información de la relación que mantenemos con el mundo exterior.

Todos estos sistemas de información desencadenan una serie de reflejos posturales que ajustan la actitud de los segmentos corporales para lograr lo esencial del equilibrio: que en todo momento el centro de gravedad del cuerpo se proyecte sobre la base de sustentación.

Como el resto de los sistemas ya han sido descritos con anterioridad, en este apartado solo recordaremos el sistema vestibular.

Recuerdo anatómico del sistema vestibular

La vía vestibular (fig. 76-1) comienza en el laberinto, que consta de los *conductos semicirculares,* orientados en los tres ejes del espacio (anterosuperior, posteroinferior y horizontal-lateral), el *utrículo* (en el plano horizontal) y el *sáculo* (en el plano vertical). Los conductos semicirculares presentan unos engrosamientos, denominados ampollas, en los que se localizan las crestas encargadas de la evaluación de la aceleración angular. Los estímulos actúan sobre las células ciliadas de las ampollas que emiten neurotransmisores captados por el VIII par (acetilcolina e histamina). En el utrículo y el sáculo se encuentran las máculas, encargadas de la evaluación de la aceleración lineal y la gravedad. Los estímulos desde estas estructuras derivan de los movimientos de las otoconias (compuestas de cristales de carbonato cálcico y una matriz proteica). El laberinto está relleno de endolinfa, un líquido con un cociente K^+/Na^+ elevado (a diferencia de la perilinfa, que rodea al laberinto y con una composición similar a la del líquido cefalorraquídeo).

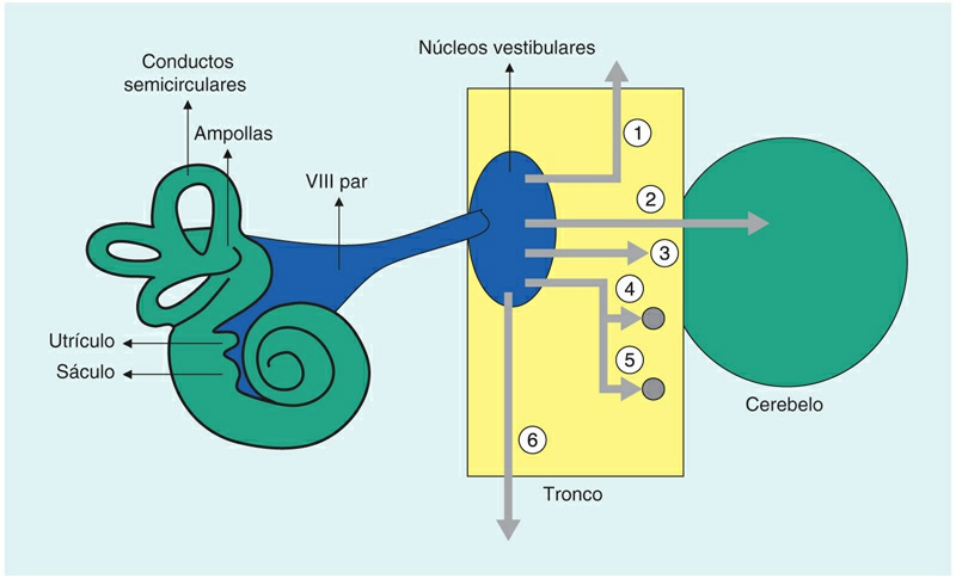


FIGURA 76-1 Esquema del sistema vestibular. *1,* fibras vestibulocorticales; *2,* haz vestibulocerebeloso; *3,* fibras vestibulorreticulares; *4,* fascículo longitudinal medial; *5,* conexión vestibulovagal; *6,* haces vestibuloespinales.

Los impulsos captados por estas estructuras acceden al sistema nervioso central (núcleos vestibulares) mediante neuronas sensitivas, cuyo soma se localiza en el ganglio de Scarpa. Los núcleos vestibulares establecen conexiones con diferentes estructuras del sistema nervioso: arqueocerebelo, médula (a través de los haces vestibuloespinales directo y cruzado), núcleos motores oculares (a través del fascículo longitudinal medial), corteza, formación reticular y vago. Un aspecto esencial de la vía vestibular es que los núcleos vestibulares de cada lado ejercen una acción inhibidora sobre los del lado contralateral.

Recuerdo fisiológico del sistema vestibular

La función del aparato vestibular es informar de la posición y los movimientos de la cabeza. A través de respuestas reflejas, mediadas por las vías anatómicas descritas, el sistema vestibular adapta la dirección de la mirada, así como la actitud del tronco y de las extremidades. De esta forma, contribuye a mantener el equilibrio estático y durante la marcha, la orientación espacial y las respuestas vasovagales.

Marcha

Es una actividad motora compleja en cuya programación central intervienen múltiples sistemas: la corteza cerebral, los núcleos grises de la base, el cerebelo, el tronco del encéfalo y la médula. Además, requiere la información aportada por las aferencias de la sensibilidad profunda y vestibulares.

Exploración

Coordinación motora

Existen muchas maniobras clínicas para evaluar la coordinación motora. Así, la observación del lenguaje oral o escrito (v. cap. 71), la exploración del tono muscular (v. cap. 72), la presencia de movimientos anormales (temblor; v. cap. 77) o el análisis de la marcha (v. más adelante) aportan datos útiles. En este apartado únicamente indicaremos las técnicas de exploración más específicas utilizadas en la evaluación de la coordinación motora.

Pruebas «índice-nariz» y «talón-rodilla»

La prueba «índice-nariz» consiste en comprobar si el paciente es capaz de llevar el dedo índice a la punta de la nariz sin error, partiendo de una posición de extensión máxima de la extremidad superior. La prueba «talón-rodilla» se basa en evaluar si el paciente es capaz de colocar el talón de un pie en la rodilla de la extremidad contralateral y descender por la tibia hasta el tobillo. Ambas pruebas deben realizarse con los ojos cerrados y con los ojos abiertos.

Prueba del rebote o de Stewart-Holmes

Consiste en indicar al paciente que flexione el antebrazo mientras el explorador se opone a dicho movimiento. Al soltar bruscamente, la respuesta normal es el control de la flexión, que evita que el antebrazo golpee al propio paciente.

Evaluación de movimientos simultáneos o complejos

Así, por ejemplo, se indica al enfermo que golpee el muslo alternativamente con la palma o el dorso; que cierre de forma simultánea ambas manos o que lleve de forma simultánea ambos índices sobre la nariz. También es útil analizar la realización de movimientos complejos (abrocharse los botones, vestirse).

Equilibrio

Puede explorarse de forma global mediante la prueba de Romberg o analizarse cada uno de sus componentes: vista (v. cap. 73), sistema cordonal posterior (v. cap. 73), cerebelo y sistema vestibular.

Prueba de Romberg

Consiste en solicitar al paciente que adopte la posición militar de «firmes», con los ojos cerrados. Esta prueba se considera positiva cuando el paciente oscila su cuerpo de manera ostensible y tiende a caerse. Previamente es preciso constatar que, con los ojos abiertos, el paciente es capaz de mantener el equilibrio.

La interpretación de esta prueba es relativamente sencilla, si consideramos que el equilibrio depende de una mesa, cuya superficie es el cerebelo y sus cuatro patas son el sistema visual, el aparato vestibular, la sensibilidad profunda y el propio cerebelo (fig. 76-2). Si falla el cerebelo, independientemente de la integridad de los otros sistemas, el equilibrio se altera, por lo que la prueba de Romberg es positiva con los ojos abiertos. En presencia de un cerebelo normal, la lesión de la sensibilidad profunda o del sistema vestibular altera una de las «cuatro patas», por lo que, con los ojos abiertos, se mantiene el equilibrio. Sin embargo, al cerrar los ojos, el sistema falla («mesa con dos patas»).

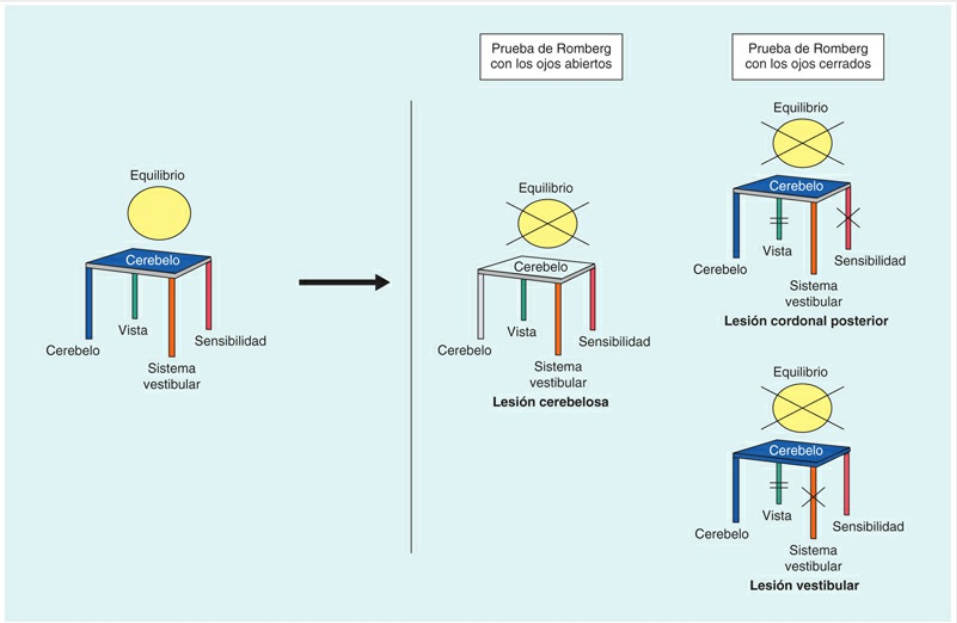


FIGURA 76-2 Interpretación de la prueba de Romberg.

Exploración específica del sistema vestibular

Además de las pruebas globales (marcha, prueba de Romberg) y la evaluación del componente auditivo del VIII par craneal (v. cap. 73), el estudio específico del sistema vestibular incluye varios datos:

- **Inspección ocular: nistagmo.** El término nistagmo (o *nistagmus*) indica

la presencia de movimientos oculares rítmicos e involuntarios. A partir de la duración de sus fases, se clasifica en *pendular* (si son de duración similar) o *«en sacudidas»* (cuando existen un componente rápido y un componente lento). El nistagmo puede ser *fisiológico,* en respuesta a diferentes maniobras (v. más adelante), o *patológico.* Además, puede clasificarse según la dirección (horizontal, vertical o rotatorio) y el sentido (la fase rápida es la que permite la denominación del nistagmo). Otro aspecto importante en la evaluación del nistagmo es el estudio de su modificación con la fijación de la mirada. Para ello, es útil el empleo de las gafas de Frenzel o, recientemente, la videooculografía (VOG) infrarroja. En las lesiones periféricas, el *nistagmus* es más intenso cuando el paciente mira en la dirección de la fase rápida, es decir, hacia el lado sano, lo que se conoce como la ley de Alexander.

- **Pruebas de estimulación vestibular.** Existen dos tipos de pruebas para estudiar la función vestibular: calóricas y posicionales. Las *pruebas calóricas* consisten en instilar sucesivamente agua fría y agua caliente en los conductos auditivos externos (Barany). La respuesta normal a la instilación de agua fría (30 °C) es un nistagmo hacia el lado contralateral, y a la de agua caliente, un nistagmo hacia el lado homolateral; en ambos casos, la duración y la intensidad son similares. La respuesta a las pruebas calóricas permite orientar hacia una alteración periférica o una central. Las *pruebas posicionales* (de las cuales el test de Dix-Hallpike es el más utilizado) consisten en la evaluación de la presentación de vértigo o nistagmo tras movimientos bruscos pasivos de la cabeza. Se emplean principalmente en el estudio de los síndromes vestibulares periféricos.

Marcha

Se explora, sencillamente, observando cómo camina el paciente con los ojos abiertos y con los ojos cerrados, con los pies descalzos. También es útil la observación de la marcha «en tándem», colocando de manera sucesiva un pie delante del otro, siguiendo una línea recta.

Síndromes

La afectación de los sistemas estudiados en este capítulo (cerebelo, sistema vestibular, sensibilidad profunda y vista) da lugar a alteraciones funcionales concretas (tabla 76-2). En todos los casos, así como tras la afectación de otras estructuras neurológicas, aparecen *alteraciones de la marcha,* que consideraremos inicialmente.

Tabla 76-2

Alteraciones funcionales

	Coordinación motora	Equilibrio	Marcha
Cerebelo	Sí	Sí	Sí
Sistema cordonal posterior	Sí	Sí	Sí
Sistema vestibular	No	Sí	Sí
Vista	No	No	Sí

Las alteraciones de los diferentes componentes del sistema de equilibrio, con excepción de la afectación visual, dan lugar a los *síndromes atáxicos* o *ataxias* (ataxias cordonal, cerebelosa y vestibular).

Debemos señalar que, aunque en muchos textos el término «ataxia» hace referencia a una alteración de la coordinación motora, en la ataxia vestibular no está afectada esta actividad funcional.

Por ello, a continuación estudiaremos la *ataxia cordonal* y el *síndrome vestibular,* que incluyen, además de ataxia, otras alteraciones.

Finalmente, la *alteración de la coordinación motora* puede deberse a lesiones cordonales o a afectación cerebelosa. Por ello, el último apartado de este capítulo corresponderá al *síndrome cerebeloso.*

Alteraciones de la marcha

La forma particular de caminar de cada persona se altera en diferentes problemas neurológicos. Existen múltiples clasificaciones de las alteraciones de la marcha; en la tabla 76-3 se señalan los tres grupos principales y se describen de forma más detallada las formas más características.

Tabla 76-3

Niveles de alteración de la marcha

Nivel	Estructuras afectadas	Ejemplos*
Superior	Corticales	Marcha frontal

	Subcorticales	Apraxia para la marcha
Medio	Ganglios basales Tálamo Cerebelo Tronco del encéfalo	Marcha «del segador» Marcha festinante Marcha coreica Marcha «de ebrio»
Inferior	Sistema vestibular Cordones posteriores Troncos nerviosos Músculos	Marcha «en estrella» Marcha tabética Marcha «en estepaje» Marcha anserina

* No existe correlación entre las estructuras y los ejemplos (v. texto).

Alteraciones en el nivel superior

En este nivel (cortical-subcortical) se produce la integración de todos los sistemas implicados, se adapta la marcha a los factores ambientales (p. ej., terreno pedregoso, resbaladizo, etc.) y se fijan los «objetivos motores». Son ejemplos de alteraciones a este nivel la *marcha frontal* y la *apraxia para la marcha,* que están caracterizadas por pasos cortos, con muy discreto aumento de la base de sustentación, desequilibrio y dificultad para el inicio de la marcha. Se asocian a otros datos del síndrome frontal o a hidrocefalia normotensa (apraxia para la marcha).

Alteraciones en el nivel intermedio

En este nivel las estructuras responsables son tálamo, ganglios basales, tronco del encéfalo y cerebelo. Son ejemplos de alteraciones a este nivel:

- **Marcha «del segador».** Se caracteriza por que el paciente presenta un caminar rígido con pies en arrastre, que resulta de una contracción muscular unilateral prolongada. Es propia de la lesión unilateral de la *vía piramidal* (v. cap. 72).
- **Marcha festinante.** Se define por la adopción de una postura rígida y encorvada, con la cabeza y el cuello inclinados hacia delante. Una vez iniciado el movimiento, el paciente da pasos cada vez más rápidos, como «persiguiendo» el centro de gravedad. Esta forma de marcha es característica de los *síndromes parkinsonianos* (v. cap. 77).
- **Marcha coreica.** Se caracteriza por una exageración de movimientos, que aparecen de forma irregular, brusca e impredecible y no pueden llegar a ser controlados por el paciente. Caracteriza a diferentes *síndromes extrapiramidales* (v. cap. 77).
- **Marcha «de ebrio».** Es característica de las *lesiones cerebelosas.* Se caracteriza por que el paciente camina con las piernas y los brazos separados (lo primero para ampliar la base de sustentación y lo segundo para utilizar los brazos como balancín); pese a ello, «zigzaguea» como si estuviera borracho.

Alteraciones en el nivel inferior

En este nivel intervienen las aferencias sensitivas (cordonales, visuales y vestibulares) y todo el sistema motor. Son ejemplos de alteraciones a este nivel:

- **Marcha «en estrella».** Es característica de las *lesiones del sistema vestibular.* Esta forma de marcha se caracteriza por la tendencia a desviarse hacia un lado. Por ello, si se invita al paciente a recorrer un trayecto hacia delante y hacia atrás repetidas veces, y mejor con los ojos cerrados, el camino seguido tiene forma de estrella. Además, es muy característica la incapacidad para la «marcha en tándem».
- **Marcha tabética.** Aparece en las lesiones de los *cordones posteriores* y deriva de la alteración de la sensibilidad profunda consciente. Se caracteriza por que el paciente levanta mucho los pies y los deja caer bruscamente sobre los talones. Además, utiliza de manera constante el control de la vista para conseguir mantenerse en pie y avanzar.
- **Marcha «en tijeras».** Se caracteriza por una flexión moderada de las piernas en la parte de las caderas y de las rodillas, lo que da la impresión de que la persona se acuclilla, con las rodillas y las piernas golpeándose o cruzándose en movimiento de tijera. Indica *lesiones bilaterales de la vía piramidal* (p. ej., en síndromes medulares).
- **Marcha «en estepaje» o equina.** Ya ha sido descrita previamente y es característica de las polineuropatías.
- **Marcha «de pato» o anserina.** El paciente presenta un modo de caminar bamboleante, que aparece en formas evolucionadas de miopatía (v. cap. 80).

Ataxia medular (sensitiva)

En esta forma de ataxia, la afectación de los cordones posteriores impide la adecuada recepción de la información propioceptiva.

Mecanismos y causas

Los principales síndromes en los que se ven afectados los cordones posteriores se han descrito en el capítulo 74.

Consecuencias y manifestaciones

Los tres datos característicos del síndrome cordonal posterior son: la *dismetría* (con anormalidad de las pruebas índice-nariz y talón-rodilla con los ojos cerrados), la *marcha tabética* y la positividad de la *prueba de Romberg* con los ojos cerrados; es característico que el paciente tiende a caer, indistintamente, hacia cualquier lado.

Síndrome vestibular

Se denomina de esta forma a la afectación del laberinto, de la rama vestibular del nervio estatoacústico (VIII par craneal) o de los núcleos vestibulares. Habitualmente, se distinguen dos formas de síndrome vestibular: periférico (si están afectados el laberinto o el nervio vestibular) y central (si están alterados los núcleos vestibulares y sus conexiones).

Mecanismos y causas

Las causas más frecuentes de *síndrome vestibular periférico* son el vértigo paroxístico posicional benigno, la neuronitis vestibular, el síndrome de Ménière y el neurinoma del acústico.

El *vértigo paroxístico posicional benigno* es debido a la presencia de detritos de carbonato cálcico, que flotan libremente en el canal semicircular posterior. La *neuronitis vestibular* se debe a una inflamación viral del VIII par. La *enfermedad de Ménière* se debe a episodios de hiperpresión del conducto endolinfático.

El *síndrome vestibular central* se debe a múltiples causas; por ejemplo, vasculares (infartos o hemorragias), tumorales o enfermedades desmielinizantes (esclerosis múltiple).

Consecuencias y manifestaciones

Las principales manifestaciones del síndrome vestibular son la aparición de vértigo, la observación de nistagmo, las alteraciones del equilibrio y la alteración de la marcha. Además, por las conexiones del sistema vestibular con el vago y la formación reticular, la difusión de estímulos anormales da lugar a múltiples manifestaciones vegetativas (náuseas, vómitos, sudación o salivación excesiva).

Vértigo

Se denomina *vértigo,* en sentido estricto, a la ilusión o falsa sensación por la cual una persona cree que los objetos que la rodean o ella misma están sometidos a un movimiento de rotación u oscilación.

La presencia de vértigo es la consecuencia de que los impulsos que llegan a la corteza a través del sistema vestibular de ambos lados no son, como en condiciones normales, complementarios y, por lo tanto, no pueden ser integrados armónicamente entre sí y con los procedentes de otros sistemas sensitivos y sensoriales (cinestesia y vista). La sensación de giro es hacia el lado sano, en el que los núcleos vestibulares no reciben la inhibición procedente de los del lado enfermo.

Un término muy utilizado por los enfermos es el de «mareo» que puede corresponder a un vértigo (en los términos definidos) o a otros procesos como inestabilidad (en neuropatías o alteraciones extrapiramidales),

presíncope (sensación de pérdida de conciencia) y ansiedad (sensación de cabeza hueca).

Nistagmo

Deriva de la pérdida del balance de los impulsos que actúan sobre los núcleos de los nervios oculomotores y, por lo tanto, la anormalidad del mecanismo neurológico que, con intervención del laberinto, mantiene estables las imágenes en la retina.

La expresión subjetiva de este trastorno es la oscilopsia, o ilusión visual de desplazamiento del exterior y de los objetos situados en él. El trastorno primario del nistagmo es la fase lenta, y la fase rápida corresponde a un movimiento ocular sacádico corrector de origen cortical (v. cap. 74). La fase lenta se dirige, como la desviación de los miembros y la tendencia a caerse, hacia el lado deficitario de la función vestibular.

Trastorno del equilibrio

La disfunción vestibuloespinal consiste en que los estímulos procedentes de los núcleos vestibulares que acceden a las astas anteriores de la médula no son adecuados ni congruentes.

Las manifestaciones de este trastorno son de varios tipos. Así, el paciente experimenta impulsiones, es decir, sensaciones de que es forzado a desplazarse, y desplazamientos involuntarios con caída al suelo. Por otro lado, al solicitar al paciente que permanezca de pie con los brazos extendidos y los ojos cerrados, se puede observar la desviación de las extremidades superiores hacia el lado deficitario. Lógicamente, la prueba de Romberg es positiva con los ojos cerrados, y el enfermo tiende a caerse hacia el lado afectado.

Alteraciones de la marcha

Ya han sido descritas previamente, apareciendo la marcha «en estrella».

Bases para la localización de la lesión

El análisis detallado de las manifestaciones mencionadas en el apartado anterior puede sugerir el origen (periférico o central) del síndrome vestibular (tabla 76-4). Un aspecto especialmente importante es el análisis del nistagmo, en presencia y ausencia de fijación ocular (fig. 76-3).

Tabla 76-4

Tipos de síndrome vestibular

	Periférico	Central
Vértigo	Duración breve (segundos, minutos, horas)	Duración prolongada
Nistagmo		

• Sentido	Unidireccional	Uni- o bidireccional
• Tipo	Horizontal con componente rotatorio Nunca vertical o rotatorio aislado	Horizontal Vertical Rotatorio
• Fijación	Disminuye el nistagmo	No modifica el nistagmo
Equilibrio	Inestabilidad unidireccional	Inestabilidad generalizada
Marcha	Incómoda, pero posible	Incapacidad para la marcha
Otras manifestaciones	Auditivas	Troncoencefálicas

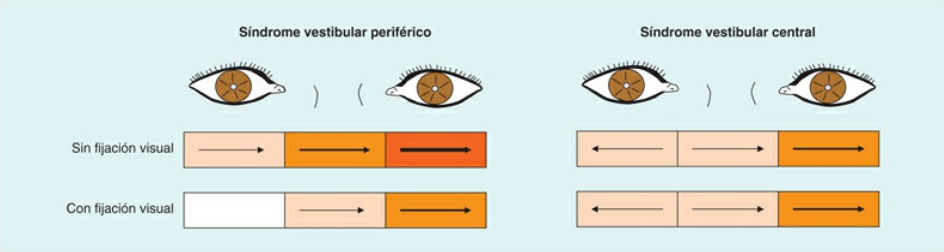


FIGURA 76-3 Nistagmo en el síndrome vestibular. Los rectángulos indican la posición de la mirada. Las flechas indican el sentido de la fase rápida del nistagmo; el grosor indica su intensidad.

Síndrome cerebeloso

El síndrome cerebeloso es el conjunto de manifestaciones que expresan el fracaso funcional, localizado o global de las estructuras cerebelosas.

Mecanismos y causas

Las causas más frecuentes son tumores (primarios o metastásicos), accidentes vasculares, síndromes paraneoplásicos y alteraciones genéticas.

La afectación cerebelosa es la localización más frecuente de los *síndromes paraneoplásicos* que afectan al sistema nervioso central. Las neoplasias asociadas son el carcinoma microcítico de pulmón, los carcinomas de mama u ovario y la enfermedad de Hodgkin. Frecuentemente se asocian a autoanticuerpos (v. «Exámenes complementarios» en el material *online*).

Las *ataxias espinocerebelosas* son un grupo muy amplio de procesos de base genética que pueden tener un curso episódico (habitualmente asociadas a alteraciones de canales iónicos) o progresivo. A su vez, las formas progresivas pueden aparecer con un patrón autosómico recesivo (habitualmente relacionadas con la expansión de tripletes [v. cap. 8]) o dominante (ataxia de Friedreich [alteraciones de la frataxina, una proteína mitocondrial relacionada con la homeostasis del hierro] y ataxia-telangiectasia [por mutaciones del gen ATM, implicado en la reparación del ADN; v. cap. 13]).

Consecuencias y manifestaciones

La lesión de cada uno de los circuitos funcionales del cerebelo da lugar a manifestaciones características.

Afectación del arqueocerebelo

Ocasiona ataxia estática (bipedestación) y nistagmo. La *ataxia estática* se caracteriza por la dificultad para conservar el equilibrio y, por ello, cuando el paciente trata de mantenerse en pie, pese a separar las piernas para aumentar la base de sustentación, oscila y tiende a caerse. Además, en bipedestación, el equilibrio anteroposterior es mantenido con dificultad por una actividad de los músculos tibiales anteriores («danza de los tendones»). A diferencia de la ataxia cordonal, no existen diferencias en la prueba de Romberg con ojos abiertos o con ojos cerrados. El *nistagmo cerebeloso* se debe a la anormalidad de la unidad funcional integrada por el aparato vestibular y el cerebelo.

Afectación del paleocerebelo

Da lugar a ataxia para la marcha e hipotonía. La *marcha «de ebrio»,* típica de las lesiones cerebelosas, ya ha sido descrita previamente. La *hipotonía* se debe a que el cerebelo es un órgano estimulante del tono, por lo que su lesión ocasionará el efecto contrario. Se manifiesta en la exploración por la palpación («mano de caucho»), la exageración del balanceo de los brazos o la presencia de reflejos osteotendinosos «pendulares». También, en parte, el signo de Stewart-Holmes deriva de la hipotonía.

Afectación del neocerebelo

La afectación hemisférica cerebelosa cursa con alteración de la coordinación de los movimientos y se manifiesta, entre otros datos, con dismetría, asinergia, adiadococinesia, temblor y alteraciones del lenguaje.

La *dismetría* es la incapacidad para conseguir que el movimiento tenga la amplitud deseada, y se pone en evidencia mediante las pruebas índice-nariz y talón-rodilla, ya descritas previamente. También puede demostrarse invitando al paciente a que una dos rayas verticales trazadas en un papel con otra horizontal, ya que esta queda corta o demasiado larga.

La *asinergia* consiste en la incapacidad para realizar simultáneamente los movimientos sencillos que integran otros más complejos. Se explora, por ejemplo, comprobando que el paciente no dobla las rodillas al extender el tronco, lo que le expone a caerse hacia atrás.

La *adiadococinesia* es la incapacidad para realizar con rapidez movimientos alternativos (p. ej., de pronación y supinación del antebrazo o «prueba de las marionetas»).

En la lesión hemisférica cerebelosa se produce una *alteración del lenguaje,* tanto el oral como el escrito. Así, aparece disartria, por lo que la expresión oral es lenta, monótona, articulada sin regularidad y explosiva por tener énfasis algunas sílabas o palabras enteras. Por otro lado, la escritura está

formada por letras de gran tamaño, desiguales y con trazos desmesurados.

El *temblor* cerebeloso más característico es el intencional, es decir, el que aparece al realizar un movimiento y se acentúa a medida que avanza. Puede ponerse de manifiesto con la prueba índice-nariz o invitando al paciente a que se lleve a la boca un vaso de agua, que se vierte.

Autoevaluación

Preguntas

1. El núcleo del techo pertenece al:
    a) Arqueocerebelo
    b) Paleocerebelo
    c) Neocerebelo
    d) No existe una relación con ninguna de las estructuras mencionadas
    e) No se localiza en el cerebelo
2. La actividad gestual y el control del velo del paladar están controlados por:
    a) Vía corticopontocerebelosa
    b) Triángulo de Guillain-Mollaret
    c) Sistema espinocerebeloso o paleocerebeloso
    d) Sistema vestibulocerebeloso o arqueocerebeloso
    e) Ninguno de los anteriores
3. Las pruebas «índice-nariz» y «talón-rodilla» permiten evaluar:
    a) Coordinación motora
    b) Equilibrio
    c) Marcha
    d) Sistema vestibular
    e) Ninguno de los anteriores
4. La prueba de Dix-Hallpike es útil en la evaluación de:
    a) Cerebelo
    b) Audición
    c) Cordones posteriores
    d) Sistema vestibular
    e) Ninguno de los anteriores
5. La marcha «de ebrio» es característica de:
    a) Afectación cortical-subcortical
    b) Alteración piramidal
    c) Síndromes parkinsonianos
    d) Alteración cerebelosa
    e) Alteración cordonal posterior
6. En el síndrome cordonal posterior no se observa:
    a) Dismetría
    b) Test de Romberg positivo con ojos cerrados

c) Nistagmo
d) Marcha tabética
e) Ninguno de los anteriores

7. La presencia de detritos de carbonato cálcico en el sistema vestibular es el mecanismo patogénico de:
   a) Síndrome de Ménière
   b) Vértigo paroxístico posicional benigno
   c) Neuronitis vestibular
   d) Laberintitis
   e) Ninguno de los anteriores
8. No es un dato característico del síndrome vestibular:
   a) Marcha del segador
   b) Vértigo
   c) Nistagmo
   d) Test de Romberg positivo
   e) Manifestaciones vegetativas
9. La ataxia estática y el nistagmo caracterizan a:
   a) Síndrome vestibular central
   b) Afectación del arqueocerebelo
   c) Afectación del paleocerebelo
   d) Afectación del neocerebelo
   e) Afectación cordonal posterior
10. El mecanismo patogénico de la ataxia de Friedreich es:
   a) Un síndrome paraneoplásico
   b) Una alteración vascular
   c) Una neoplasia
   d) Una alteración genética autosómica dominante
   e) Una alteración genética autosómica recesiva

Respuestas

1. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: la organización funcional del cerebelo se corresponde con su evolución filogenética y con estructuras anatómicas concretas. Así, el *arqueocerebelo* filogenéticamente más antiguo está formado por el lóbulo floculonodular. Los núcleos internos del cerebelo pertenecen a diferentes sistemas: núcleo del techo *(fastigial),* al arqueocerebelo; núcleos globoso y emboliforme, al paleocerebelo, y núcleo dentado, al neocerebelo.

2. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: el sistema corticocerebeloso o neocerebeloso incluye dos circuitos principales. Por un lado, el bucle de control de los movimientos

voluntarios, con fibras aferentes de la vía corticopontocerebelosa y fibras eferentes cerebelotalamocorticales. Por otro lado, incluye el denominado triángulo de Guillain-Mollaret, con fibras aferentes procedentes de la oliva inferior y fibras eferentes que se dirigen hacia el núcleo rojo y, desde este, hacia la oliva inferior a través del haz central de la calota. Este sistema regula la actividad gestual de la cara y el velo del paladar.

3. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: las técnicas de exploración más específicas utilizadas en la evaluación de la coordinación motora son las pruebas índice-nariz y talón-rodilla, la prueba del rebote o de Stewart-Holmes y la evaluación de los movimientos simultáneos o complejos.

4. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: existen dos tipos de pruebas para estudiar la función vestibular: calóricas y posicionales. Las pruebas posicionales (de las cuales el test de Dix-Hallpike es la más utilizada) consisten en la evaluación de la presentación de vértigo o nistagmo tras movimientos bruscos pasivos de la cabeza.

5. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: la marcha de ebrio es característica de las *lesiones cerebelosas.* Se caracteriza por que el paciente camina con las piernas y los brazos separados (lo primero para ampliar la base de sustentación y lo segundo para utilizar los brazos como balancín); pese a ello, «zigzaguea» como si estuviera borracho.

6. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: los tres datos característicos del síndrome cordonal posterior son: la dismetría (con anormalidad de las pruebas índice-nariz y talón-rodilla con los ojos cerrados), la marcha tabética y la positividad de la prueba de Romberg con los ojos cerrados; es característico que el paciente tienda a caer, indistintamente, hacia cualquier lado.

7. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: las causas más frecuentes de síndrome vestibular periférico son el vértigo paroxístico posicional benigno, la neuronitis vestibular, el síndrome de Ménière y el neurinoma del acústico. El vértigo

paroxístico posicional benigno es debido a la presencia de detritos de carbonato cálcico, que flotan libremente en el canal semicircular posterior. La neuronitis vestibular se debe a una inflamación viral del VIII par. La enfermedad de Ménière se debe a episodios de hiperpresión del conducto endolinfático.

8. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: las principales manifestaciones del síndrome vestibular son la aparición de vértigo, la observación de nistagmo, las alteraciones del equilibrio y la alteración de la marcha (marcha en estrella). Además, por las conexiones del sistema vestibular con el vago y la formación reticular, la difusión de estímulos anormales da lugar a múltiples manifestaciones vegetativas (náuseas, vómitos, sudación o salivación excesiva).

9. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: la afectación del arqueocerebelo ocasiona ataxia estática (bipedestación) y nistagmo.

10. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: las *ataxias espinocerebelosas* son un grupo muy amplio de procesos de base genética que pueden tener un curso episódico (habitualmente asociadas a alteraciones de canales iónicos) o progresivo. A su vez, las formas progresivas pueden aparecer con un patrón autosómico recesivo (habitualmente relacionadas con la expansión de tripletes) o dominante (ataxia de Friedreich [alteraciones de la frataxina, una proteína mitocondrial relacionada con la homeostasis del hierro] y ataxia-telangiectasia [por mutaciones del gen ATM, implicado en la reparación del ADN]).

CAPÍTULO 77

2015

Fisiopatología de los núcleos de la base del encéfalo

En este capítulo finalizamos el estudio de la fisiopatología del control de la motilidad con la evaluación de las alteraciones de los ganglios basales. A diferencia del cerebelo, que ejerce efectos estimulantes de manera predominante, las eferencias de los ganglios basales son, en general, inhibidoras (fig. 77-1).

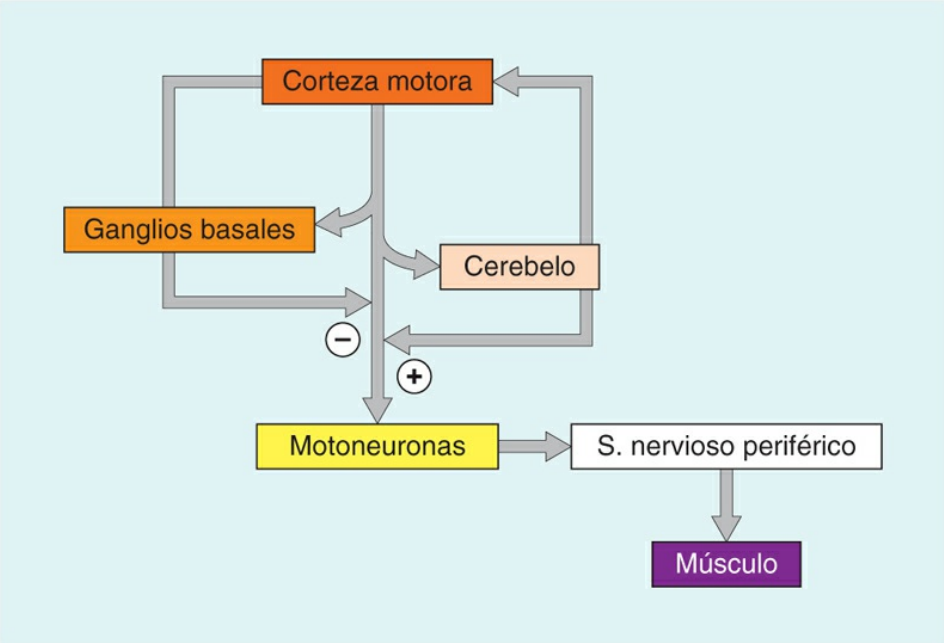


FIGURA 77-1 Aspectos generales de la coordinación.

De modo específico, se revisarán el síndrome hipocinético-hipertónico (parkinsoniano) y los síndromes hipercinéticos, mencionando además otras alteraciones del movimiento.

Recuerdo anatómico

Los núcleos de la base, también denominados ganglios basales, son un conjunto de estructuras subcorticales que ejercen importantes funciones reguladoras. Los principales elementos de este sistema son (fig. 77-2): el núcleo caudado, el núcleo lenticular (formado por putamen y *globus pallidus*), el núcleo subtalámico, la sustancia negra (con dos componentes: la parte compacta y la parte reticulada) y el núcleo pedunculopontino. Dentro del *globus pallidus* es posible distinguir una porción interna y otra externa.

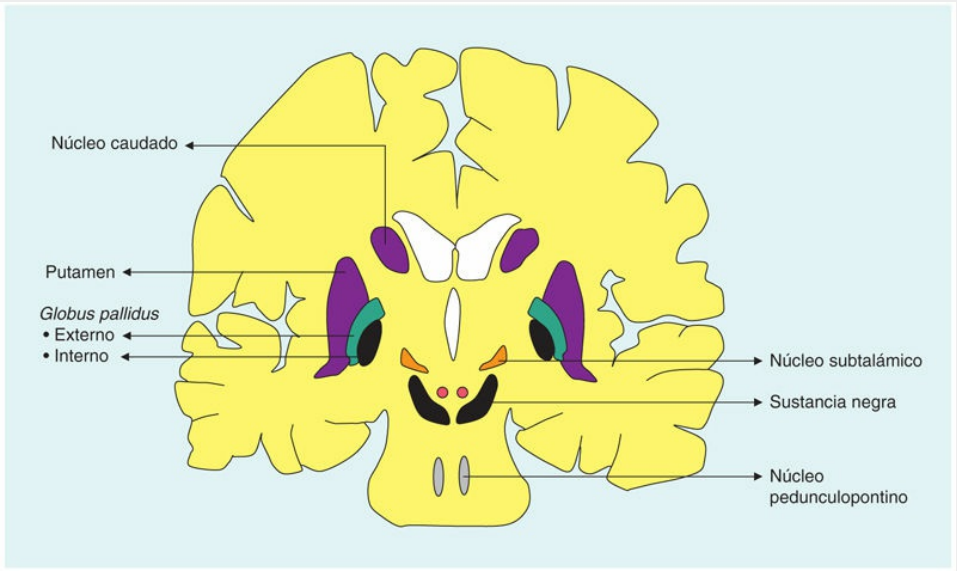


FIGURA 77-2 Anatomía general de los ganglios basales.

Es habitual referirse a estas estructuras con la denominación de *sistema extrapiramidal,* aunque es inadecuada y obsoleta. Por otro lado, una dificultad tradicional en el estudio de este sistema es la discrepancia entre las estructuras anatómicas y sus funciones, como indicaremos a continuación.

Recuerdo fisiológico

Desde un punto de vista funcional, el núcleo caudado y el putamen constituyen una unidad, que recibe la denominación de *estriado.* Por otro lado, el *globus pallidus* interno (Gpi) y la parte reticular de la sustancia negra (SNpr) forman otra unidad funcional (Gpi/SNpr). Los aspectos funcionales y las conexiones de los ganglios basales son muy complejos y forman parte de cinco «asas» con la corteza (circuito motor, motor ocular, asociativo, límbico y orbitofrontal), manteniendo conexiones con otras estructuras (p. ej., el *locus coeruleus* o los núcleos del rafe). En este apartado únicamente revisaremos, de forma simplificada, la estructura del circuito motor e indicaremos aquellas conexiones que tienen interés fisiopatológico.

Los elementos básicos del «circuito motor» y los principales neurotransmisores implicados son los siguientes (fig. 77-3). Las áreas corticales motoras y somatosensoriales envían axones excitadores (glutaminérgicos) al estriado. Las conexiones del estriado con el conjunto Gpi/SNpr son de dos tipos: directas e indirectas. La conexión directa depende de neuronas ricas en receptores dopaminérgicos D_1 y sus axones ejercen una acción inhibidora sobre Gpi/SNpr mediante los neurotransmisores sustancia P y dinorfina. La conexión indirecta se establece entre estriado/*globus pallidus* externo (Gpe)/núcleo subtalámico y complejo Gpi/SNpr. Las neuronas del sistema estriado que dan origen a la vía indirecta son ricas en receptores dopaminérgicos D_2 y ejercen una acción inhibidora sobre el Gpe mediante ácido γ-aminobutírico (GABA) y encefalinas. La conexión Gpe-núcleo subtalámico también es inhibidora a través de la liberación de GABA. Finalmente, la conexión subtálamo-complejo Gpi/SNpr es excitadora, donde el glutamato es el neurotransmisor implicado. La «estación efectora» o complejo Gpi/SNpr se proyecta a través del tálamo (núcleo ventrolateral) hasta la corteza y a través de diversos núcleos hasta el tronco del encéfalo y la médula.

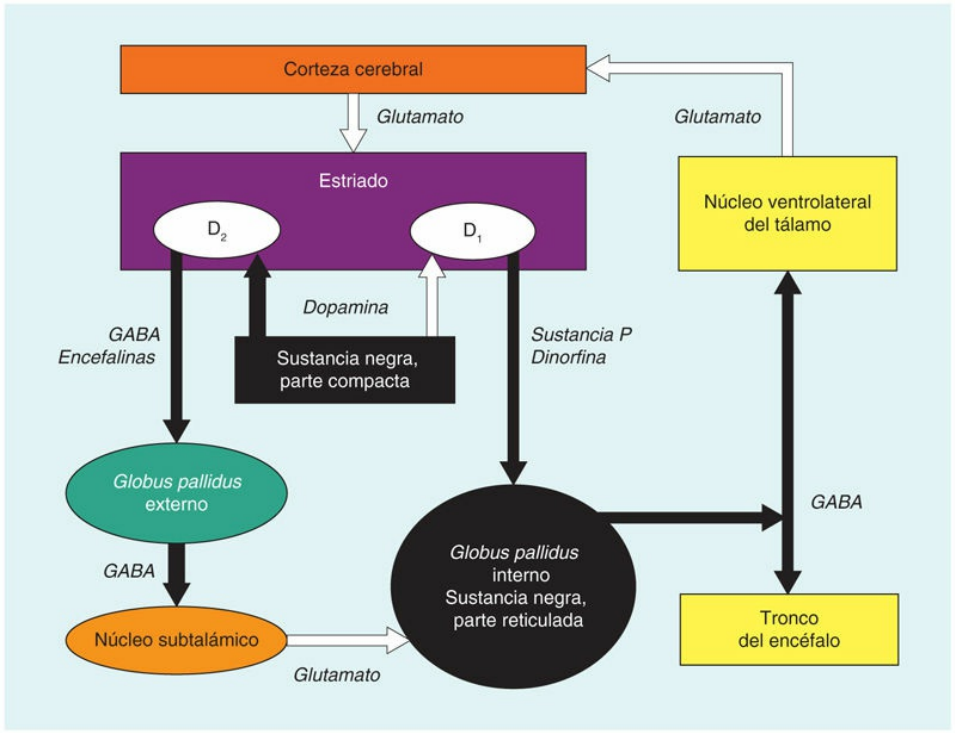


FIGURA 77-3 «Circuito motor» normal. Las flechas blancas corresponden a vías estimulantes, y las negras, a vías inhibidoras. El grosor de las flechas corresponde a la intensidad de los estímulos.

Además del circuito mencionado, debemos indicar que la parte compacta de la sustancia negra, productora de dopamina, modula la actividad del sistema estriado, estimulando la «vía directa» a través de los receptores D_1 e inhibiendo a la vía indirecta a través de los receptores D_2. Finalmente, tiene interés indicar que las interneuronas del sistema estriado son ricas en acetilcolina.

Desde un punto de vista global, la función de los núcleos de la base es el control de los movimientos y del tono muscular. En lo que respecta al control de los movimientos, sus funciones son: *a)* preparan y mantienen el soporte tónico y postural básico; *b)* garantizan el curso normal de los movimientos voluntarios, y *c)* participan en la programación y la ejecución de los automáticos aprendidos (p. ej., tocar el piano o escribir a máquina) y de los asociados involuntarios. En lo que respecta al tono, el normal funcionamiento de este sistema permite un tono adecuado para la función muscular.

Es importante insistir en que, a diferencia de lo que es la norma en otras regiones del sistema nervioso, es difícil adscribir con seguridad a cada núcleo una función concreta, lo cual nada tiene de particular en vista de lo intrincado de las vías y los circuitos, lo que significa que actúan íntimamente conjuntados entre sí y con otras estructuras nerviosas.

Exploración

En general, los datos necesarios para la evaluación de los ganglios basales son *clínicos.* Para ello, es preciso observar la actitud del paciente tanto en reposo como durante la realización de movimientos habituales (p. ej., andar, hablar, escribir, vestirse). En la observación es necesario comprobar actitudes anormales, movimientos involuntarios y alteraciones de la marcha. Además, es útil explorar el tono muscular (v. cap. 72) porque en algunos síndromes aparecen modificaciones.

Algunos *exámenes complementarios,* como la resonancia magnética (RM) o técnicas funcionales, por ejemplo, el DaTSCAN con ioflupano *(^{123}**I**-N-w-**flu**oropropyl-2β-carbomethoxy-3β-[4-iodophenyl]-tro**pane**),* pueden ayudar en la detección de lesiones en estas estructuras, permitiendo distinguir la enfermedad de Parkinson de otros síndromes parkinsonianos.

Síndromes

Los trastornos de la función de los núcleos de la base, como se desprende del repaso fisiológico previo, se van a manifestar mediante anomalías en los movimientos y en el tono muscular, tanto por defecto como por exceso. Incluiremos posteriormente el estudio de otras discinesias —alteraciones del control del movimiento— no relacionadas con la alteración de los ganglios basales.

Las alteraciones del control del movimiento, asociadas en algunos casos a alteraciones del tono, pueden ser clasificadas a partir de su expresión clínica en dos grupos (fig. 77-4).

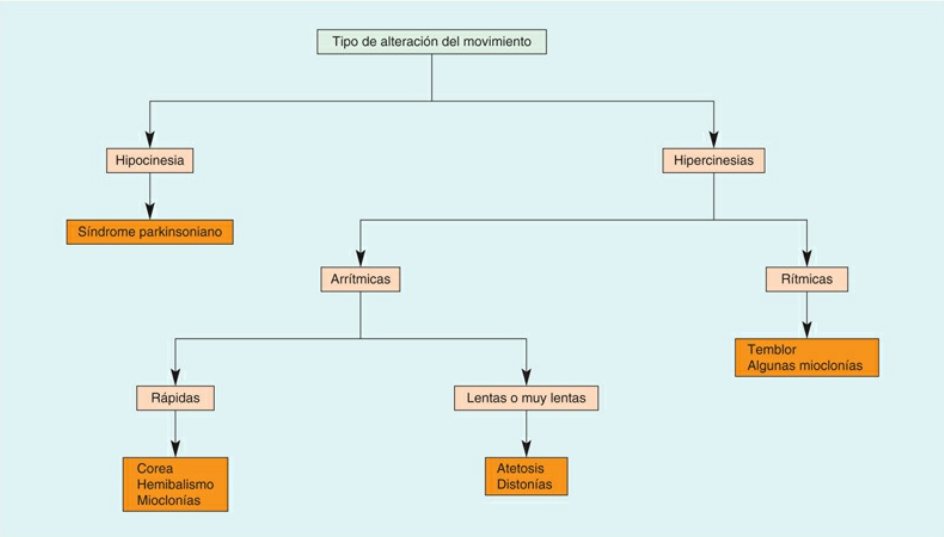


FIGURA 77-4 Clasificación de las principales discinesias.

Síndrome hipocinético-hipertónico (parkinsoniano)

El síndrome parkinsoniano se caracteriza por dos datos clínicos (la hipocinesia y la rigidez) y un sustrato fisiopatológico común: la hiperactividad del complejo Gpi/SNpr.

Mecanismos y causas

Las causas principales son la enfermedad de Parkinson, el empleo de fármacos que deplecionan al sistema nervioso de dopamina y otras alteraciones neurológicas menos frecuentes (p. ej., la parálisis supranuclear progresiva, la atrofia multisistémica o las lesiones vasculares).

En la *enfermedad de Parkinson*, el dato clave es la lesión de la parte compacta de la sustancia negra. Realmente, la enfermedad de Parkinson es un síndrome

en el que la vía final común es la destrucción de las neuronas productoras de dopamina no solo en la sustancia negra, sino también en otras estructuras del sistema nervioso central (fig. 77-5).

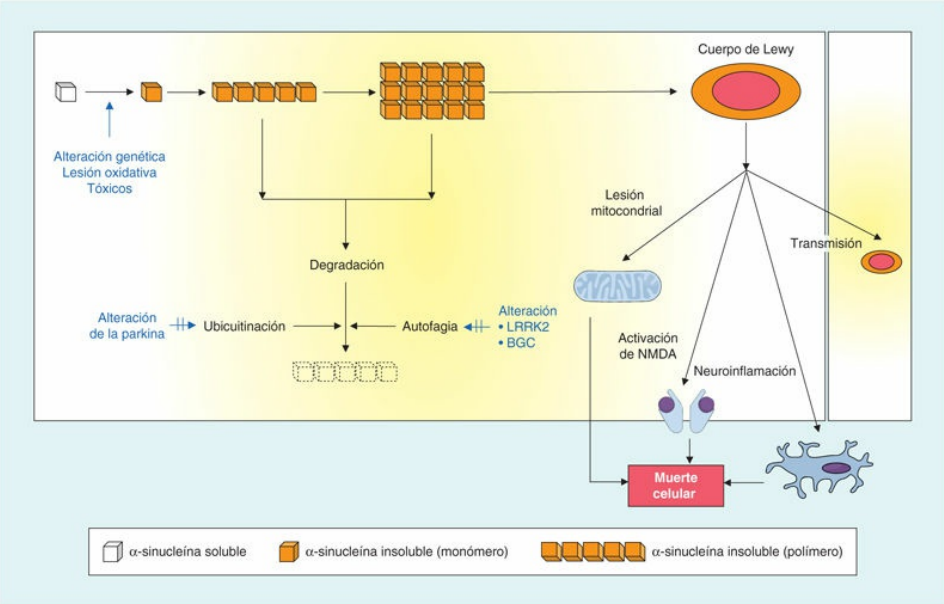


FIGURA 77-5 Patogenia general de la enfermedad de Parkinson. *BGC,* β-galactocerebrosidasa; *LRRK2,* cinasa de tipo 2 rica en repeticiones de leucina.

En algunos casos se han identificado *factores exógenos* agresores concretos (p. ej., tóxicos [como el MPTP, un derivado tóxico del fármaco meperidina o de pesticidas] o agentes infecciosos [como el virus de la gripe]) o «protectores» (tabaco, alcohol). También se han identificado *alteraciones genéticas* específicas (como alteraciones de la α-sinucleína, la parkina, la cinasa de tipo 2 rica en repeticiones de leucina [LRRK2] o la β-galactocerebrosidasa [BGC]). No obstante, en la mayoría de los pacientes, los mecanismos patogénicos incluyen la combinación variable de la edad, la susceptibilidad genética y la exposición ambiental.

El elemento patológico básico es la presencia de cuerpos de Lewy, que corresponden a α-sinucleína insoluble. Así, las alteraciones genéticas de esta proteína serían responsables directas de la formación, mientras que otros procesos llevarían a la generación de proteínas insolubles (estrés oxidativo) o a un fallo de degradación a través de la ubicuitinación proteica (p. ej., en alteraciones de la parkina) o de la autofagia (p. ej., en alteraciones de LRRK2 o BGC). Una prueba indirecta del papel del estrés oxidativo es el papel protector de los niveles de ácido úrico que tienen acción antioxidante.

La acumulación de cuerpos de Lewy lleva a la muerte celular por varios mecanismos: *a)* una *alteración mitocondrial* (alteración del complejo enzimático I, que disminuye el aporte energético); *b)* la *excitotoxicidad* (debido a la activación persistente de receptores N-metil-D-aspartato [NMDA], que

incrementa los valores de calcio intracelular y, por lo tanto, facilita la muerte celular); *c) factores inflamatorios* (detección de activación de la microglía y presencia de citocinas), y *d)* el *transporte a otras neuronas* (en un modelo de transmisión de tipo priones).

Mediante estudios histopatológicos se han descrito varios estadios (Braak) (v. fig. e77-1) que comenzarían por el sistema autonómico periférico y los bulbos olfatorios, la afectación del tronco del encéfalo (progresando de bulbo raquídeo hacia mesencéfalo), las áreas corticales (amígdala, núcleo de Meynert, hipocampo) y, finalmente, las zonas neocorticales.

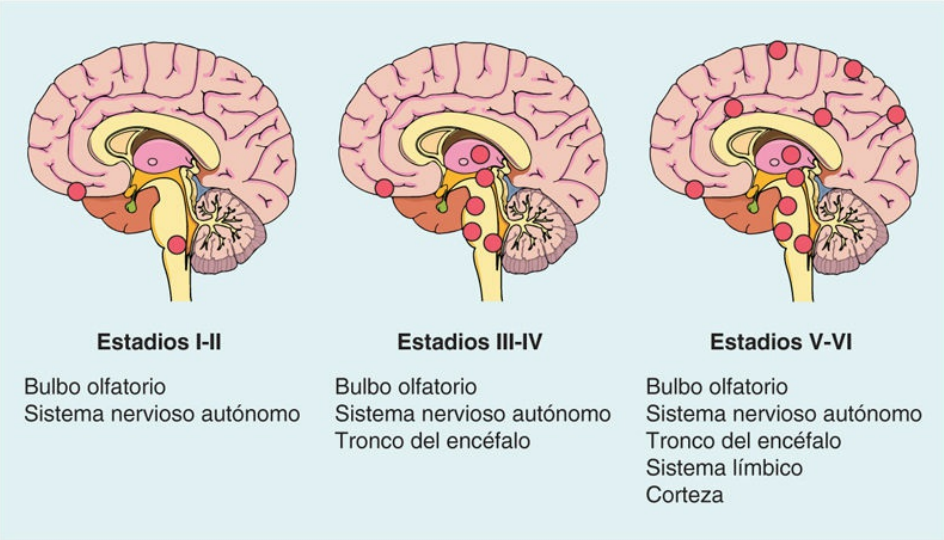


FIGURA E77-1 Estadios de Braak.

Consecuencias

Generalmente, en el síndrome parkinsoniano existe un predominio en la emisión de impulsos inhibidores por el complejo Gpi/SNpr hacia la corteza cerebral y hacia el tronco del encéfalo y la médula espinal. Las consecuencias clínicas principales son, por lo tanto, la hipocinesia y la hipertonía, cuyas manifestaciones serán indicadas en el apartado siguiente.

Las formas más frecuentes del parkinsonismo (enfermedad de Parkinson y parkinsonismos farmacológicos) permiten dar una explicación fisiopatológica a las alteraciones encontradas (fig. 77-6). Así, la depleción de dopamina en la sustancia negra (parte compacta) ocasiona una alteración de la función del sistema estriado. En concreto, disminuye la inhibición de la vía directa y estimula, a través de la vía indirecta, la vía eferente inhibidora global. De esta forma, la disfunción talamocortical sería la responsable de la hipocinesia debida al funcionamiento anormal de los núcleos de la base como controladores de la actividad motora —control que se ha comparado con el que ejerce un «piloto automático» sobre un vehículo— y la hiperactividad de los núcleos de la formación reticular desencadenaría la rigidez a través de sus

conexiones con la médula.

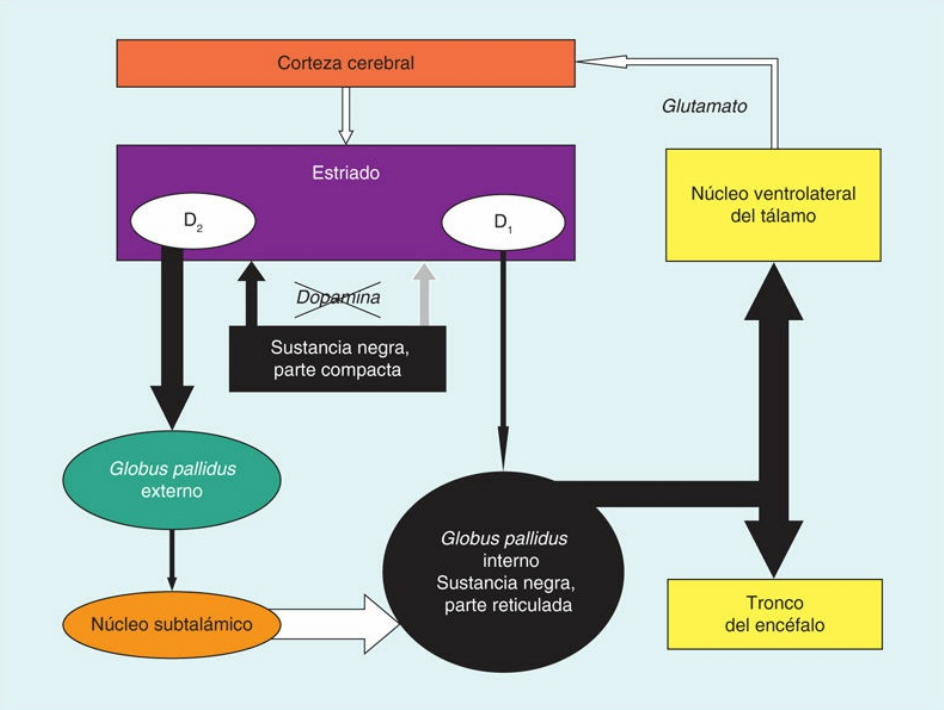


FIGURA 77-6 «Circuito motor» en el síndrome parkinsoniano. Las flechas blancas corresponden a vías estimulantes, y las negras, a vías inhibidoras. El grosor de las flechas corresponde a la intensidad de los estímulos. Compárese este esquema con el de la figura 77-3.

El temblor característico de la enfermedad de Parkinson se explica por «oscilaciones» de circuitos corteza-tálamo- ganglios basales, aunque no es un aspecto totalmente aclarado.

El empleo de fármacos en el tratamiento del temblor ha permitido observar que otros mediadores, además de la dopamina, como el exceso de acetilcolina o la deficiencia de serotonina, desempeñan un papel importante en su aparición.

Otras manifestaciones propias de la enfermedad de Parkinson y ausentes en otras formas de parkinsonismo, que indicaremos a continuación, dependen de la alteración de otros sistemas dopaminérgicos, conectados con los ganglios basales.

Manifestaciones

Los tres datos característicos de la enfermedad de Parkinson son la hipocinesia, la rigidez y el temblor. Es importante indicar que todos ellos, sobre todo al inicio de la enfermedad, presentan un carácter asimétrico, empeoran con la ansiedad y con la actividad motora contralateral.

La *hipocinesia* consiste en una alteración de los diversos tipos de movimiento. Así, los movimientos voluntarios tardan en comenzar y son lentos e insuficientes (intento de «economizar» los movimientos). Además, los movimientos automáticos y asociados (p. ej., la mímica, el balanceo de los brazos al marchar) están abolidos.

La *rigidez* parkinsoniana consiste en un aumento del tono muscular, con las características ya descritas previamente: la resistencia «cérea» y el fenómeno de la «rueda dentada» (v. cap. 72).

El *temblor* es de reposo, con una frecuencia de 4-6 Hz, y se localiza de forma característica en la zona distal de los miembros superiores. Sus características se describen gráficamente como si el paciente estuviera contando monedas o haciendo píldoras.

Estos trastornos básicos imprimen características inconfundibles a la actitud del paciente, a su facies y al desarrollo de actividades motoras habituales, tales como la marcha, el lenguaje y la escritura.

La *actitud del paciente* es muy típica (fig. 77-7), con la cabeza y el tronco inclinados hacia delante, los codos flexionados, los antebrazos en pronación y las manos y los dedos ligeramente en flexión. También es habitual que el paciente mantenga las manos entrelazadas para controlar el temblor. La *facies* es totalmente inexpresiva, fija e impasible («máscara facial»). La *marcha* del paciente parkinsoniano («festinante» o «propulsiva») ya ha sido descrita en el capítulo 76. El *lenguaje oral* es débil y monótono, y la *escritura* es torpe, en la que el tamaño de las letras va disminuyendo a medida que se avanza en la línea (micrografía).

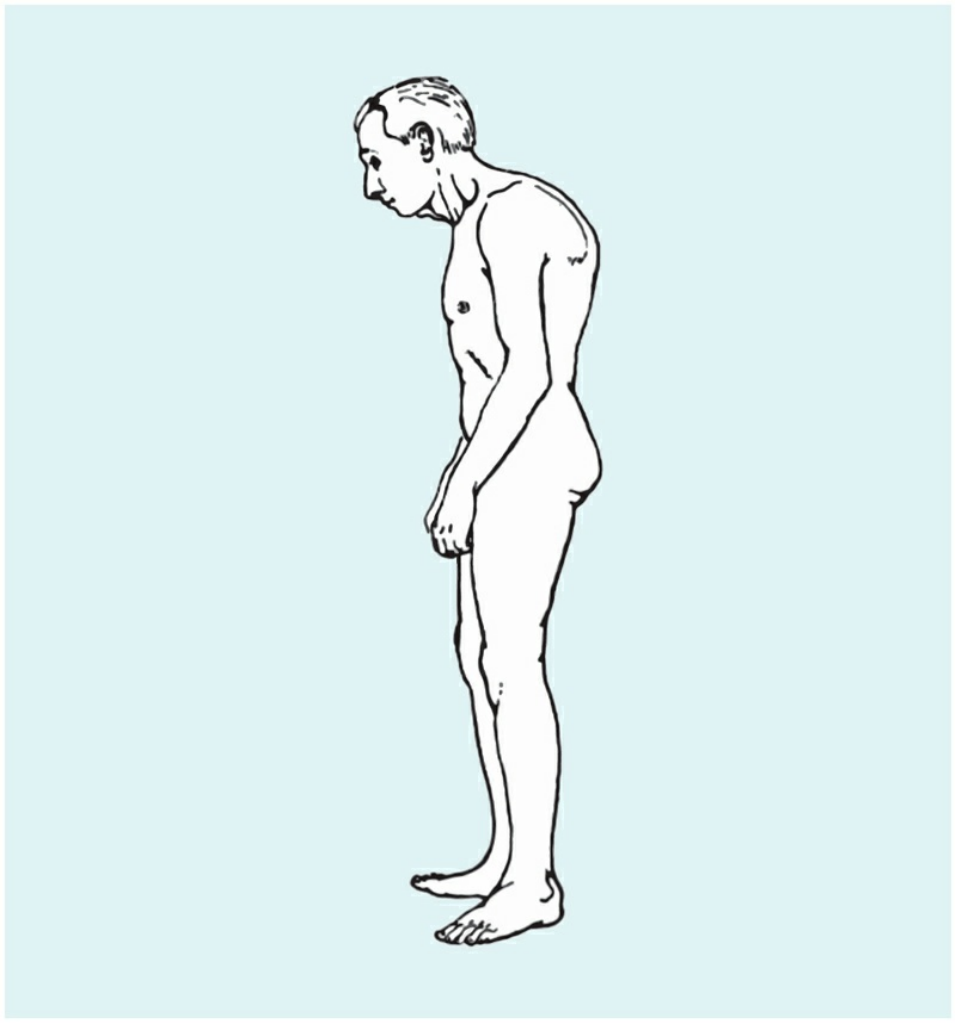


FIGURA 77-7 Actitud de los pacientes con síndrome de Parkinson.

En la enfermedad de Parkinson existen otras manifestaciones, no relacionadas directamente con la disminución de dopamina en la parte compacta de la sustancia negra, sino con la depleción de este neurotransmisor en otras estructuras del sistema nervioso central. Las más características son las alucinaciones olfatorias, el insomnio y las tres «d»: *d*epresión, *d*emencia y *d*isfunción autonómica (p. ej., sialorrea, hipersecreción sebácea, hipotensión ortostática).

Síndromes hipercinéticos

Las hipercinesias son movimientos involuntarios que, en general, empeoran con la ansiedad y con la tensión emocional (lo que se explica por la conexión que existe entre el sistema límbico y los ganglios basales). Por el contrario, estos fenómenos desaparecen mientras el paciente duerme porque durante el sueño están inhibidas las motoneuronas de las astas anteriores de la médula (la distonía es una excepción de esta afirmación). En los siguientes apartados estudiaremos las discinesias más características.

Corea y hemibalismo (síndromes hipercinéticos-hipotónicos)

Realmente, la corea y el hemibalismo representan la misma categoría fisiopatológica de hipercinesias, aunque sus manifestaciones clínicas y la localización de las lesiones son diferentes.

Mecanismos y causas

En el caso de la corea, la lesión afecta a las proyecciones desde el estriado hasta el *globus pallidus* externo (fig. 77-8). Las causas más características de corea son la degeneración heredofamiliar (enfermedad de Huntington), la inflamación en relación con la fiebre reumática (corea de Sydenham) y el uso de algunos fármacos.

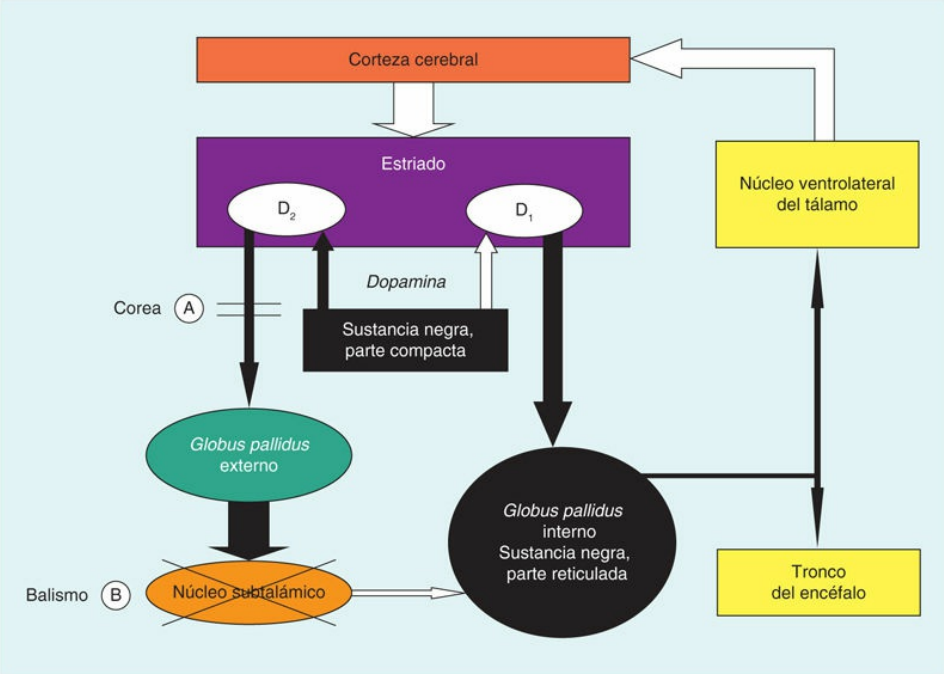


FIGURA 77-8 «Circuito motor» en la corea y el balismo. Las flechas blancas corresponden a vías estimulantes, y las negras, a vías inhibidoras. El grosor de las flechas corresponde a la intensidad de los estímulos. Compárese este esquema con el de la figura 77-3.

El balismo deriva de la afectación de los núcleos subtalámicos. Su causa más frecuente es vascular y, por lo tanto, la afectación suele ser unilateral (hemibalismo).

Consecuencias

En ambos casos, corea y hemibalismo, la consecuencia final es la disminución de la activación del complejo Gpi/SNpr por la vía indirecta (v. fig. 77-8). En las coreas, la disminución de los impulsos inhibidores procedentes del *globus pallidus* externo hace que la actividad del núcleo subtalámico sea extremadamente inhibidora sobre el complejo efector, mientras que en el

hemibalismo la lesión del núcleo subtalámico es primaria. Como consecuencia, disminuyen los impulsos inhibidores de los ganglios basales sobre la corteza, el tronco del encéfalo y la médula. Además, los estímulos excitadores de la corteza sobre el estriado incrementan todavía más la inhibición del complejo Gpi/SNpr a través de la vía directa.

Manifestaciones

En la *corea,* los movimientos anormales son arrítmicos, rápidos, predominan en la región distal de las extremidades y en la cara (protrusión de lengua, comisura bucal, gesticulación facial). Este tipo de movimientos ha recibido la denominación clásica de «baile de San Vito». En el *hemibalismo,* los movimientos son aún más rápidos y predominan en la raíz de las extremidades contralaterales a la lesión, por lo que la amplitud de movimiento es similar a la necesaria para lanzar un objeto a distancia.

Además de la alteración del movimiento, la exploración muscular de estos enfermos permite demostrar la presencia de hipotonía.

Atetosis

Mecanismos y causas

En general, corresponde a problemas obstétricos o perinatales (hipoxia encefálica perinatal y traumatismos del parto). La localización de las lesiones es muy variable; en general, las formas bilaterales corresponden a lesiones del sistema estriado, y las unilaterales, a afectación hemisférica.

Manifestaciones

La atetosis cursa con movimientos involuntarios, lentos y arrítmicos, localizados sobre todo en la región distal de las extremidades superiores, aunque también puede afectar a las extremidades inferiores y al territorio cefálico. Estos movimientos tienen un carácter reptante y tentacular, oscilando de una a otra posición extrema (p. ej., de flexión a extensión y al revés).

Debido a su expresión, la atetosis ocupa una posición intermedia entre la corea (más rápida) y las distonías (más lentas).

Distonías

Las distonías consisten en contracciones musculares sostenidas e involuntarias que afectan simultáneamente a las musculaturas agonista y antagonista, forzando a diferentes porciones corporales a adoptar posiciones extrañas.

Existen múltiples clasificaciones de las distonías, atendiendo a diferentes criterios: topográfico (v. tabla e77-1), edad de inicio o presencia de alteraciones genéticas.

Tabla e77-1

Clasificación topográfica de las distonías

Tipo	Localización
Focal	Región única
Segmentaria	Dos o más regiones adyacentes
Multifocal	Dos o más regiones *no* adyacentes
Generalizada	Extremidades inferiores/tronco y otra región

Mecanismos y causas

Las lesiones responsables de las distonías no son bien conocidas, aunque en algunas formas focales se han detectado lesiones en el putamen y el *globus pallidus* interno.

En las formas genéticas se han detectado alteraciones de múltiples proteínas como torsina A o sarcoglucanos.

Manifestaciones

Las distonías son las discinesias en las que los movimientos son más lentos o en las que se altera predominantemente la postura, más que el movimiento.

Las *distonías focales* son muy variadas; las formas más frecuentes son las siguientes:

- **Blefaroespasmo.** Se caracteriza por el cierre involuntario y forzado de los párpados, a menudo desencadenado por la exposición a luz intensa o en entornos complejos.
- **Distonía oromandibular.** Consiste en contracciones involuntarias de la musculatura cefálica (masticatorios, linguales y peribucales), cuyas consecuencias son protrusión de la lengua, hociqueo, apertura y cierre de la boca o retracción labial.

La combinación de distonía oromandibular y blefaroespasmo recibe la denominación de síndrome de Meige.

- **Tortícolis espasmódico.** Habitualmente ocasiona lateralización del cuello y, de forma menos frecuente, posturas en flexión o en extensión. Un dato característico de esta distonía es la posibilidad de eliminar temporalmente el espasmo mediante un «gesto conjurado» (p. ej., el simple contacto con un dedo).
- **Calambres profesionales.** Son ejemplos representativos los de los escribientes, los pianistas o los barberos, que surgen al tratar de realizar esa actividad profesional específica.

La *distonía generalizada (distonía muscular deformante)* es un cuadro grave que asocia los fenómenos locales anteriores, así como posturas anormales de otros grupos musculares que impiden la marcha y los gestos de la vida cotidiana. La contracción muscular mantenida lleva a la hipertrofia.

Temblor

El temblor es el tipo de alteración del movimiento más común y consiste en oscilaciones involuntarias y rítmicas (contracción alternante de músculos agonistas y músculos antagonistas) de una región corporal alrededor de un punto o plano.

Los diferentes tipos de temblores pueden clasificarse atendiendo a dos criterios: sus manifestaciones clínicas y el mecanismo de producción.

Según su *manifestación clínica,* los temblores se dividen en tres tipos principales (tabla 77-1): temblor de reposo, temblor de actitud o posición y temblor de acción. El *temblor de reposo* es característico de la enfermedad de Parkinson (v. anteriormente). El *temblor de actitud* o posicional aparece cuando se indica al paciente que mantenga los brazos extendidos hacia delante. Existen dos variedades principales: el *temblor fisiológico exagerado* y el *temblor esencial.* La forma fisiológica exagerada es de mayor frecuencia y más arrítmica que el temblor esencial. Entre los factores que incrementan el temblor fisiológico están la ansiedad, el ejercicio y algunas endocrinopatías (p. ej., hipertiroidismo o feocromocitoma). El temblor esencial presenta como dato característico que mejora al ingerir cantidades moderadas de alcohol. El *temblor de acción* aparece en las lesiones cerebelosas (v. cap. 76).

Tabla 77-1

Tipos de temblor

		Actitud		
	Reposo	Fisiológico exagerado	Esencial	Acción
Frecuencia	4-6 Hz	10-12 Hz	4-6 Hz	3-4 Hz
Causas típicas	Enfermedad de Parkinson	Ansiedad	Genética	Lesión cerebelosa
		Ejercicio		
		Hipertiroidismo		
		Feocromocitoma		
Mecanismos	Circuitos oscilantes corteza-ganglios basales	Oscilaciones mecánicasReflejos clónicos	Circuitos troncoencefálicos	Alteración de asas de retroalimentación

Existen cuatro *mecanismos de producción* de las oscilaciones responsables de temblor: *a)* alteraciones mecánicas; *b)* basados en reflejos; *c)* presencia de circuitos que actúan como marcapasos en el sistema nervioso central, y *d)*

alteración de asas de retroalimentación. En el temblor fisiológico los principales mecanismos son mecánicos y basados en reflejos. Por otro lado, el temblor esencial parece desencadenado por la activación de circuitos olivocerebelosos. El temblor de reposo de la enfermedad de Parkinson, como ha sido indicado previamente, depende de oscilaciones de circuitos que involucran a los ganglios basales. Finalmente, el temblor cerebeloso depende de la alteración de asas de retroalimentación.

Mioclonías

Las mioclonías son las discinesias más rápidas. Consisten en contracciones bruscas, breves e involuntarias que afectan a fibras musculares, a músculos aislados o a grupos musculares. Habitualmente son arrítmicas, con excepción de las del velo del paladar.

Mecanismos y causas

Las causas de mioclonías son muy numerosas y corresponden tanto a alteraciones estructurales del sistema nervioso (degenerativas, infecciosas, vasculares) como a trastornos metabólicos (p. ej., insuficiencia hepatocelular, hipercapnia o uremia).

El hipo o las mioclonías al inicio del sueño son formas fisiológicas de mioclonía. Por otro lado, las mioclonías del velo del paladar (atípicas, tanto por su carácter rítmico como por su mantenimiento durante el sueño) corresponden a una lesión del triángulo de Guillain-Mollaret (v. cap. 76).

Consecuencias y manifestaciones

Desde un punto de vista académico, podemos distinguir dos tipos de mioclonías: positivas y negativas. Las *formas positivas* indican la descarga espontánea de neuronas hiperexcitables por fallo del control normal en cualquier región del sistema nervioso central relacionada con la motilidad. De hecho, algunas formas de mioclonías son auténticas crisis epilépticas (v. cap. 78).

Es posible que intervenga en su génesis una deficiencia del neurotransmisor inhibidor serotonina, ya que ocasionalmente desaparecen tras administrar sus precursores.

Las *formas negativas* consisten en episodios muy breves de relajación muscular. El ejemplo más característico es la asterixis, o *flapping tremor*, que es el fallo intermitente en el mantenimiento de una postura, la de las manos extendidas. La asterixis es un dato que aparece en alteraciones metabólicas (p. ej., insuficiencia hepatocelular o hipercapnia).

Otras discinesias

Se incluyen en este apartado los tics, la acatisia, el síndrome de las «piernas inquietas» y las discinesias tardías en el tratamiento con fármacos antidopaminérgicos.

Los *tics* son movimientos involuntarios, arrítmicos, rápidos y repetitivos que parecen gestos expresivos o respuestas reflejas (p. ej., carraspeo, parpadeo, guiño de los ojos o desviaciones de la boca). Su característica peculiar es la necesidad imperiosa de realizarlos y el alivio momentáneo que producen cuando antes se ha intentado reprimirlos. En general, son intrascendentes y «adornan» la personalidad del individuo. En otras ocasiones, indican lesiones neurológicas o, como en el síndrome de Gilles de la Tourette, son de tal intensidad, frecuencia y variedad que impiden llevar una vida normal.

La tríada característica del síndrome de Gilles de la Tourette, de inicio en la infancia o la adolescencia, incluye tics complejos (gruñidos, ruidos glóticos), ecolalia y coprolalia (interjecciones de carácter soez).

La *acatisia* consiste en una necesidad imperiosa de moverse, cambiar de postura o mover los pies mientras se encuentra en bipedestación, que produce alivio si se satisface. Con frecuencia es una complicación de la medicación antipsicótica con agentes que bloquean los receptores de la dopamina, probablemente, en el sistema límbico.

El *síndrome de las «piernas inquietas»* (enfermedad de Willis- Ekbom) incluye sensaciones desagradables en las piernas y un impulso incontrolable de moverse y andar cuando se está descansando. Estas manifestaciones suelen aparecer al acostarse y ceden con el movimiento (a diferencia de la acatisia). Entre los factores etiopatogénicos se han señalado alteraciones en el transporte del hierro al sistema nervioso central y una deficiencia de dopamina.

Las *discinesias tardías* son movimientos involuntarios de la lengua, los labios y la cara, asociados de modo eventual a otros coreoatetósicos de las extremidades y del tronco. Son también consecuencia de tratamientos prolongados con antidopaminérgicos que, paradójicamente, inducen una hipersensibilidad al neurotransmisor (hipersensibilidad por desnervación química). En cierto modo son una forma experimental de corea y, efectivamente, los movimientos anormales son semejantes a los de la corea de Huntington.

Autoevaluación

Preguntas

1. Desde un punto de vista funcional, el núcleo caudado y el putamen:
   a) Reciben el nombre de sistema estriado

b) Reciben aferencias de áreas corticales
c) Se proyectan en el *globus pallidus* externo
d) Todas las anteriores son ciertas
e) Ninguna de las anteriores

2. La conexión entre el núcleo subtalámico y el complejo efector Gpi/SNpr está mediada por:
a) Dopamina
b) GABA
c) Glutamato
d) Serotonina
e) Ninguno de los anteriores

3. ¿Cuál es la vía final común que lleva al síndrome parkinsoniano?
a) La hiperactividad del sistema Gpi/SNpr
b) La hipoactividad del sistema Gpi/SNpr
c) La hiperactividad del sistema corticoestriado
d) La hipoactividad del sistema corticoestriado
e) Ninguna de las anteriores

4. En estudios histopatológicos de pacientes con enfermedad de Parkinson, las lesiones más precoces se localizan en:
a) Sustancia negra
b) Corteza
c) *Locus coeruleus*
d) Bulbo olfatorio
e) Núcleo subtalámico

5. La proteína que se acumula de forma anormal y que da lugar a los cuerpos de Lewy es:
a) Frataxina
b) Torsina
c) α-sinucleína
d) Papaverina
e) Ninguna de las anteriores

6. El blefaroespasmo es una forma particular de:
a) Corea
b) Atetosis
c) Distonía
d) Tics
e) Ninguno de los anteriores

7. El temblor esencial habitualmente se manifiesta:
a) En reposo
b) En el mantenimiento de una posición o actitud
c) Durante la acción
d) Durante el sueño
e) Ninguna de las anteriores afirmaciones es correcta

8. ¿Cuál de los siguientes tipos de temblor tiene una mayor frecuencia, medida en hertzios?

a) Parkinsoniano
b) Esencial
c) Fisiológico aumentado
d) Cerebeloso
e) La frecuencia es la misma en todas las formas de temblor

9. ¿Cuál de los siguientes tipos de mioclonías se mantiene durante el sueño?
a) Encefalopatía hepática
b) Hipercapnia
c) Uremia
d) Cerebelosas
e) Hipo

10. En el síndrome de Gilles de la Tourette, no es frecuente:
a) Inicio en la infancia o la adolescencia
b) Acatisia
c) Ecolalia
d) Coprolalia
e) Tics

Respuestas

1. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: desde un punto de vista funcional, el núcleo caudado y el putamen constituyen una unidad, que recibe la denominación de «estriado». Las áreas corticales motoras y somatosensoriales envían axones excitadores (glutaminérgicos) al estriado. Las conexiones del estriado con el conjunto *globus pallidus* interno/parte reticulada de la sustancia negra (Gpi/SNpr) son de dos tipos: directas e indirectas.

2. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: las neuronas del sistema estriado que dan origen a la vía indirecta son ricas en receptores dopaminérgicos D_2 y ejercen una acción inhibidora sobre el Gpe mediante ácido γ-aminobutírico (GABA) y encefalinas. La conexión Gpe-núcleo subtalámico también es inhibidora a través de la liberación de GABA. Finalmente, la conexión subtálamo-complejo Gpi/SNpr es excitadora y el glutamato es el neurotransmisor implicado.

3. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: el síndrome parkinsoniano se caracteriza por dos

datos clínicos (la hipocinesia y la rigidez) y un sustrato fisiopatológico común: la hiperactividad del complejo Gpi/SNpr.

4. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: mediante estudios histopatológicos se han descrito varios estadios (Braak) que comenzarían por el sistema autonómico periférico y los bulbos olfatorios, la afectación del tronco del encéfalo (progresando de bulbo raquídeo hacia mesencéfalo), las áreas corticales (amígdala, núcleo de Meynert, hipocampo) y, finalmente, las zonas neocorticales.

5. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: el elemento patológico básico es la presencia de cuerpos de Lewy, que corresponden a α-sinucleína insoluble. Así, las alteraciones genéticas de esta proteína serían responsables directas de la formación, mientras que otros procesos llevarían a la generación de proteínas insolubles (estrés oxidativo) o a un fallo de degradación a través de la ubicuitinación proteica (p. ej., en alteraciones de la parkina) o de la autofagia (p. ej., en alteraciones de LRRK2 o BGC). Una prueba indirecta del papel del estrés oxidativo es el papel protector de los niveles de ácido úrico que tienen acción antioxidante.

6. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: las distonías consisten en contracciones musculares sostenidas e involuntarias que afectan simultáneamente a la musculatura agonista y la antagonista, forzando a diferentes porciones corporales a adoptar posiciones extrañas. Pueden ser generalizadas o focales, como el blefaroespasmo (cierre involuntario y forzado de los párpados, a menudo desencadenado por la exposición a luz intensa o en entornos complejos).

7. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: según su manifestación clínica, los temblores se dividen en tres tipos principales: temblor de reposo, temblor de actitud o posición y temblor de acción. El temblor de actitud o posicional aparece cuando se indica al paciente que mantenga los brazos extendidos hacia delante. Existen dos variedades principales: el temblor fisiológico exagerado y el temblor esencial.

8. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: la frecuencia del temblor fisiológico es la máxima (10-12 Hz), es intermedia en el parkinsoniano y esencial (4-6 Hz) y mínima (3-4 Hz) en el cerebeloso.

9. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: las causas de mioclonías son muy numerosas y corresponden tanto a alteraciones estructurales del sistema nervioso (degenerativas, infecciosas, vasculares) como a trastornos metabólicos (p. ej., insuficiencia hepatocelular, hipercapnia o uremia). El hipo o las mioclonías al inicio del sueño son una forma fisiológica de mioclonía. Por otro lado, las mioclonías del velo del paladar (atípicas, tanto por su carácter rítmico como por su mantenimiento durante el sueño) corresponden a una lesión del triángulo de Guillain-Mollaret.

10. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: la tríada característica del síndrome de Gilles de la Tourette, de inicio en la infancia o la adolescencia, incluye tics complejos (gruñidos, ruidos glóticos), ecolalia y coprolalia (interjecciones de carácter soez).

CAPÍTULO 78

Fisiopatología de la conciencia. Síndrome epiléptico

En este capítulo nos ocuparemos de las alteraciones de la conciencia, tanto cuantitativas («nivel») como cualitativas («contenido»). Como señalaremos más adelante, fisiológicamente disminuye el nivel de conciencia durante el sueño y, por ello, dedicaremos un apartado especial a sus alteraciones. Dentro de las alteraciones patológicas del nivel de conciencia, nos centraremos en el coma, remitiendo al lector al capítulo 32 para el estudio del síncope, una alteración transitoria de esta función del sistema nervioso central. En lo que respecta a las alteraciones cualitativas, consideraremos brevemente las formas transitorias (*delirium* y estado confusional agudo) y las formas permanentes (demencia). Por último, incluiremos en este capítulo la fisiopatología general del síndrome epiléptico, ya que algunas de sus formas también cursan con alteración de la conciencia.

Fisiopatología de la conciencia

Recuerdo anatómico y fisiológico

En el ser humano, como sucede a lo largo de la escala animal, existe un ritmo circadiano entre el sueño y la vigilia (fig. 78-1). Este ritmo se distribuye aproximadamente en dos tercios para el estado de vigilia y un tercio para el sueño, aunque oscila de forma notable con la edad (pues se invierte en el niño recién nacido y disminuye en edades avanzadas). La principal estructura involucrada en el mantenimiento del ritmo circadiano es el núcleo supraquiasmático del hipotálamo, sobre el que pueden influir diversos factores, como la luz o la acción de la melatonina.

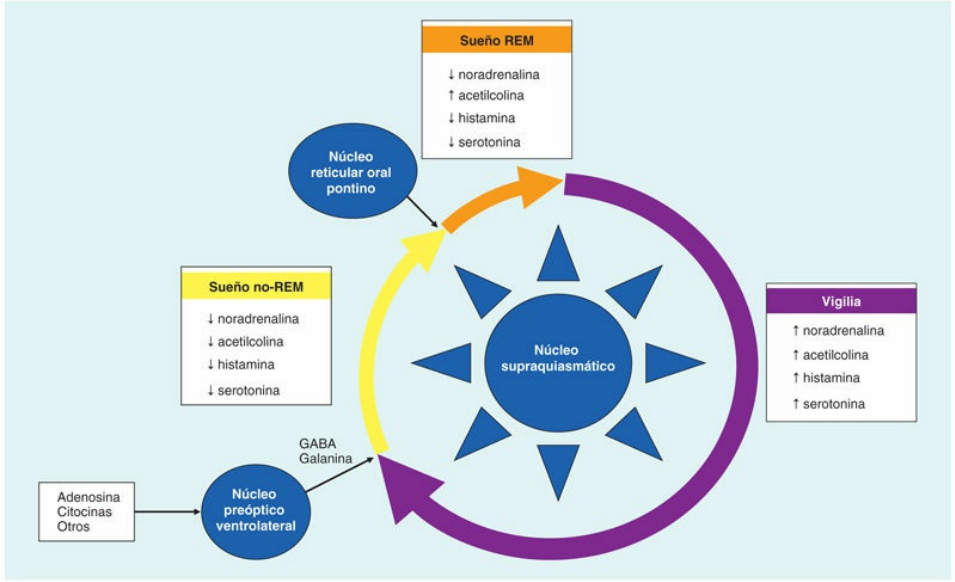


FIGURA 78-1 Ciclo sueño-vigilia.

El *estado de vigilia* o alerta es el responsable del «nivel de conciencia», que se define de forma simple como la capacidad para percatarse del mundo externo y de uno mismo. Este estado de vigilia es mantenido por dos elementos principales: la *corteza cerebral,* que participa en toda su extensión, y el *sistema reticular activador ascendente* (SRAA), integrado por la formación reticular de la región superior de la protuberancia y del mesencéfalo, su extensión al diencéfalo y al tálamo (núcleos no específicos) y la proyección talamocortical difusa. Este sistema recibe múltiples conexiones colaterales de las vías sensitivas, sensoriales (vista, oído), motoras directas y reguladoras de la motilidad (del cerebelo y los núcleos de la base). El SRAA actúa sobre la corteza activándola y, a su vez, la corteza, a través de las fibras corticorreticulares, estimula la formación reticular. Los neurotransmisores implicados en esta fase son la noradrenalina (procedente del *locus coeruleus*),

la acetilcolina (derivada del núcleo pedunculopontino), la serotonina (originada en los núcleos del rafe) y la histamina (procedente de los núcleos tuberomamilares). Además, otros neurotransmisores como el glutamato o la hipocretina/orexina (liberada por el hipotálamo posterior y lateral) promueven y mantienen la vigilia.

No se debe confundir el «nivel de conciencia» o estado de alerta, dependiente de los estímulos del sistema activador ascendente, con el «contenido de la conciencia», resultado de la actividad mental, que es una función exclusivamente cortical. En el contenido de la conciencia se incluyen las funciones superiores estudiadas en el capítulo 71.

El *sueño* es un estado de disminución del nivel de conciencia fisiológico, ya que es posible interrumpirlo mediante estímulos externos. Este proceso no es un período uniforme, sino que comprende dos fases diferentes (fig. 78-2): sueño REM (denominado de esta forma por la presencia de movimientos oculares rápidos, o *rapid eye movements*) y sueño no-REM. A su vez, en esta última fase se distinguen cuatro etapas diferentes (de I a IV, de más superficial a más profundo). Ambas formas de sueño se asocian en «ciclos» de unos 90 min que comienzan por las diversas etapas de la fase no-REM y finalizan con sueño REM. Un individuo adulto desarrolla cuatro o cinco ciclos no-REM/REM cada noche.

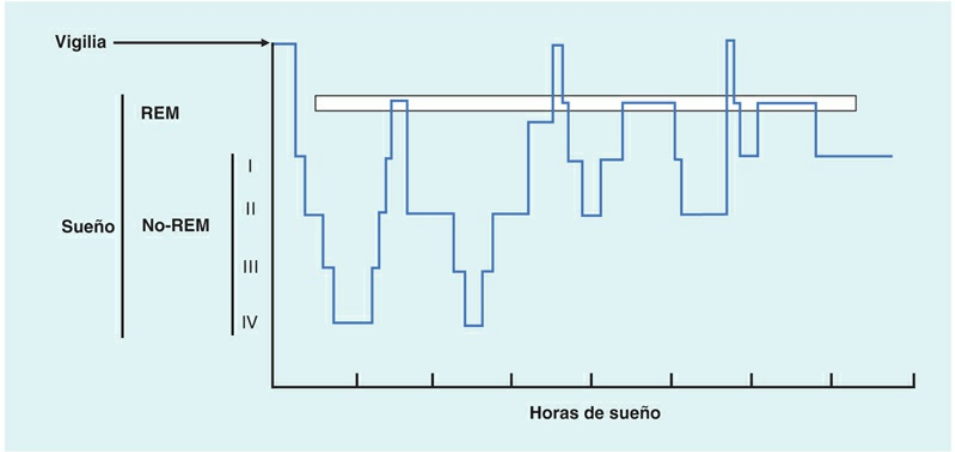


FIGURA 78-2 Esquema de un hipnograma.

El *sueño no-REM* ocupa aproximadamente el 80% del total y se denomina también sueño ortodoxo. En esta fase disminuye de manera progresiva el tono muscular, aunque sin anularse, y no existen movimientos oculares. Por otro lado, la presión arterial, la respiración y la frecuencia cardíaca son regulares, y se mantiene el control de la temperatura y se libera hormona del crecimiento (GH). Mediante estudios electroencefalográficos es posible distinguir cuatro etapas, que indicaremos más adelante. Asimismo, mediante estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) se ha observado que en esta fase se mantiene la actividad de las áreas corticales primarias y disminuye la de las áreas de asociación.

En el *sueño REM*, que ocupa el 20% restante, se produce una situación paradójica, ya que el individuo está profundamente dormido y con una abolición del tono muscular, pero con una actividad electroencefalográfica similar a la del estado de vigilia. En esta fase aparecen movimientos oculares rápidos, se altera la regularidad de la respiración, la frecuencia cardíaca y la presión arterial, aparece poiquilotermia y tienen lugar erecciones. Durante este período aparece la actividad onírica («sueños»), lo que se relaciona con la detección en estudios de PET del aumento en la actividad metabólica del sistema límbico.

No todos los ciclos no-REM/REM durante el sueño son similares, ya que al principio de la noche predominan las fases IV no-REM, mientras que en la parte final del sueño son más frecuentes las fases II no-REM y la duración del período REM (v. fig. 78-2).

La *transición entre la fase de vigilia y el sueño no-REM* está regulada principalmente por el núcleo preóptico ventrolateral del hipotálamo, sobre el que influyen varios mediadores químicos. Uno de los más importantes es la adenosina, que se acumula en el sistema nervioso dependiendo del tiempo de vigilia. Además, intervienen otras sustancias químicas como citocinas (interleucina 1 [IL-1] o factor de necrosis tumoral α [TNF-α]), lo que explicaría la somnolencia asociada a la inflamación, y otros neurotransmisores. La activación del núcleo preóptico ventrolateral da lugar a la liberación de neurotransmisores inhibidores (ácido γ-aminobutírico [GABA] o galanina) que inhiben los sistemas responsables de la vigilia.

La *transición del sueño no-REM al REM* parece estar controlada por el núcleo reticular oral del puente, que estimula la liberación de acetilcolina manteniendo la inhibición del resto de los sistemas. Las dos consecuencias de este hecho son la inhibición del tono motor y la activación de la actividad cortical.

En cuanto al significado del sueño, no hay dificultad para admitir que es una forma de vida reparadora para recuperarse de la vigilia y depurar sustancias depresoras (p. ej., adenosina). Igualmente, parece bien establecido el papel del sueño REM en la fijación de la memoria de entrenamiento.

Exploración

En el estudio de la fisiopatología de la conciencia —y en el síndrome epiléptico—, los dos tipos de pruebas más útiles son la exploración clínica y el electroencefalograma (EEG).

Exploración clínica

La exploración clínica del *nivel de conciencia* en el estado de vigilia es relativamente simple e incluye la evaluación de la capacidad de respuesta a estímulos verbales o dolorosos; estos últimos son de intensidad variable.

Tiene interés señalar en este contexto una escala simple (escala de Glasgow) que permite evaluar de forma simple el nivel de conciencia atendiendo a tres aspectos: apertura de los ojos, respuesta motora y respuesta verbal. Otra escala más reciente es la denominada FOUR *(full outline of unresponsiveness)* (v. tabla e78-1), que incluye los reflejos troncoencefálicos y excluye la respuesta verbal (imposible de evaluar en personas intubadas o afásicas). Los fenómenos asociados al sueño se obtienen por anamnesis del paciente o de su pareja (dificultad para el inicio o despertar precoz, somnolencia, ronquidos o pausas de apnea, otros fenómenos asociados). La exploración del *contenido de la conciencia* incluye la evaluación de funciones superiores ya indicada en el capítulo 71. Para ello, es útil el empleo de escalas simples (p. ej., Mini-Mental Test) para la evaluación de la demencia.

Tabla e78-1

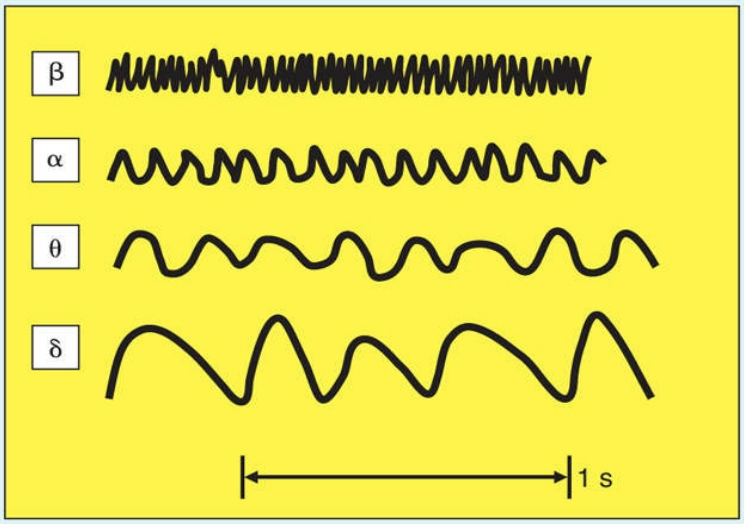
Escala FOUR *(full outline of unresponsiveness)*

Componente	Valoración
Respuesta ocular	4. Dirige la mirada horizontal o verticalmente, o parpadea dos veces cuando se le solicita 3. Abre los ojos espontáneamente, pero no dirige la mirada 2. Abre los ojos con estímulos sonoros intensos 1. Abre los ojos con estímulos nociceptivos 0. Ojos cerrados, no los abre con dolor
Respuesta motora	4. Eleva los pulgares, cierra el puño o hace el signo de la victoria cuando se le pide 3. Localiza el dolor (aplicando un estímulo supraorbitario o temporomandibular) 2. Respuesta flexora al dolor (incluye respuestas en decorticación y retirada) en extremidad superior 1. Respuesta extensora al dolor 0. No hay respuesta al dolor o estado mioclónico generalizado
Reflejos troncoencefálicos	4. Ambos reflejos corneales y fotomotores presentes 3. Reflejo fotomotor ausente unilateral 2. Reflejos corneales o fotomotores ausentes 1. Reflejos corneales y fotomotores ausentes 0. Reflejos corneales, fotomotores y tusígeno ausentes
Respiración	4. No intubado, respiración rítmica 3. No intubado, respiración de Cheyne-Stokes 2. No intubado, respiración irregular 1. Intubado, respira por encima de la frecuencia del respirador 0. Intubado, respira a la frecuencia del respirador o apnea

Electroencefalograma

El EEG es el registro de la actividad eléctrica cerebral mediante electrodos externos. Esta actividad eléctrica deriva principalmente de las conexiones dendríticas de las células piramidales de la corteza. Mediante el empleo de posiciones estandarizadas (de 16 a 20 electrodos, separados entre sí un 10-20% de la distancia anteroposterior o bilateral del cráneo; sistema 10-20), puede medirse la actividad eléctrica empleando un sistema «monopolar» o «bipolar» similar al utilizado en el electrocardiograma (ECG). La nomenclatura de los electrodos se indica en la figura e78-1.

El EEG se realiza en condiciones basales, tanto con los ojos cerrados como con los ojos abiertos, y empleando diversas técnicas de «activación» (p. ej., hiperventilación, estimulación luminosa intermitente, sueño o fármacos). En cada registro interesa evaluar la amplitud, la frecuencia y la morfología de las ondas. La amplitud varía entre 5 y 200 μV y la frecuencia oscila entre 0 y 20 Hz. Atendiendo a la frecuencia, se distinguen cuatro rangos principales: β (> 12 Hz), α (8-12 Hz), θ (4-8 Hz) y δ (0-4 Hz) (fig. 78-3A). En el individuo sano, en estado de vigilia, en reposo y con los ojos cerrados, se detecta un rango α en las regiones posteriores, pero con frecuencias en rango β en la zona anterior y frecuencias más bajas en la región temporal.



Patrones de frecuencia

A



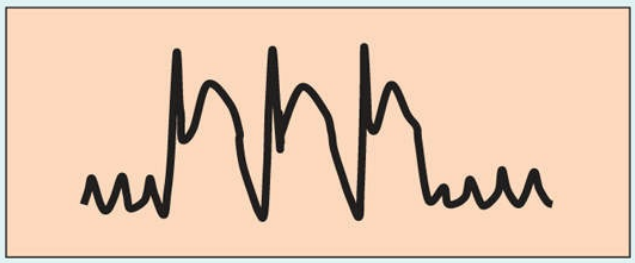
Ondas trifásicas

B



Complejos periódicos

C



Complejo punta-onda

D

FIGURA 78-3 Electroencefalogramas normal y patológico.

Durante el sueño se producen diferentes modificaciones en el EEG. Así, en la fase I del sueño no-REM, el ritmo α desaparece gradualmente aumentando la amplitud y disminuyendo la frecuencia de las ondas. También es característica de esta fase la presencia de ondas bifásicas en la zona posterior *(vertex transients).* Posteriormente, en la fase II, además de un ritmo de base similar al de la fase I, aparecen los denominados «husos del sueño» y los complejos K (registros breves, de alta amplitud en forma de onda) (v. fig. e78-2). En el sueño profundo (fases III y IV), el registro electroencefalográfico es cada vez de menor frecuencia y mayor amplitud (δ). En la fase REM, el EEG es similar al del estado de vigilia.

Habitualmente, el estudio del EEG durante el sueño se complementa con otros registros (ECG, electromiograma de la barbilla y de una extremidad, medida del flujo aéreo y saturación de oxígeno), lo que se denomina polisomnografía. Esta información es muy importante en la clasificación de las alteraciones del sueño.

El EEG es útil en dos situaciones fundamentales: *a)* en la detección de *anomalías difusas* del sistema nervioso central; algunos patrones característicos son: presencia generalizada de ondas de baja frecuencia (θ o δ), complejos trifásicos δ (en la insuficiencia hepática o renal) (fig. 78-3B), incremento en la actividad β (en intoxicaciones por sustancias sedantes) y complejos periódicos o PLED (en algunas infecciones) (fig. 78-3C), y *b)* en el estudio del *síndrome epiléptico,* cuyo patrón característico es la presencia de puntas *(spikes)* y ondas *(sharp)* (fig. 78-3D), con frecuencia y localización variables dependiendo del tipo de epilepsia. La combinación de una actividad lenta de base con actividad epileptógena es muy característica de las encefalopatías infecciosas.

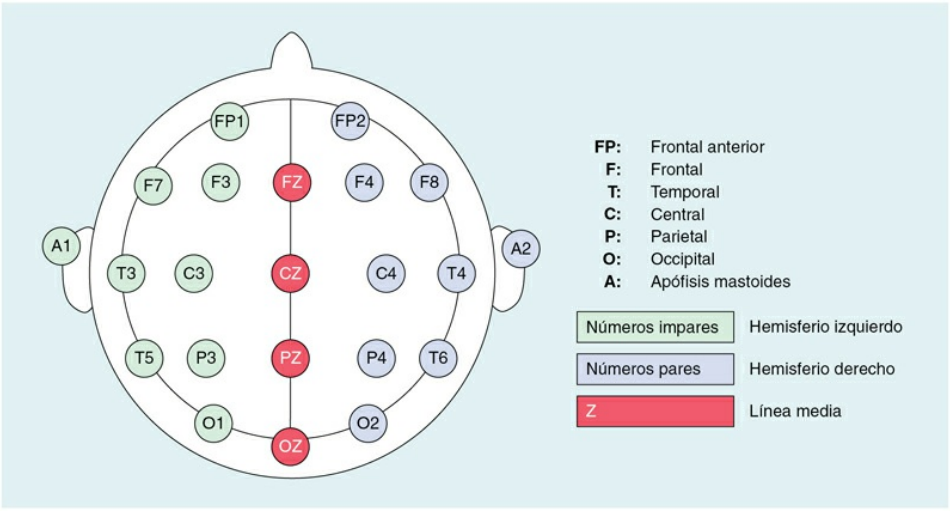


FIGURA E78-1 Posición de los electrodos en el EEG.

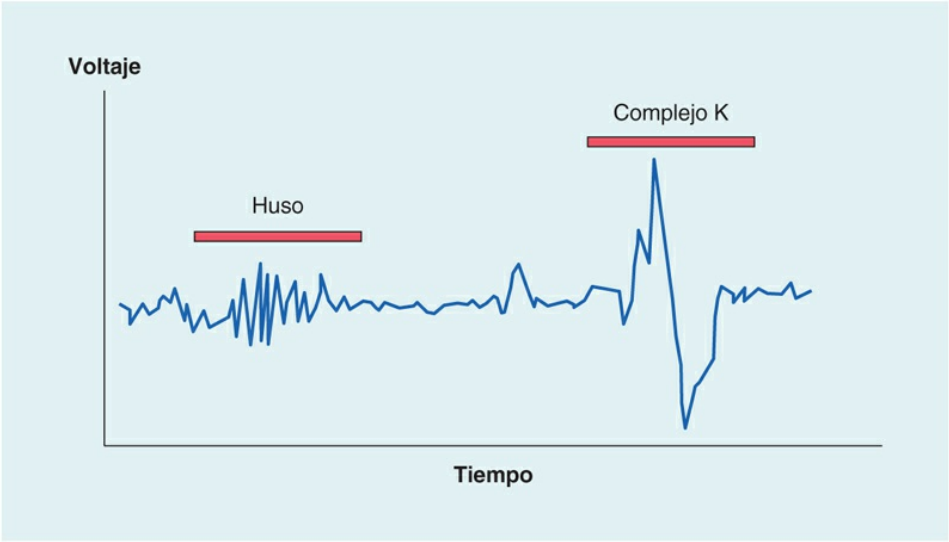


FIGURA E78-2 Datos en el EEG característicos de la fase II del sueño no-REM.

Síndromes

Las alteraciones de la conciencia pueden clasificarse de acuerdo con criterios simples, expuestos en la figura 78-4.

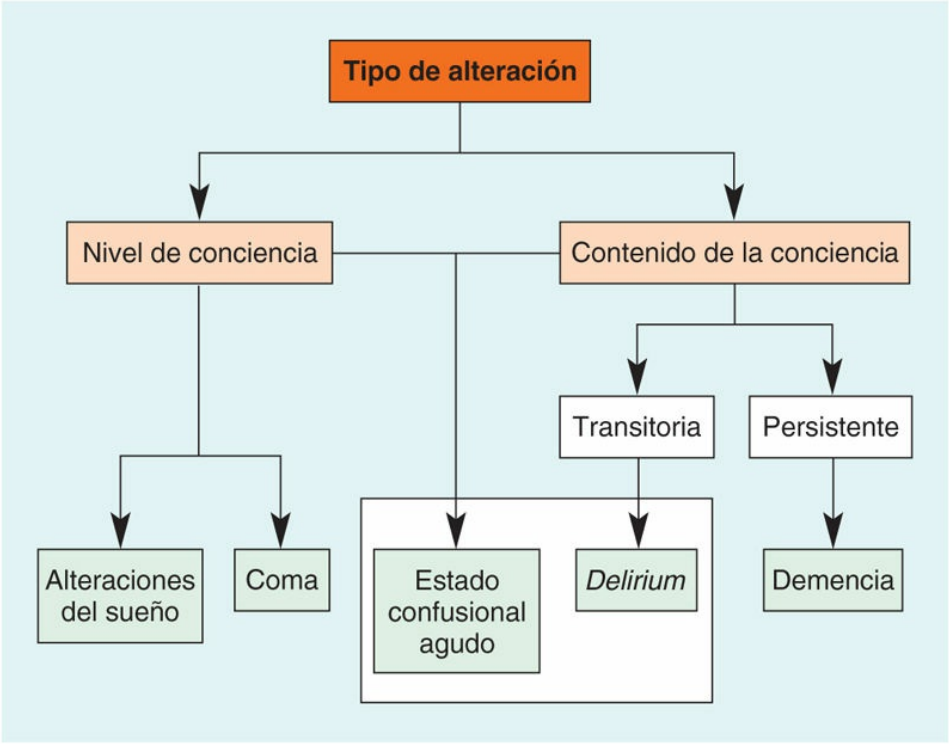


FIGURA 78-4 Síndromes de alteración de la conciencia.

Alteraciones del sueño

Las principales alteraciones del sueño se relacionan con su duración

(insomnio o hipersomnia), con la sincronización de los ritmos sueño-vigilia o con la aparición de fenómenos anormales durante esta fase vital (parasomnias).

Insomnio

Esta situación consiste en la disminución involuntaria del número de horas de sueño. Existen tres formas principales, que pueden aparecer de forma aislada o asociada: *a) insomnio de conciliación,* en el que es difícil el inicio; *b) insomnio de mantenimiento,* con interrupciones frecuentes, y *c) insomnio terminal,* caracterizado por una finalización precoz.

Mecanismos y causas

Existen muchas causas de insomnio que pueden resumirse de la siguiente forma: *primarias,* en las que no existe ningún factor asociado, y *secundarias* a otros procesos. Estos procesos pueden ser: *a)* alteraciones ambientales que estimulan la formación reticular (p. ej., ruido, luminosidad, temperaturas extremas, hipoxia de las alturas); *b)* consumo de sustancias (p. ej., alcohol, café, nicotina) que distorsionan la estructura del sueño; *c)* enfermedades orgánicas que dan lugar a síntomas que estimulan la formación reticular (p. ej., disnea, prurito, dolor) o alteran el medio interno (p. ej., enfermedad pulmonar obstructiva, tirotoxicosis, insuficiencia renal); *d)* enfermedades del sistema nervioso (p. ej., enfermedad de Parkinson), y *e)* problemas psíquicos (ansiedad, que altera el inicio del sueño, o depresión, que ocasiona despertar precoz).

También existe una rara enfermedad genética, denominada insomnio familiar fatal, relacionada con las enfermedades producidas por priones.

Consecuencias

La consecuencia lógica es la somnolencia diurna, asociada a alteración en la capacidad de concentración, disminución de la memoria y alteraciones del estado de ánimo.

Hipersomnia

Es la tendencia inoportuna e irreprimible a dormir durante el día, a veces, asociada a insomnio nocturno. En general, corresponde a lesiones estructurales (p. ej., tumores próximos al tercer ventrículo) o funcionales (p. ej., insuficiencia hepática, insuficiencia renal, insuficiencia respiratoria por la hipoxia y la hipercapnia, hipotiroidismo) de los elementos encargados del control del ritmo sueño-vigilia.

Algunas formas de hipersomnia merecen una mención especial:

- **Síndrome de apnea del sueño con hipersomnia diurna.** Las características esenciales han sido descritas en el capítulo 18. Las

consecuencias, además de la somnolencia diurna —pues un sueño tan tormentoso no es reparador—, son la cefalea matutina y arritmias por la presencia de hipoxia e hipercapnia durante la fase de apnea.

- **Síndrome de Gélineau.** Es un cuadro complejo que en su manifestación completa asocia varios datos: *a)* narcolepsia o episodios de somnolencia invencible a lo largo del día; *b)* cataplejía o crisis de debilidad muscular (totales con caída al suelo o solo de grupos concretos), desencadenadas por actividades repetitivas o por emociones (risa, rabia, excitación sexual); *c)* parálisis del sueño, que es una sensación momentánea de incapacidad motora que aparece al conciliar el sueño o al despertar, y *d)* alucinaciones hipnagógicas, que son ópticas o acústicas, y también acontecen al conciliar el sueño o en las crisis de narcolepsia. En los últimos años se han observado varios datos básicos en la patogenia del mismo: *a)* la frecuente asociación a HLA-DQB1*06:02; *b)* la alteración de la hipocretina/orexina (valores en el LCR < 100 pg/mL), y *c)* la asociación a antígenos microbianos (p. ej., virus de la gripe H1/N1) y/o adyuvantes (α-tocoferol), que sugieren un proceso mediado inmunológicamente.
- **Síndrome de Kleine-Levin.** Consiste en la alternancia de períodos de normalidad con otros de hipersomnia acompañada de apetito voraz y diversas anormalidades de la conducta, como hiperactividad sexual y exhibicionismo. Los datos actuales sugieren como mecanismo patogénico la encefalitis (en ocasiones, relacionada con virus o ingesta de alcohol) que afecta a áreas localizadas: temporales, frontales y talámicas, de donde deriva la sintomatología.

Trastornos de la sincronización

La alteración de los ritmos sueño-vigilia puede ser primaria o secundaria. Las *formas primarias* corresponden a patrones circadianos diferentes a la norma. Así, en el *síndrome del sueño adelantado,* el sujeto se acuesta antes y se despierta antes debido a ritmos circadianos más cortos. Por el contrario, en el *síndrome del sueño retrasado,* el sujeto se acuesta más tarde y se levanta más tarde. Por las convenciones de la vida actual, estos últimos sujetos no logran dormir el tiempo suficiente durante el período laboral, aunque sí lo hacen los días festivos y vacacionales.

Las *formas secundarias* aparecen cuando se altera el ritmo sueño-vigilia por razones laborales (cambios de turno) o viajes transoceánicos *(jet lag),* de modo que el individuo no consigue conciliar un sueño normal hasta que se adapta a la nueva situación.

Parasomnias

Se denomina *parasomnia* a aquella alteración no deseable, ligada al sueño, pero en la que no se alteran los mecanismos normales del sueño y la vigilia.

Algunas parasomnias ocurren en la fase REM, como las *pesadillas* (sueños de contenido desagradable) y la *somniloquia* (sueños en voz alta). En otros

casos, aparecen en la fase no-REM fenómenos como los *terrores nocturnos* (episodios de despertar brusco de un sueño profundo con gritos, gesticulaciones y manifestaciones vegetativas; p. ej., taquipnea y taquicardia) o el *sonambulismo* (actividades automáticas en un estado aparente de vigilia). Finalmente, otras parasomnias como la *enuresis* (emisión involuntaria de orina) pueden aparecer en ambos períodos.

Las parasomnias, en general, son interpretadas como la expresión de un despertar incompleto en un momento preciso del sueño. Por lo demás, carecen de significado especial, aunque son fuente de preocupación y tienen inconvenientes sociales. Además, el sonambulismo expone al individuo a lesionarse.

Coma

Se denomina *coma* al estado patológico caracterizado por la disminución del nivel de conciencia que, a diferencia del sueño, no es reversible bajo la influencia de los estímulos externos. En otros términos, el coma es un trastorno de la vigilancia.

Entre la vigilia plena y el coma hay algunos estados intermedios, que son la *obnubilación,* en la que es posible obtener respuestas verbales, y el *estupor,* en el que el enfermo solo responde a estímulos vigorosos y persistentes. Desde un punto de vista práctico, es más útil el empleo de escalas (p. ej., la escala de Glasgow o FOUR) que el uso de estas denominaciones subjetivas.

Mecanismos y causas

Teniendo en cuenta los mecanismos que mantienen el nivel de conciencia, se desencadenará un coma cuando esté afectada la actividad funcional de la corteza y/o el sistema reticular activador ascendente.

Las causas responsables del coma pueden clasificarse en dos grupos: lesiones difusas y lesiones focales del sistema nervioso central (fig. 78-5).

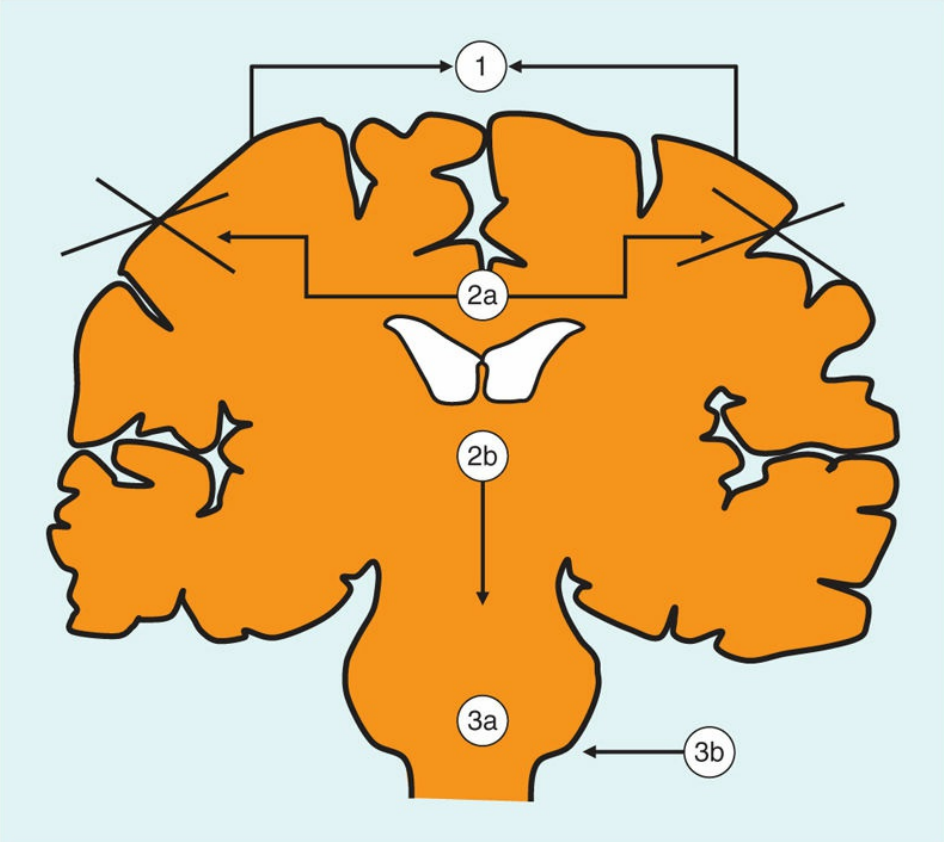


FIGURA 78-5 Mecanismos y causas del coma. *1,* afectación difusa cortical; *2,* lesión estructural supratentorial: *2a,* bilateral; *2b,* compresión descendente de tronco; *3,* lesión infratentorial: *3a,* destructiva; *3b,* compresiva.

Lesiones difusas

Aunque en estas formas es imposible conocer el papel relativo de la afectación de la corteza y de la formación reticular, parece más importante la afectación cortical, ya que la sensibilidad a agresiones metabólicas y tóxicas es máxima en la corteza y decrece a medida que descendemos a los núcleos de la base, el diencéfalo y el tronco del encéfalo.

Intervienen por este mecanismo varios tipos de procesos:

- **Traumatismos masivos.** Ocasionan conmoción y, a la larga, contusiones difusas (v. cap. 2).
- **Alteraciones térmicas** (hipotermia e hipertermia) (v. cap. 3).
- **Sustancias químicas exógenas** (p. ej., barbitúricos, opiáceos, otros psicofármacos).
- **Infecciones difusas** del sistema nervioso central, denominadas encefalitis.
- **Alteraciones metabólicas.** Son una causa muy frecuente y, a menudo, se hace equivalente el coma por lesión difusa con el «coma metabólico». Entre ellas destacan las alteraciones gasométricas (hipoxemia e hipercapnia), del equilibrio glucídico (hipoglucemia e hiperglucemia), vitamínicas (p. ej., deficiencia de vitamina B_1) y la

insuficiencia de órganos clave (hepática, renal, tiroidea).
- **Hemorragias subaracnoideas masivas** (v. cap. 79).

Lesiones focales.Ocasionan coma por mecanismos diferentes, atendiendo a su localización supra- o infratentorial.

Las *lesiones supratentoriales* (situadas por encima de la tienda del cerebelo) pueden desencadenar un coma por dos patrones diferentes: la afectación hemisférica bilateral o el compromiso progresivo en sentido rostrocaudal de la formación reticular mesencefálica por herniación central. Las causas más habituales son vasculares (hemorragias o infartos), neoplasias y abscesos.

Una forma peculiar, de inicio brusco, es la obstrucción de la arteria de Percheron que inerva de forma bilateral al tálamo.

Las *lesiones infratentoriales* (situadas en la fosa posterior) también pueden ocasionar un coma por dos mecanismos diferentes: la destrucción directa de la formación reticular troncoencefálica (p. ej., hemorragias o infartos) o la compresión por el aumento local de la presión (hemorragias o tumores cerebelosos).

Exploración física

Es evidente que los principios generales de la exploración neurológica del paciente en coma son similares a los del enfermo consciente. No obstante, incluyen algunas peculiaridades debidas a la pérdida de conciencia, que permiten orientar la localización y el mecanismo desencadenante de la misma: exploración pupilar, reflejos oculares, postura, patrón ventilatorio y exploración motora pasiva (tono y reflejos, ya estudiados previamente).

Exploración pupilar

Interesa evaluar la simetría de las pupilas, el tamaño de las mismas y la reactividad a la luz. En este contexto, la asimetría pupilar es muy sugerente de una hernia transtentorial (v. cap. 79). Las pupilas simétricas, pero arreactivas, indican, con excepciones, una lesión del tronco (puntiformes en lesiones de la protuberancia, midriáticas en lesiones mesencefálicas). Finalmente, la reactividad pupilar normal sugiere la normalidad de las estructuras troncoencefálicas.

Reflejos oculares

Los dos más empleados son el oculocefálico y el oculovestibular. Ninguno de estos reflejos está presente en el individuo consciente, ya que la fijación de la mirada impide su puesta en marcha.

El *reflejo oculocefálico* se explora girando pasivamente la cabeza con rapidez. La estimulación de la vía vestibular y de los nervios de la sensibilidad profunda del cuello se transmite a los núcleos de los pares motores oculares a

través del fascículo longitudinal medial. La consecuencia es una desviación conjugada de los ojos en dirección contraria a la del movimiento (fenómeno de los «ojos de muñeca» [antigua]).

El *reflejo oculovestibular* consiste en irrigar con agua fría el conducto auditivo externo y la respuesta es, también, una desviación de los ojos, pero en este caso hacia el lado en el que se ha aplicado el estímulo. Las vías son idénticas a las del reflejo oculocefálico. La normalidad de ambos reflejos en un paciente en coma indica que las estructuras troncoencefálicas están intactas.

Postura

En el enfermo en coma, una postura «confortable» y sin rigidez indica que la disminución del nivel de conciencia es moderada y que se mantiene la conexión funcional entre el tronco del encéfalo y las estructuras superiores. Por el contrario, la desconexión entre ambas estructuras se va a traducir en dos posturas típicas: la rigidez de descerebración y la rigidez de decorticación (fig. 78-6).

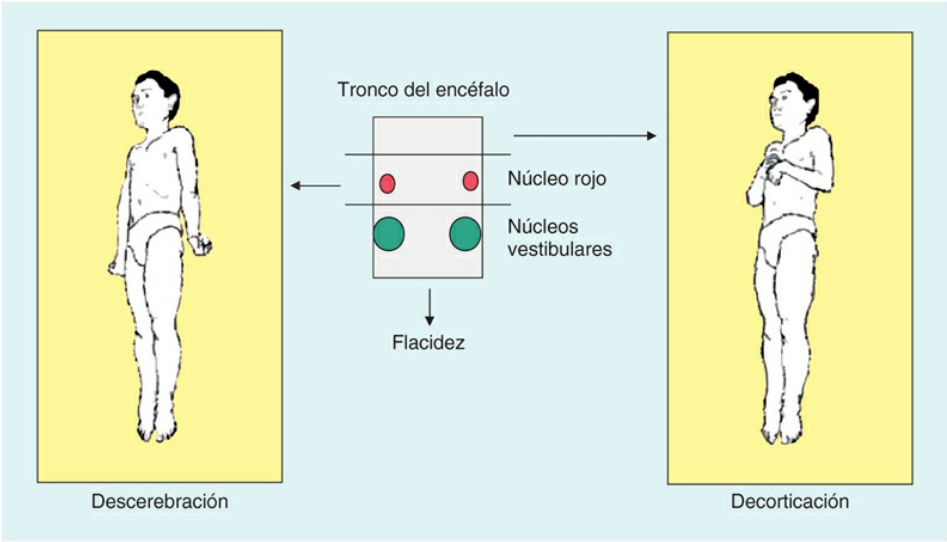


FIGURA 78-6 Rigidez de decorticación y rigidez de descerebración.

La *rigidez de descerebración* se caracteriza por una posición que incluye la boca cerrada, la cabeza y el tronco extendidos, las extremidades superiores extendidas, rotadas hacia dentro y con las muñecas flexionadas (como «arrancando una moto»), las extremidades inferiores extendidas, rotadas hacia dentro y los pies flexionados. Corresponde a lesiones mesencefálicas entre el núcleo rojo y los núcleos vestibulares, en las que se pierden los reflejos rubroespinales y se mantienen los vestibuloespinales.

La *rigidez de decorticación* incluye una postura similar, pero con las extremidades superiores flexionadas y las inferiores extendidas. La

localización de la lesión es superior al núcleo rojo.

Patrón de ventilación

Los diferentes patrones han sido descritos de forma detallada en el capítulo 18.

Exploración complementaria

Los tres tipos de exámenes útiles en el paciente en coma son los *estudios de imagen* (TC, RM), que permiten identificar alteraciones estructurales, las *determinaciones sanguíneas* (para detectar problemas metabólicos y tóxicos) y el *EEG.* En esta última prueba es característico el enlentecimiento progresivo hasta llegar a un trazado plano (condición necesaria para el diagnóstico de muerte cerebral).

Manifestaciones de los diferentes tipos de coma

Coma estructural supratentorial

Solo nos referiremos a la forma más frecuente que corresponde a una lesión unilateral, con aumento de presión intracraneal y herniación central. En esta forma de coma existen datos focales desde el inicio, que se ponen de manifiesto mediante la asimetría motora. Además, debido a la herniación central, se produce un cono de presión descendente (rostrocaudal) asistiendo, sucesivamente, a la anulación funcional del diencéfalo, del mesencéfalo, de la protuberancia y del bulbo. Revisaremos brevemente las características de cada fase (tabla 78-1):

- **Afectación del diencéfalo.** En este momento el paciente está estuporoso, ya que el sufrimiento del sistema activador ascendente es discreto. La afectación de esta región ocasiona un *patrón respiratorio* de Cheyne-Stokes. Las *pupilas* son mióticas por estar anulados los impulsos que desde el hipotálamo descienden hasta la región alta de la médula dorsal para proporcionar inervación simpática al ojo, pero reaccionan a la luz. Los *reflejos oculocefálico y oculovestibular* están conservados. Como la lesión está situada encima del núcleo rojo, las extremidades adoptan la *postura* de decorticación, es decir, las superiores en flexión y las inferiores en extensión.
- **Afectación del mesencéfalo.** Cuando el sufrimiento alcanza este nivel, el coma ya es completo. La *respiración* es taquipneica y superficial (hiperventilación central neurógena) por haberse liberado el centro respiratorio de la modulación ejercida por estructuras superiores. Las *pupilas* adoptan una posición media por no recibir inervación parasimpática (ya que está lesionado el núcleo anexo al III par craneal) ni simpática (puesto que están interrumpidos los impulsos que descienden desde el hipotálamo). Además, no reaccionan a la luz

porque está interceptado el arco reflejo. Los *reflejos oculocefálico y oculovestibular* están abolidos por la lesión de los núcleos oculomotores mesencefálicos. Aparece una *postura* de descerebración, es decir, con las cuatro extremidades en extensión, ya que, en este caso, la sección funcional del tronco del encéfalo asienta entre el núcleo rojo y los núcleos vestibulares.

- **Afectación de la protuberancia.** El *patrón respiratorio* típico es el apnéustico. Las *pupilas* se mantienen en posición media y son arreactivas. Es importante señalar la diferencia con la afectación protuberancial primaria, en la que se alteran únicamente las fibras simpáticas descendentes, por lo que predomina el tono parasimpático y las pupilas son puntiformes. Lógicamente, los *reflejos oculocefálicos y oculovestibulares* están abolidos. Dependiendo de la progresión rostrocaudal, el enfermo pasará de la rigidez de la descerebración a la flacidez cuando se alteren las conexiones vestibuloespinales.
- **Afectación del bulbo.** En esta situación, la *respiración* es irregular (respiración atáxica de Biot), las *pupilas* son midriáticas y arreactivas, persiste la afectación de los *reflejos oculocefálicos y oculovestibulares,* y el enfermo adopta una *postura* de flacidez.

Tabla 78-1

Fases de afectación en el coma estructural supratentorial

	Diencéfalo	Mesencéfalo	Protuberancia	Bulbo
Nivel de conciencia	Estupor	Coma	Coma	Coma
Patrón respiratorio	Cheyne-Stokes	Hiperventilación	Apnéustico	Atáxico
Pupilas	Mióticas Reactivas	Posición media Arreactivas	Posición media Arreactivas	Midriáticas Arreactivas
Reflejos oculares*	Normales	Abolidos	Abolidos	Abolidos
Postura	Decorticación	Descerebración	Variable	Flacidez

* Incluyen los reflejos oculocefálicos y oculovestibulares.

Coma estructural infratentorial

En esta forma de coma, el inicio puede ser súbito (en las formas destructivas) o progresivo (en las formas compresivas). Dos datos comunes a todos los tipos de coma estructural infratentorial son la alteración de los reflejos oculocefálicos y oculovestibulares y la asociación con parálisis de los pares craneales. Las pupilas pueden ser midriáticas (en lesiones mesencefálicas aisladas) o mióticas (en lesiones aisladas de la protuberancia o el bulbo). Las alteraciones respiratorias son las descritas en el apartado anterior, aunque no progresan en el tiempo. La postura será de descerebración o de flacidez dependiendo del nivel de la lesión.

Coma por afectación difusa

Aunque existen diferencias importantes dependiendo del agente causal (p. ej., algunos tóxicos alteran específicamente el tamaño pupilar o alteraciones del equilibrio ácido-base modifican el patrón respiratorio), estas formas de coma tienen varios elementos comunes. Así, en general, la confusión precede al establecimiento de los signos motores. Los patrones respiratorios, dependiendo del agente causal, son la hiperventilación o la hipoventilación. Las pupilas son simétricas, de tamaño normal y reactivas. También los reflejos oculocefálicos y oculovestibulares son normales, ya que las estructuras implicadas son resistentes a este tipo de agresión. En general, los signos motores son simétricos y es frecuente la presencia de movimientos anormales (p. ej., asterixis, mioclonías o temblor).

Estados afines al coma. Son estados afines al coma porque los pacientes no responden a los estímulos externos o la respuesta es mínima. Los tres mejor caracterizados son:

1. **Coma psiquiátrico.** Consiste en una ausencia voluntaria de respuesta (p. ej., en la histeria). Los datos que deben establecer la sospecha son la presencia de párpados cerrados voluntariamente, el patrón respiratorio normal, la simetría pupilar, con reflejos pupilares normales, los reflejos oculovestibulares normales y la ausencia de alteraciones motoras.
2. **Síndrome apálico (mutismo acinético).** Es la consecuencia de una lesión difusa de la corteza cerebral o de lesiones bilaterales de la región frontal. Los pacientes aparentemente están alerta y tienen los ojos abiertos, aunque no contactan con el exterior mediante ellos.
3. **Síndrome de cautiverio (*«locked in»*).** La lesión reside en la zona alta de la protuberancia y afecta a la vía motora (extremidades, cara, musculatura faringolaríngea), respetando el sistema reticular activador ascendente. Por ello, el paciente, que está despierto y alerta, también está privado de movimientos, salvo los verticales de los ojos y el elevador del párpado superior, con los que puede mantener el contacto con el exterior.

Delirium y estado confusional agudo

En ambos casos se trata de trastornos *agudos* en los que está afectado el contenido de la conciencia. No existe una clara distinción entre ambos términos, aunque en general se considera que en el *delirium* el estado de alerta está mantenido (a menudo exacerbado) y en el *estado confusional agudo* hay disminución del nivel de conciencia.

En muchas ocasiones se emplean los términos *delirium* y delirio como sinónimos, correspondiendo las alteraciones del contenido de la conciencia

descritas en este capítulo a la de *delirium* y no a otras alteraciones psicopatológicas.

Algunos autores prefieren hablar de estado confusional agudo «hiperactivo» e «hipoactivo» (tabla 78-2) atendiendo a varios factores: la actividad psicomotriz, el estado de alerta y respuesta, la presencia de ilusiones o alucinaciones. Las ilusiones son sensaciones falsas, ya que no son las que corresponden a los estímulos, mientras que las alucinaciones son sensaciones sin base externa.

Tabla 78-2

Alteraciones agudas del contenido de la conciencia

	Forma hiperactiva *(delirium)*	**Forma hipoactiva**
Actividad psicomotriz	Aumentada	Disminuida
Estado de alerta y respuesta	Aumentado	Disminuido
Ilusiones y alucinaciones	Frecuentes*	Ocasionales

* En el *delirium* producido por abstinencia de alcohol *(delirium tremens)*, es muy característica la presencia de alucinaciones visuales de pequeños animales.

Mecanismos y causas

El carácter transitorio de este síndrome dificulta el estudio de los factores patogénicos, aunque sugiere que se trata, al menos inicialmente, de un trastorno funcional. Las manifestaciones clínicas y los estudios electroencefalográficos indican una afectación difusa de áreas corticales (principalmente, la zona parietal «no dominante» y los lóbulos frontales) y subcorticales (sistema reticular activador ascendente).

En general, se asume que intervienen dos grupos de factores: un paciente «vulnerable» por diferentes situaciones predisponentes (p. ej., edad avanzada, demencia) y factores precipitantes. Cuanto mayor sea la predisposición, menor número de circunstancias precipitantes serán necesarias, y viceversa (v. fig. e78-3). Dentro de las circunstancias precipitantes, se incluyen las mismas causas responsables de coma por lesión difusa. Señalaremos por su especial frecuencia los síndromes producidos por la abstinencia de sustancias con efecto sedante (p. ej., alcohol, barbitúricos, opiáceos), el uso de psicofármacos, las enfermedades febriles y los estados posconvulsivos.

Los mecanismos por los que se produce la alteración neuronal cortical son diferentes dependiendo del factor precipitante (p. ej., encefalopatía hepática; v. cap. 42). Sin embargo, merece la pena destacar dos de ellos: la disminución de acetilcolina (p. ej., en la hipoxia, la hipoglucemia, la deficiencia de vitamina B_1 o el empleo de fármacos anticolinérgicos) y la elevación de citocinas proinflamatorias (p. ej., síndrome de respuesta a la agresión; v. cap.

11).

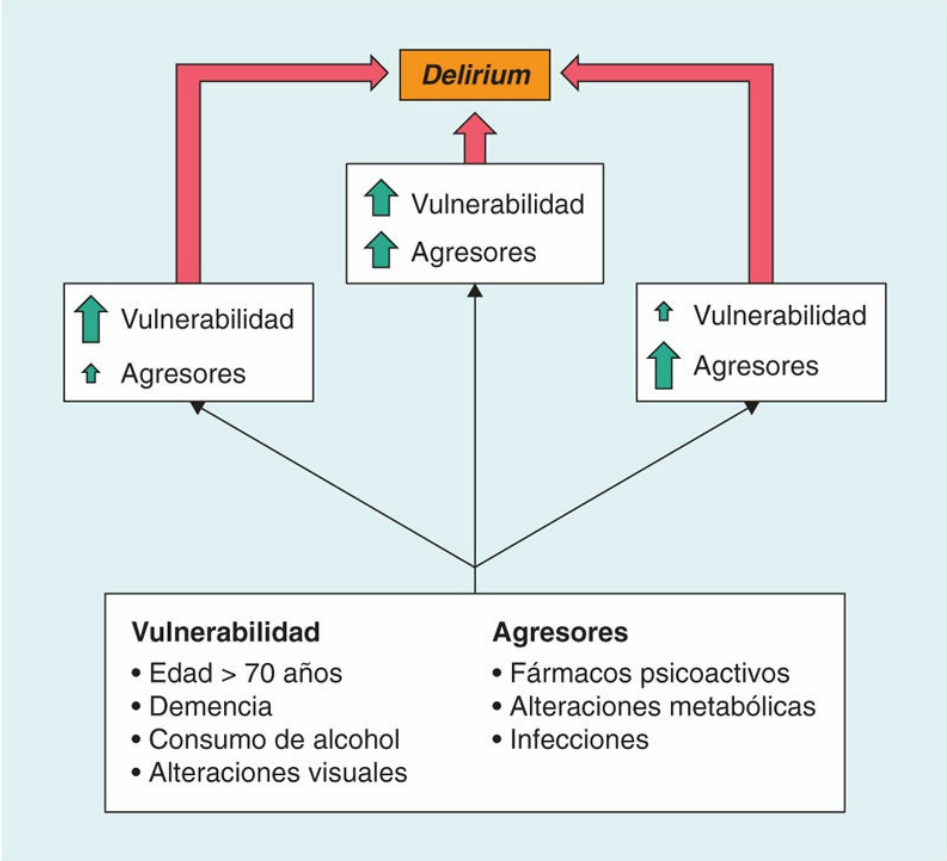


FIGURA E78-3 Factores relacionados con la aparición de *delirium*.

Consecuencias y manifestaciones

Los datos comunes en las dos formas principales de estado confusional agudo son: un inicio brusco y un curso fluctuante del trastorno, así como la falta de atención por el medio que le rodea. Además, pueden aparecer desorganización del pensamiento y/o modificaciones del nivel de conciencia. Estos datos se incluyen de forma conjunta en la escala CAM para el diagnóstico de *delirium* (v. tabla e78-2).

En el EEG de un paciente con *delirium,* el dato común es el enlentecimiento del ritmo α normal. Constituyen una excepción a este patrón los síndromes de privación de alcohol y otros sedantes en los que predominan ondas de bajo voltaje y frecuencia rápida.

Tabla e78-2

Escala CAM *(confusion assessment method)* para el diagnóstico de delirio

Dato clínico	Forma de evaluación

1. Inicio agudo y curso fluctuante	Se obtiene en la anamnesis a familiares o cuidadores preguntando si el estado mental se ha modificado con respecto al basal y si se modifica a lo largo del día
2. Alteración de la atención	Se estudia directamente o a través de los familiares preguntando si el paciente se distrae con frecuencia o pierde el hilo de lo que estaba diciendo
3. Desorganización del pensamiento	Se verifica considerando si el pensamiento es coherente, la conversación es irrelevante, poco lógica o con ideas poco claras
4. Alteración del nivel de conciencia	Se considera normal el estado de alerta y anormales los estados de hiperalerta o vigilancia, letargia o estupor

El diagnóstico sindrómico de delirio incluye los criterios 1 + 2 asociados a un criterio 3 o 4.

Demencia

La demencia es un síndrome caracterizado por un deterioro del contenido de la conciencia, que presenta varias características particulares: *a)* tiene un *carácter adquirido,* lo que excluye situaciones congénitas (oligofrenia); *b)* es *persistente* (> 3 meses), lo que permite diferenciarla del *delirium* y del estado confusional agudo (tabla 78-3); *c) no se asocia a alteraciones del nivel de conciencia,* y *d)* afecta simultáneamente a *varios tipos de funciones superiores* (memoria, lenguaje, habilidades visoespaciales, personalidad y cognición), lo que permite distinguirla de alteraciones aisladas de cada una de estas funciones (v. cap. 71).

Tabla 78-3

Diferencias entre *delirium* y demencia

	Delirium	Demencia
Inicio	Brusco	Gradual
Evolución	Reversible	Progresiva
Desorientación	Inicial	Posterior
Curso	Fluctuaciones	Persistente

Mecanismos y causas

El mecanismo general responsable de la aparición de la demencia es la pérdida neuronal. Las causas son múltiples: degenerativas, metabólicas (p. ej., deficiencia de vitamina B_{12}, pelagra, alteraciones de la calcemia, enfermedad de Wilson), endocrinológicas (hipotiroidismo, síndrome de Cushing), infecciosas (p. ej., sífilis, infecciones virales), vasculares (demencia «multiinfarto» o hematomas subdurales) y neoplásicas (primarias o paraneoplásicas).

Las formas más frecuentes de demencia son las degenerativas (enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick y demencia con cuerpos de Pick) y la demencia vascular multiinfarto (v. cap. 79).

La *enfermedad de Alzheimer* realmente es un síndrome que se caracteriza por dos datos histopatológicos principales —las placas neuríticas (seniles) y los

ovillos neurofibrilares— localizados en zonas específicas del sistema nervioso central (hipocampo, amígdala, corteza de asociación y núcleo de Meynert) (fig. 78-7). Las placas neuríticas están formadas por un núcleo *(core)* constituido por depósitos extracelulares de β-amiloide (proteína 42) rodeados por restos neuronales, apolipoproteínas, microglía activada y astrocitos reactivos. Los ovillos neurofibrilares están formados por agregados insolubles de una proteína hiperfosforilada (tau [τ]), asociada en condiciones normales a los microtúbulos. Otras alteraciones histopatológicas son la angiopatía amiloide, la pérdida de sinapsis y la degeneración granulovacuolar del hipocampo.

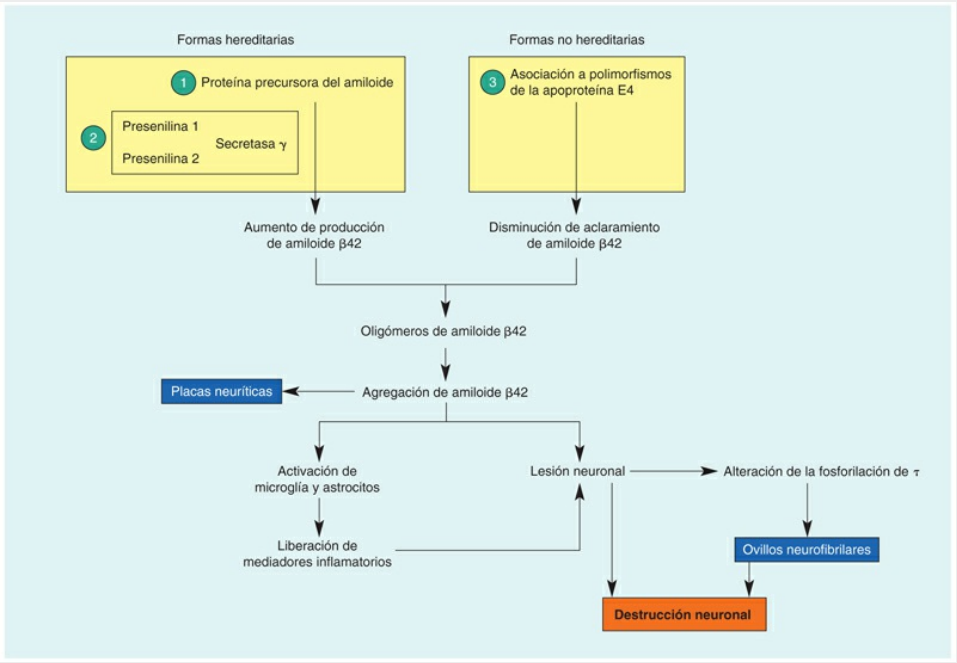


FIGURA 78-7 Patogenia general de la enfermedad de Alzheimer. *1*, mutaciones de la proteína precursora del amiloide; *2*, deficiencia de presenilina; *3*, alteraciones de la apoproteína E4.

Existen varios tipos de alteraciones genéticas que conducen a la aparición de los cambios morfológicos señalados: *a)* alteraciones de las proteínas precursoras del amiloide o de su procesamiento (alteraciones de las presenilinas 1 y 2 ligadas a alteraciones de la secretasa γ), y *b)* modificaciones del aclaramiento del β-amiloide depositado (asociación a determinados polimorfismos de apo-E4). La acumulación de agregados insolubles de amiloide β42 ocasiona una activación de la microglía y la astroglía con liberación de citocinas inflamatorias y generación de radicales libres de oxígeno. La lesión neuronal producida por estos mediadores inflamatorios altera la homeostasia neuronal (cinasas y fosfatasas), desencadenando la hiperfosforilación de la proteína τ y la formación de ovillos neurofibrilares. Finalmente, tiene lugar la destrucción neuronal, con modificación de la síntesis de neurotransmisores (disminución de acetilcolina y aumento de

glutamato).

La *enfermedad de Pick* (demencia frontotemporal) es una «taupatía» primaria, en la que se acumulan formas anormales de proteína τ. La proteína τ se encuentra en los axones neuronales, asociada a los microtúbulos a los que estabiliza, facilitando el transporte neuronal. Existen varias isoformas que se clasifican atendiendo al número de secuencias repetitivas en dos grupos 3R y 4R. La acumulación de proteína τ 3R lleva a la formación de inclusiones citoplasmáticas denominadas cuerpos de Pick. En esta forma de demencia existe desinhibición social, alteraciones alimentarias, ausencia de datos parkinsonianos y atrofia asimétrica de las cortezas frontal, insular y temporal.

En la *demencia asociada a cuerpos de Lewy,* se produce la acumulación de α-sinucleína insoluble (v. cap. 77) de forma difusa. Guarda una clara relación con la enfermedad de Parkinson, por lo que son prominentes las alteraciones motoras.

Consecuencias y manifestaciones

La regresión *combinada* de las funciones superiores es el dato que permite definir al paciente con demencia. El dato más característico es la amnesia, asociada a otros trastornos. De este modo, el pensamiento abstracto falla y el paciente es incapaz de encontrar coincidencias y diferencias. Tampoco es capaz de utilizar la lógica para manejar conceptos, hacer juicios críticos y planes para el futuro. Se producen cambios de personalidad al acentuarse los rasgos que la caracterizaban (p. ej., el ahorrador se vuelve avaro; el dominante, tirano). Aunque la capacidad de percepción y el nivel de conciencia se mantienen, el demente está incapacitado para llevar a cabo una actividad profesional y social normal.

Es tradicional distinguir entre *dos tipos de demencia* —cortical y subcortical —, aunque en muchos tipos se combinan las manifestaciones de ambas formas. En la demencia *cortical* predomina la alteración de la memoria, la cognición y las actividades prácticas (afasia/agnosia/apraxia). Por el contrario, en las formas *subcorticales,* las funciones anteriores están más conservadas y se alteran de forma más intensa la personalidad, el curso del pensamiento y el interés por el medio (apatía).

En los últimos años se han desarrollado técnicas que permiten una aproximación incruenta al diagnóstico positivo de las demencias degenerativas. Las dos más empleadas son los estudios de imagen y la medida de proteínas en el líquido cefalorraquídeo.

En lo que respecta a los estudios de imagen, destaca la tomografía por emisión de positrones, empleando marcadores que se unen a β-amiloide (p. ej., florbetapir) o proteína τ (flortaucipir). Por otro lado, en el LCR, el patrón característico de la enfermedad de Alzheimer es un descenso del cociente amiloide β42/amiloide β40 (por secuestro del primer componente) y un aumento de proteína τ fosforilada.

Síndrome epiléptico

Se incluyen bajo la denominación de *epilepsia* un conjunto de trastornos neurológicos caracterizados por la aparición recurrente de alteraciones paroxísticas, dependientes del sistema nervioso central, debidos a anormalidades de la actividad eléctrica del mismo. El *carácter recurrente* es preciso para definir esta enfermedad; cada uno de los episodios se denomina *crisis;* por eso, un paciente con una única crisis no puede ser considerado epiléptico. En este contexto, se denomina *fenómeno paroxístico* a aquel que presenta un inicio rápido y una breve duración. Una variedad frecuente de crisis es aquella que incluye manifestaciones motoras *(convulsión),* aunque existen muchos otros tipos de crisis. Finalmente, el *fenómeno eléctrico básico* es la descarga hipersincronizada de un grupo de neuronas —las del foco epiléptico— que puede difundir a otras zonas del sistema nervioso.

Mecanismos y causas

En la aparición de crisis influyen dos tipos de factores: *predisponentes,* que facilitan su desarrollo, y *desencadenantes,* que ocasionan el inicio de la crisis. Evidentemente, en una persona con factores predisponentes (epiléptica) es más fácil que aparezca una crisis cuando tiene lugar un factor desencadenante (fig. 78-8).

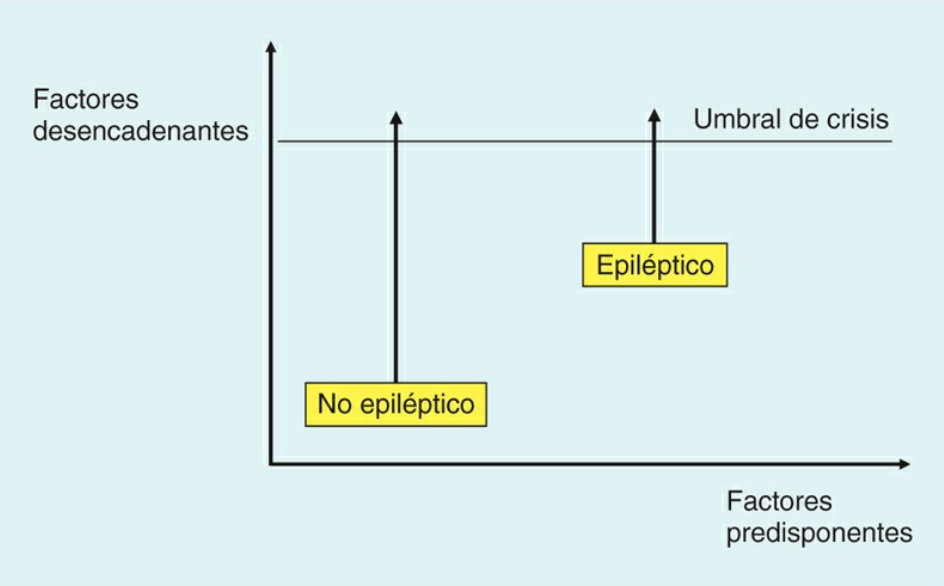


FIGURA 78-8 Patogenia general de las crisis epilépticas.

Factores predisponentes

Incluyen dos tipos diferentes: la presencia de un «foco epiléptico» y las

alteraciones de circuitos neuronales, de canales iónicos neuronales o de receptores para neurotransmisores.

La presencia de un *foco epiléptico* implica una lesión anatómica desde la que se inicia la alteración eléctrica. Estas alteraciones pueden ser secundarias a otros procesos (p. ej., traumatismos, alteraciones vasculares o tumorales) o «primarias».

En las lesiones secundarias, es fácil comprender que cualquier lesión estructural del cerebro ocasiona una variación eléctrica del tejido circundante que proporciona un adecuado sustrato para la epileptogénesis. Sin embargo, en ocasiones los estudios de imagen tradicionales son incapaces de delimitar una alteración estructural, aunque en estudios histológicos (*post mortem* o tras cirugía) o por RM se observan lesiones «primarias» de estructuras cerebrales. El ejemplo más característico de este mecanismo son las *crisis complejas parciales* o crisis del lóbulo temporal. En esta situación se ha comprobado que localmente existen varios tipos de alteraciones morfológicas (pérdida selectiva de neuronas, reorganización estructural neuronal, neurogénesis y gliosis) conocidas globalmente como «esclerosis temporal mesial». Se desconoce si estas lesiones son causa o consecuencia del trastorno.

Por otro lado, en las epilepsias generalizadas se han descrito alteraciones de circuitos neuronales, de la permeabilidad para iones o de receptores para neurotransmisores.

En las *crisis de ausencia típicas* (denominadas clásicamente *petit mal*), parece bien establecido que el mecanismo es una alteración del circuito talamocortical. En este sentido, el estado normal de alerta sería interrumpido por una descarga talámica que induciría un estado similar al sueño no-REM.

Por otro lado, en algunos *síndromes epilépticos hereditarios* se han detectado alteraciones genéticas de canales iónicos (sodio y potasio) o de receptores para neurotransmisores (GABA y receptores nicotínicos).

Los *factores desencadenantes* mejor caracterizados son los siguientes (v. fig. e78-4): *a)* alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico; *b)* alteraciones del volumen celular, y *c)* modificación de los sistemas neurotransmisores (excitadores e inhibidores). La glía desempeña un papel importante modulando la concentración local de iones y neurotransmisores. Por otro lado, la glía desempeña un papel importante en la modulación de la actividad neuronal al proporcionar lactato a las neuronas, siendo transformado en piruvato, aumentando el ATP y ocasionando despolarización de las mismas. Además, la alteración de circunstancias fisiológicas (p. ej., privación de sueño, estímulos luminosos repetidos) puede ocasionar crisis en individuos con situaciones predisponentes.

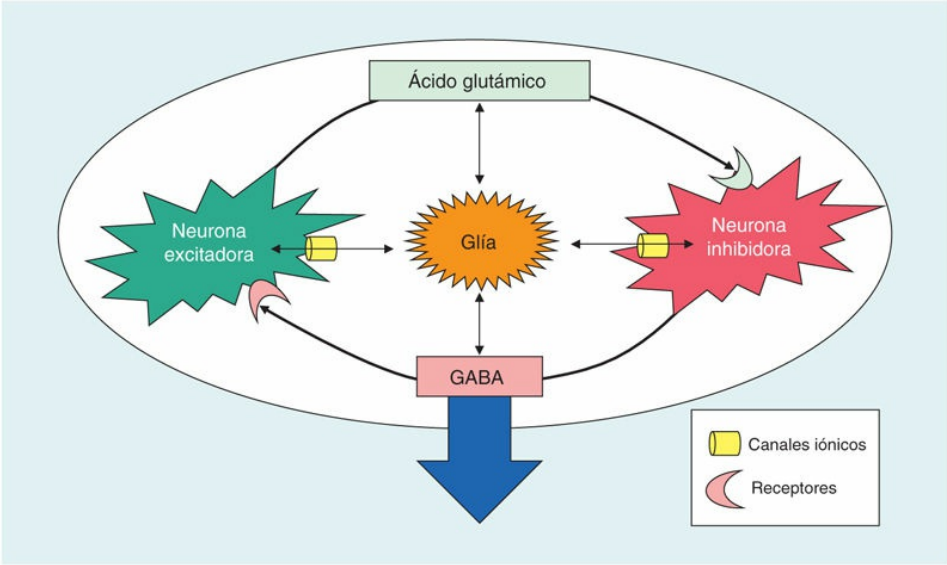


FIGURA E78-4 Foco epileptógeno.

Las principales *alteraciones electrolíticas* que pueden desencadenar una crisis son la hiperpotasemia, la hipocalcemia y la hipomagnesemia, que ocasionan despolarización neuronal y aumento de la excitabilidad sináptica.

Las alteraciones de la barrera hematoencefálica o la agresión estructural del parénquima cerebral, al modificar la composición del líquido intersticial e intracelular, promueven el *aumento de volumen de las neuronas y de las células de la glía.* Este hecho facilita la excitación neuronal debido a la interacción celular.

Las *alteraciones de los sistemas neurotransmisores* son un mecanismo bien caracterizado como desencadenante de crisis. Así, tanto el aumento de la generación de neurotransmisores excitadores (p. ej., glutamato o aspartato durante la agresión hipóxica del sistema nervioso) como la depleción de neurotransmisores inhibidores (p. ej., GABA en deficiencia de vitamina B_6 o por empleo de antagonistas) pueden desencadenar crisis.

Consecuencias

La clasificación más habitual de las crisis incluye dos tipos principales: las generalizadas y las focales. En las *crisis generalizadas* existe una pérdida del nivel de conciencia (más o menos prolongada), mientras que en las *crisis focales* las manifestaciones son atribuibles a una localización concreta («foco epiléptico»).

En las crisis generalizadas, la alteración funcional depende de la activación de estructuras centroencefálicas o cortical difusa. Por el contrario, en las formas focales, la alteración corresponde a una activación cortical localizada (fig. 78-9).

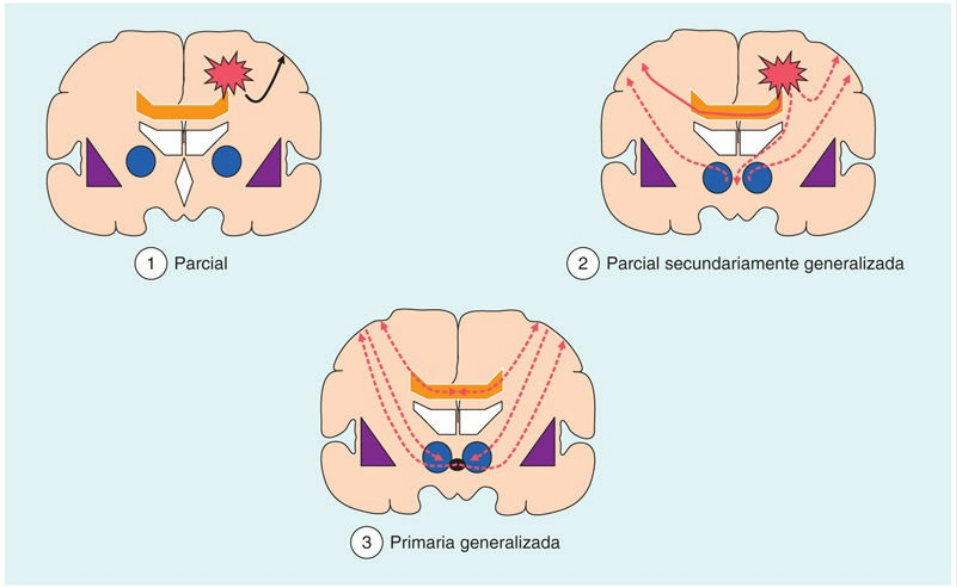


FIGURA 78-9 Tipos de epilepsia.

En las crisis focales es posible que la actividad eléctrica se propague (por vía sináptica o no sináptica) a otras estructuras neurológicas, lo que ocasiona una afectación difusa del sistema nervioso *(crisis parcial secundariamente generalizada)* (v. fig. 78-9).

Manifestaciones

Las crisis se expresan por alteraciones neurológicas diversas y pueden ser comprobadas por estudios electroencefalográficos.

Manifestaciones clínicas

El dato común de las *crisis generalizadas* es la pérdida del nivel de conciencia, asociado a otras manifestaciones bilaterales y simétricas. Las dos formas más características son las crisis tónico-clónicas *(grand mal)* y las ausencias típicas *(petit mal).*

Las *crisis tónico-clónicas generalizadas* se caracterizan por varias fases consecutivas con una duración entre 5 y 10 min: *a)* pérdida de conciencia; *b)* fase tónica, en la que tiene lugar una contracción brusca de la musculatura (de miembros, raquis, tórax y cara), lo que se manifiesta por emisión de sonido agudo y cianosis (por afectación de la musculatura respiratoria), la adopción de una postura antigravitatoria (opistótonos) y la mordedura de la lengua; *c)* fase clónica, con sacudidas musculares rítmicas, y *d)* fase poscrítica, en la que se recupera progresivamente el nivel de conciencia, con pérdida de control de esfínteres y emisión de espuma por la boca; pueden persistir durante un tiempo breve alteraciones focales (parálisis de Todd).

Las *ausencias típicas* son episodios breves (< 30 s), en los que cesa la

actividad normal, cambiando la expresión facial y pudiendo aparecer automatismos. El enfermo recupera su actividad normal sin confusión aparente.

Las manifestaciones de las *crisis focales* dependen de la localización del foco epiléptico. Habitualmente se clasifican en simples y complejas (si afectan al lóbulo temporal).

Las *crisis simples* pueden afectar a cuatro esferas: motora (p. ej., músculos aislados, musculatura hemicorporal, progresión somatotópica [crisis jacksoniana]), sensibilidad y sentidos (p. ej., sensibilidad somática, visual, auditiva), vegetativa (p. ej., digestiva, circulatoria, enurética, genésica) o psíquica (p. ej., disnésica [sensación de *déjà vu*], gelásticas [risa paroxística], dacrísticas [llanto paroxístico]). Las crisis complejas se asocian con alteración del nivel de conciencia, automatismos y diversas manifestaciones psíquicas.

Manifestaciones electroencefalográficas

En el momento de la crisis, el dato característico es la presencia de complejos punta-onda, traducción de la despolarización sincronizada de neuronas corticales, que permite distinguirla de otros trastornos paroxísticos (p. ej., síncope) y localizar el foco.

Autoevaluación

Preguntas

1. ¿Cuál de las siguientes estructuras está implicada en el tránsito de la vigilia al sueño?
    a) Formación reticular pontina
    b) Núcleo supraquiasmático
    c) Núcleo preóptico ventrolateral del hipotálamo
    d) Núcleo del rafe
    e) Núcleos tuberomamilares
2. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones acerca del sueño no-REM es falsa?
    a) Ocupa aproximadamente un 20% del total del sueño
    b) Existe una abolición prácticamente completa del tono muscular
    c) Se produce liberación de GH
    d) Se mantiene el control de la tensión arterial
    e) Se asocia a control de la temperatura
3. Durante la vigilia, en condiciones normales y con los ojos cerrados, el ritmo predominante en la región posterior es:
    a) α
    b) β

c) γ
d) δ
e) θ

4. Se ha observado una alteración del sistema de la orexina en:
   a) Insomnio familiar fatal
   b) Síndrome de apnea del sueño
   c) Síndrome de narcolepsia-cataplejía
   d) Síndrome de Kleine-Levin
   e) Ninguno de los anteriores
5. En un paciente en coma, la simetría y la reactividad pupilar sugieren:
   a) Herniación transtentorial
   b) Afectación mesencefálica
   c) Afectación protuberancial
   d) Afectación bulbar
   e) Ninguna de las anteriores
6. En un paciente con coma estructural y afectación diencefálica, no esperaría encontrar:
   a) Miosis
   b) Respiración apnéustica
   c) Reflejo oculocefálico conservado
   d) Reflejo oculovestibular conservado
   e) Postura de decorticación
7. ¿Cuál de las siguientes características no se incluye en la definición de demencia?
   a) Carácter adquirido
   b) Persistencia
   c) Alteración del nivel de conciencia
   d) Afectación de varios tipos de funciones superiores
   e) Ninguno de los anteriores
8. La acumulación de proteína τ fosforilada en la enfermedad de Alzheimer es el dato característico de:
   a) Las placas neuríticas seniles
   b) Los ovillos neurofibrilares
   c) La angiopatía amiloide
   d) La degeneración granulovacuolar del hipocampo
   e) Ninguno de los anteriores
9. La deficiencia de vitamina B_6 se asocia a crisis epilépticas por:
   a) Alteraciones en los canales del sodio
   b) Alteraciones en los canales del potasio
   c) Disminución de la síntesis de glutamato
   d) Disminución de la síntesis de GABA
   e) Alteración de los receptores NMDA
10. Las crisis gelásticas se caracterizan por:
   a) Alteraciones motoras
   b) Alteraciones sensitivas

c) Alteraciones olfatorias
d) Risa paroxística
e) Llanto paroxístico

Respuestas

1. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: la transición entre la fase de vigilia y el sueño no-REM está regulada principalmente por el núcleo preóptico ventrolateral del hipotálamo, sobre el que influyen varios mediadores químicos. Uno de los más importantes es la adenosina, que se acumula en el sistema nervioso dependiendo del tiempo de vigilia. Además, intervienen otras sustancias químicas como citocinas (interleucina 1 [IL-1] o factor de necrosis tumoral α [TNF-α]), lo que explicaría la somnolencia asociada a la inflamación, y otros neurotransmisores.

2. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: el sueño no-REM ocupa aproximadamente el 80% del total y se denomina también sueño ortodoxo. En esta fase disminuye de manera progresiva el tono muscular, aunque sin anularse, y no existen movimientos oculares. Por otro lado, la presión arterial, la respiración y la frecuencia cardíaca son regulares; se mantiene el control de la temperatura y se libera hormona del crecimiento (GH).

3. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: el EEG se realiza en condiciones basales, tanto con los ojos cerrados como con los ojos abiertos, y empleando diversas técnicas de «activación» (p. ej., hiperventilación, estimulación luminosa intermitente, sueño o fármacos). En cada registro interesa evaluar la amplitud, la frecuencia y la morfología de las ondas. La amplitud varía entre 5 y 200 μV y la frecuencia oscila entre 0 y 20 Hz. Atendiendo a la frecuencia, se distinguen cuatro rangos principales: β (> 12 Hz), α (8-12 Hz), θ (4-8 Hz) y δ (0-4 Hz) (v. fig. 78-3A). En el individuo sano, en estado de vigilia, en reposo y con los ojos cerrados, se detecta un rango α en las regiones posteriores, pero con frecuencias en rango β en la zona anterior y frecuencias más bajas en la región temporal.

4. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: el síndrome de Gélineau es un cuadro complejo que

en su manifestación completa asocia varios datos: 1) narcolepsia; 2) cataplejía; 3) parálisis del sueño, y 4) alucinaciones hipnagógicas. En los últimos años se han observado dos hechos en la patogenia del mismo: la frecuente asociación a HLA-DQB1*06:02 y la alteración de la acción de la orexina, lo que sugiere un mecanismo autoinmune.

5. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: la asimetría pupilar es muy sugerente de una hernia transtentorial. Las pupilas simétricas, pero arreactivas, indican, con excepciones, una lesión del tronco (puntiformes en lesiones de la protuberancia, midriáticas en lesiones mesencefálicas). Finalmente, la reactividad pupilar normal sugiere la normalidad de las estructuras troncoencefálicas.

6. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: en este momento el paciente está estuporoso, ya que el sufrimiento del sistema activador ascendente es discreto. La afectación de esta región ocasiona un patrón respiratorio de Cheyne-Stokes. Las pupilas son mióticas por estar anulados los impulsos que desde el hipotálamo descienden hasta la región alta de la médula dorsal para proporcionar inervación simpática al ojo, pero reaccionan a la luz. Los reflejos oculocefálico y oculovestibular están conservados. Como la lesión está situada encima del núcleo rojo, las extremidades adoptan la postura de decorticación, es decir, las superiores en flexión y las inferiores en extensión.

7. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: la demencia es un síndrome caracterizado por un deterioro del contenido de la conciencia, que presenta varias características particulares: 1) tiene un carácter adquirido, lo que excluye situaciones congénitas (oligofrenia); 2) es persistente (> 3 meses), lo que permite diferenciarla del *delirium* y del estado confusional agudo; 3) no se asocia a alteraciones del nivel de conciencia, y 4) afecta simultáneamente a varios tipos de funciones superiores (memoria, lenguaje, habilidades visoespaciales, personalidad y cognición), lo que permite distinguirla de alteraciones aisladas de cada una de estas funciones.

8. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: la enfermedad de Alzheimer realmente es un síndrome que se caracteriza por dos datos histopatológicos principales —las placas neuríticas (seniles) y los ovillos neurofibrilares— localizados en zonas

específicas del sistema nervioso central (hipocampo, amígdala, corteza de asociación y núcleo de Meynert). Las placas neuríticas están formadas por un núcleo *(core)* constituido por depósitos extracelulares de β-amiloide (proteína 42) rodeados por restos neuronales, apolipoproteínas, microglía activada y astrocitos reactivos. Los ovillos neurofibrilares están formados por agregados insolubles de una proteína hiperfosforilada (τ), asociada en condiciones normales a los microtúbulos. Otras alteraciones histopatológicas son la angiopatía amiloide, la pérdida de sinapsis y la degeneración granulovacuolar del hipocampo.

9. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: las alteraciones de los sistemas neurotransmisores son un mecanismo bien caracterizado como desencadenante de crisis. Así, tanto el aumento de la generación de neurotransmisores excitadores (p. ej., glutamato o aspartato durante la agresión hipóxica del sistema nervioso) como la depleción de neurotransmisores inhibidores (p. ej., GABA en deficiencia de vitamina B_6 o por empleo de antagonistas) pueden desencadenar crisis.

10. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: las crisis simples pueden afectar a cuatro esferas: motora (p. ej., músculos aislados, musculatura hemicorporal, progresión somatotópica [crisis jacksoniana]), sensibilidad y sentidos (p. ej., sensibilidad somática, visual, auditiva), vegetativa (p. ej., digestiva, circulatoria, enurética, genésica) o psíquica (p. ej., disnésica [sensación de *déjà vu*], gelásticas [risa paroxística], dacrísticas [llanto paroxístico]). Las crisis complejas se asocian con alteración del nivel de conciencia, automatismos y diversas manifestaciones psíquicas.

CAPÍTULO 79

2070

Fisiopatología de los elementos protectores y de la circulación del sistema nervioso central

En este último capítulo sobre fisiopatología y patogenia general del sistema nervioso, se incluyen varios aspectos aparentemente inconexos, pero, en la práctica, íntimamente relacionados. Inicialmente se describirán los aspectos básicos de los dos principales elementos protectores del sistema nervioso central: el líquido cefalorraquídeo y las meninges. En la segunda parte, se revisará la fisiopatología de la circulación del sistema nervioso central (arterial y venosa). La última parte incluye el estudio de las modificaciones de la presión intracraneal, que dependen, además de los elementos anteriores (líquido cefalorraquídeo y sangre), de la masa encefálica (normal o patológica).

Fisiopatología del líquido cefalorraquídeo

Recuerdo fisiológico

El líquido cefalorraquídeo (LCR) ocupa dos regiones: *a)* el sistema ventricular, localizado en la zona interior del encéfalo, y *b)* el espacio subaracnoideo, tanto periencefálico como perimedular (fig. 79-1). El origen principal (60-80%) de este líquido son los plexos coroideos constituidos por proyecciones vasculares y de tejido nervioso, recubiertos de una capa especializada de células ependimarias. Los plexos coroideos se localizan en el interior de los ventrículos laterales a los que vierten el LCR, por un proceso de secreción activa (dependiente de la anhidrasa carbónica) y de difusión pasiva. De los ventrículos laterales, el líquido accede al tercer ventrículo a través de los agujeros de Monro y se dirige al cuarto ventrículo a través del acueducto de Silvio. La salida del LCR desde el sistema ventricular al espacio subaracnoideo se produce en la base del cráneo a través de los agujeros de Luschka (laterales) y Magendie (central).

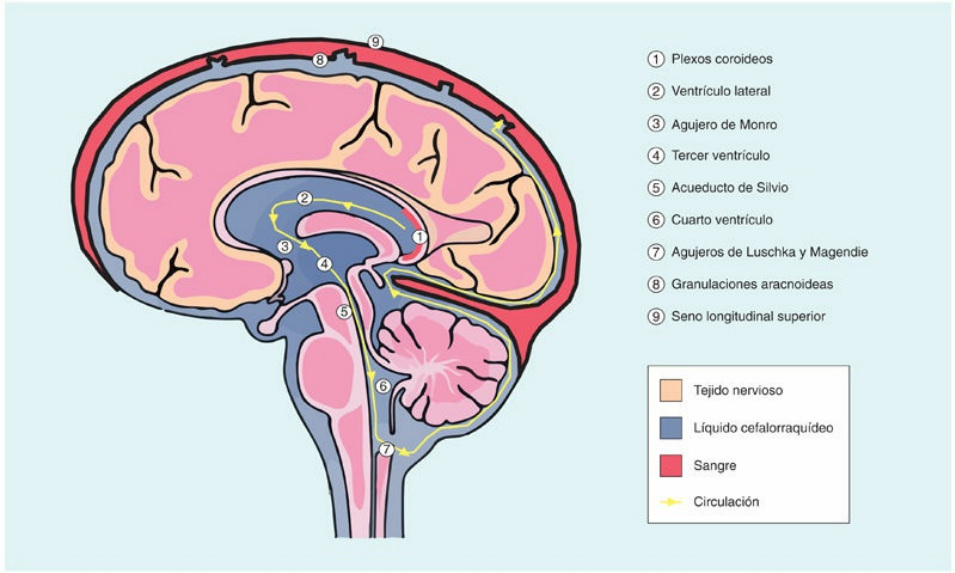


FIGURA 79-1 Circulación del líquido cefalorraquídeo.

En el espacio subaracnoideo, el LCR circula en dos sentidos: hacia arriba (convexidad cerebral) y hacia abajo (espacio perimedular). La reabsorción de este líquido tiene lugar en las vellosidades aracnoideas situadas en el seno sagital superior, en otros senos venosos intracraneales y en torno a las raíces de la médula espinal. Cada vellosidad aracnoidea funciona como una válvula de sentido único, ya que el LCR y la sangre están separados por una capa de células asociadas por uniones estrechas, y transporta los componentes solubles y celulares a través de vesículas gigantes.

El volumen de LCR normal es de 125 a 150 mL, un 20% del cual se distribuye en el espacio ventricular y el 80% restante en el espacio subaracnoideo. El ritmo de producción y reabsorción normal es de 20 mL/h, lo cual implica que la totalidad del LCR se renueva aproximadamente tres veces al día. Los principales factores que modulan la circulación del LCR son los cilios de las células del epéndimo y los cambios de volumen intracraneal coincidiendo con los ciclos cardíaco y respiratorio.

El LCR desempeña importantes funciones en el sistema nervioso central: *a) mecánica,* manteniendo en suspensión a la médula y el encéfalo, y protegiéndolo de la agresión externa; *b) reguladora,* a través del pH que modifica la ventilación pulmonar (v. cap. 18) y el flujo sanguíneo cerebral (v. más adelante), y *c) transportadora* de elementos catabólicos para su vertido final a la sangre y de algunos neurotransmisores.

Exploración

La evaluación de las diferentes características del LCR puede realizarse de dos formas: mediante estudios de imagen y a través de la punción lumbar.

Estudios de imagen

La *tomografía computarizada (TC)* o la *resonancia magnética (RM)* permiten la valoración del sistema ventricular y del espacio subaracnoideo. Por otro lado, puede estudiarse la circulación del LCR tras la introducción de isótopos en el espacio subaracnoideo lumbar.

Punción lumbar

Consiste en la introducción de una aguja estéril a través del espacio situado entre las últimas vértebras lumbares (L3-L4 o L4-L5) hasta acceder al espacio subaracnoideo. Esta técnica se realiza con el individuo acostado en decúbito lateral y en posición fetal. Inicialmente, se limpia la piel con un antiséptico y se introduce un anestésico en los tejidos profundos hasta llegar al espacio subaracnoideo. La punción lumbar está contraindicada en presencia de infección local o si existe un aumento de presión intracraneal, ya que existe el riesgo de provocar un desplazamiento hacia abajo del tronco del encéfalo y una hernia a través del agujero occipital (v. más adelante). Las principales complicaciones de esta técnica, además de la herniación, son la cefalea (por disminución de la presión intracraneal), la lesión traumática de las raíces nerviosas situadas en esa zona y la infección local.

Una vez introducida la aguja en el espacio cefalorraquídeo, se procede a la medida de la presión del LCR para, posteriormente, extraer líquido (en varios tubos), en el que se observará su aspecto macroscópico y se realizarán

diferentes determinaciones analíticas.

Presión. Se mide de forma exacta con un manómetro que se acopla a la aguja de punción. Además de determinar su valor, interesa estudiar sus modificaciones al toser o al comprimir las venas yugulares (maniobra de Queckenstedt). La respuesta normal a estas maniobras es la elevación de la presión, lo cual indica la normal circulación del líquido o, expresado de otra manera, la ausencia de bloqueo.

Si la presión se determina en la posición mencionada (decúbito lateral), los valores normales son de 6 a 20 cmH_2O (25 cmH_2O en obesos). Valores de presión superiores a 25 cmH_2O indican la presencia de hipertensión craneal (v. más adelante), ya que el aumento de la presión dentro del cráneo se transmite al espacio subaracnoideo perimedular. Por el contrario, cifras inferiores a 6 cmH_2O indican hipotensión y son características en el bloqueo del espacio subaracnoideo que aparece en el síndrome de compresión medular (v. cap. 74).

Si no se dispone de un manómetro, es posible valorar —de forma menos precisa— la presión del LCR observando cómo fluye. Así, en condiciones normales es en forma de goteo continuo; cuando es hipertenso, es a chorro, y si es hipotenso, gotea lentamente o, incluso, no fluye.

Aspecto. En condiciones normales, el LCR es claro y transparente —como «agua de roca» según la expresión clásica—. Las principales modificaciones del aspecto son:

- **Aspecto turbio u opalino.** Corresponde habitualmente a un aumento del componente celular, sobre todo de neutrófilos.
- **Color rojo.** Aparece en dos circunstancias: hemorragias intracraneales que acceden al sistema ventricular o al espacio subaracnoideo, o bien traumatismo por la propia punción lumbar. Para distinguir entre estas dos situaciones, es útil considerar el aspecto del líquido en los tubos extraídos de forma secuencial. De este modo, si la punción ha sido traumática, el color rojo será menos intenso a medida que se extraiga más líquido, mientras que será similar en todos los tubos si existe un sangrado en el sistema nervioso central. Por otro lado, la centrifugación del LCR en los casos traumáticos demostrará un sobrenadante transparente, mientras que en presencia de sangrado aparecerá xantocromía si se realiza antes de 2 h.
- **Aspecto xantocrómico** (amarillento o anaranjado). Corresponde a la presencia de productos de degradación de la hemoglobina (p. ej., hemorragia subaracnoidea), aumento de bilirrubina (p. ej., en el recién nacido) o elevación del contenido proteico (> 150 mg/dL).
- **Color verdoso.** Aparece en situaciones de aumento de bilirrubina y en presencia de una elevada cantidad de leucocitos polimorfonucleares neutrófilos (debido al color verde de la mieloperoxidasa).
- **Color negro.** Sugiere la presencia de metástasis de un melanoma.

Composición. Los datos más útiles son los siguientes:

- **Datos citológicos.** El LCR normal contiene menos de 5 leucocitos/μL, en el recuento diferencial corresponde a células redondas (linfocitos o macrófagos) y menos de 5 eritrocitos/μL. Como hemos señalado previamente, el aumento de eritrocitos indica la existencia de hemorragia intracraneal o punción lumbar traumática. La elevación del número de leucocitos se denomina pleocitosis y aparece en procesos infecciosos (meningitis o meningoencefalitis), inflamatorios (p. ej., en la afectación meníngea del lupus eritematoso) y, más rara vez, tumorales. La magnitud de la elevación y el recuento diferencial son datos importantes en la orientación diagnóstica. Así, por ejemplo, valores superiores a 1.000 leucocitos/μL prácticamente solo aparecen en las meningitis bacterianas. Por otro lado, el aumento de leucocitos polimorfonucleares neutrófilos sugiere una meningitis bacteriana, mientras que el aumento de células mononucleares orienta hacia una meningitis viral, tuberculosa o procesos no infecciosos. Además de las células normales, en presencia de metástasis meníngeas, pueden observarse células tumorales.
- **Datos bioquímicos.** Los que se solicitan habitualmente son la glucosa, las proteínas y el lactato.

  Concentración de glucosa en el LCR. Depende de tres factores: la concentración sanguínea, el transporte a través de los plexos coroideos y el consumo local por células inflamatorias o tumorales. Los valores normales son aproximadamente un 60% de los presentes en la sangre. La hiperglucorraquia aparece de forma característica en presencia de diabetes mellitus mal controlada. La hipoglucorraquia es característica en las infecciones (bacterianas, tuberculosas y fúngicas) y en la infiltración neoplásica.

  La concentración de proteínas en el LCR. La concentración normal es menor de 45 mg/dL. Un aumento de proteínas puede corresponder a varios mecanismos diferentes: *a)* el aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica (en procesos inflamatorios y tumorales); *b)* el aumento de síntesis local (p. ej., en la esclerosis múltiple); *c)* la disminución de su eliminación (por bloqueo de la circulación en el síndrome de compresión medular), y *d)* la destrucción celular excesiva (p. ej., en las hemorragias en las que cada 1.000 eritrocitos la concentración proteica aumenta 1 mg/dL). Teniendo en cuenta que el mecanismo más frecuente es la alteración de la barrera hematoencefálica, la regla general es que aumenten paralelamente las proteínas y las células. La ausencia de esta correlación se denomina disociación albuminocitológica y aparece de forma característica en las polineuropatías (en las que la lesión se extiende a las raíces, incluidas en el espacio subaracnoideo) y en el síndrome de compresión medular. En ocasiones, tiene interés estudiar el tipo de proteínas elevadas

mediante electroforesis (p. ej., en la esclerosis múltiple aumenta la concentración local de inmunoglobulina G [IgG] y aparecen bandas oligoclonales).

Lactato en el LCR. Está elevado de forma característica en las meningitis bacterianas.

- **Datos microbiológicos.** Se pueden aplicar al LCR las mismas técnicas que se utilizan en la sangre y en otros líquidos biológicos para identificar los agentes vivos causantes de la inflamación de las meninges y de los centros nerviosos.

Síndromes

Las alteraciones del LCR pueden afectar a su composición o a su dinámica. Las alteraciones de la *composición* derivan de la anormalidad de las estructuras relacionadas (meninges, sistema nervioso central o raíces nerviosas) y se estudian en los apartados correspondientes. Las alteraciones de la *dinámica* más importantes son el bloqueo que aparece en el síndrome de compresión medular (v. cap. 74) y las que llevan a la hidrocefalia, que estudiaremos a continuación.

Hidrocefalia

Se denomina hidrocefalia a la acumulación excesiva de LCR en el sistema nervioso central.

Mecanismos y causas

Existen tres tipos de hidrocefalia (fig. 79-2):

- **Hidrocefalia *ex vacuo*.** Corresponde a situaciones en las que se produce una atrofia del encéfalo, por lo que el LCR ocupa dicho espacio. Esta forma también recibe el nombre de hidrocefalia «compensadora». En este caso, no se eleva la presión craneal, ya que el líquido ocupa el espacio del tejido nervioso atrofiado.
- **Hidrocefalia no comunicante.** Se debe a la obstrucción en algún punto del sistema ventricular. Las causas son muy diversas (p. ej., alteraciones del desarrollo o tumores). En algunos textos también se denomina a esta forma hidrocefalia «obstructiva», lo que es parcialmente incorrecto, pues algunas formas de hidrocefalia no comunicante también se deben a obstrucción de la circulación del LCR.
- **Hidrocefalia comunicante.** En esta forma no existe obstrucción en el sistema ventricular y el líquido accede al espacio subaracnoideo. Existen dos mecanismos principales en su génesis: *a)* incremento en la formación, que aparece en los tumores de los plexos coroideos —muy poco frecuentes— y cuando, en la inflamación de las meninges,

estas estructuras son irritadas, y *b)* disminución de la reabsorción en las vellosidades aracnoideas (p. ej., en la inflamación meníngea o de forma secundaria a hemorragias subaracnoideas).

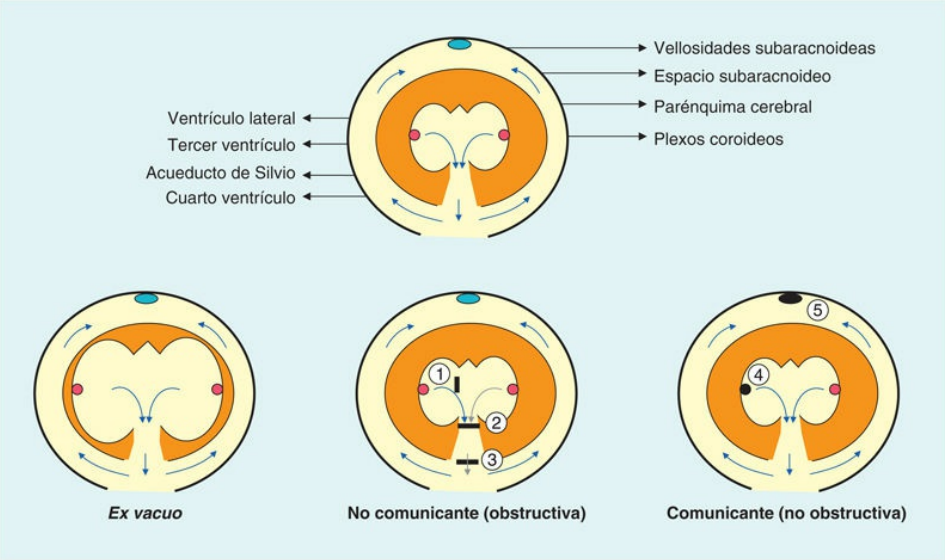


FIGURA 79-2 Tipos de hidrocefalia. *1,* bloqueo del agujero de Monro; *2,* bloqueo del acueducto de Silvio; *3,* bloqueo de los agujeros de Luschka y Magendie; *4,* alteración de los plexos coroideos; *5,* alteración de las vellosidades aracnoideas.

Consecuencias y manifestaciones

En la hidrocefalia *ex vacuo* no existen manifestaciones por la acumulación de líquido porque la presión del LCR es normal. Tanto en la hidrocefalia comunicante como en la no comunicante, se produce un aumento de la presión intracraneal, cuyas manifestaciones se estudian al final de este capítulo.

Existe una forma peculiar de hidrocefalia en el adulto denominada hidrocefalia «normotensa» o hidrocefalia «crónica», que se manifiesta por una tríada característica de alteraciones de la marcha, incontinencia urinaria y demencia (tríada de Hakim). En estos casos, la presión del LCR es normal en términos absolutos, aunque mediante monitorización continua se han observado «ondas de hipertensión» que irían dilatando el sistema ventricular y «normalizando» la presión posterior. No existe una explicación clara de este trastorno.

Fisiopatología del sistema meníngeo

Recuerdo anatómico y fisiológico

Las meninges son tres cubiertas que envuelven los centros nerviosos, conocidas como duramadre, aracnoides y piamadre (fig. 79-3). La duramadre, que es la más externa, es gruesa y rica en tejido fibroso, y está adherida a la superficie interna del cráneo y de la columna vertebral. La aracnoides y la piamadre, que son las meninges blandas o leptomeninges, son más delgadas; la primera está situada por dentro de la duramadre y en contacto con ella, mientras que la piamadre cubre la superficie externa del cerebro y de la médula.

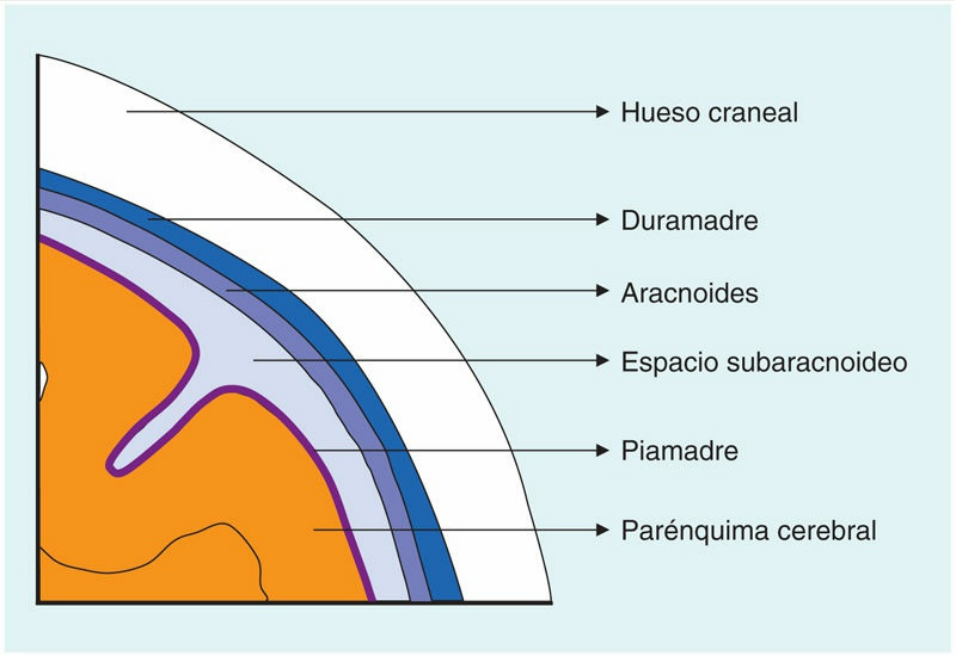


FIGURA 79-3 Estructura general del sistema meníngeo.

El espacio situado entre la aracnoides y la piamadre se denomina espacio subaracnoideo y contiene el LCR. Este espacio no es totalmente libre, ya que está atravesado por trabéculas, que enlazan las dos membranas que lo delimitan, por los pares craneales en su trayecto inicial y por las raíces medulares. El espacio subaracnoideo se extiende hacia la cavidad orbitaria (rodeando al nervio óptico) y penetra en el tejido nervioso, acompañando a los vasos (espacio de Virchow- Robin).

Exploración

La observación directa de las meninges mediante estudios de imagen (TC, RM) solo es posible si estas están inflamadas. El estudio del LCR obtenido por punción lumbar informa indirectamente de las alteraciones de las meninges.

Síndrome meníngeo

Mecanismos y causas

El mecanismo general del síndrome meníngeo es la irritación de las meninges blandas. Las principales causas responsables de la irritación meníngea son: *a)* los *agentes vivos* (bacterias, virus, hongos, parásitos), que acceden al espacio subaracnoideo desde la sangre, focos próximos (p. ej., oído o senos paranasales) o directamente del exterior (traumatismos, cirugía); *b)* la sangre, en el curso de las hemorragias subaracnoideas, y *c)* las células neoplásicas (carcinomatosis meníngea).

Consecuencias y manifestaciones

Las *consecuencias* de la irritación meníngea son de dos tipos: el desarrollo de hipertensión intracraneal, así como la afectación de los pares craneales y de las raíces nerviosas que atraviesan el espacio subaracnoideo.

En la génesis de la hipertensión intracraneal intervienen varios mecanismos: *a)* la irritación de los plexos coroideos, que aumenta la producción de LCR; *b)* la alteración de la circulación por acumulación de exudados; *c)* el bloqueo de la reabsorción en las vellosidades aracnoideas, y *d)* la presencia de edema cerebral (vasogénico y citotóxico), debido al aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y al daño de la membrana celular por agentes relacionados con la inflamación.

Las *manifestaciones clínicas* incluyen las correspondientes a la hipertensión intracraneal (v. más adelante), las debidas a la irritación de las meninges y raíces espinales, así como la respuesta refleja a la distensión de estas estructuras.

Los datos clínicos secundarios a la irritación son el dolor, la hipersensibilidad sensitiva y sensorial, además de la adopción de una actitud característica. El *dolor* se localiza en la cabeza y en el raquis y, siguiendo la dirección de las raíces, se irradia a las extremidades. La *hipersensibilidad* condiciona una mala tolerancia al contacto cutáneo y a los estímulos luminosos y acústicos. El paciente adopta una actitud «en gatillo de fusil», es decir, con la cabeza y el tronco extendidos y las extremidades flexionadas. Esta actitud es el resultado de la contracción refleja de los músculos extensores de la cabeza y del tronco, así como de los flexores de las extremidades. Su finalidad es mantener relajadas e inmovilizadas las meninges y las raíces irritadas.

La respuesta refleja a la distensión se expresa por tres datos característicos conocidos como «signos meníngeos»: la rigidez de la nuca, el signo de Kernig

y el signo de Brudzinski (fig. 79-4). La *rigidez de la nuca* se manifiesta por la incapacidad para flexionar pasivamente la cabeza (aunque no están impedidos los movimientos laterales, lo que permite diferenciarla de la que aparece en problemas cervicales). El *signo de Kernig* consiste en la imposibilidad para levantar pasivamente la pierna extendida (o para extender la rodilla manteniendo la cadera flexionada). Finalmente, el *signo de Brudzinski* consiste en la flexión de las rodillas cuando se intenta incorporar al paciente situado en decúbito supino actuando sobre el occipucio.

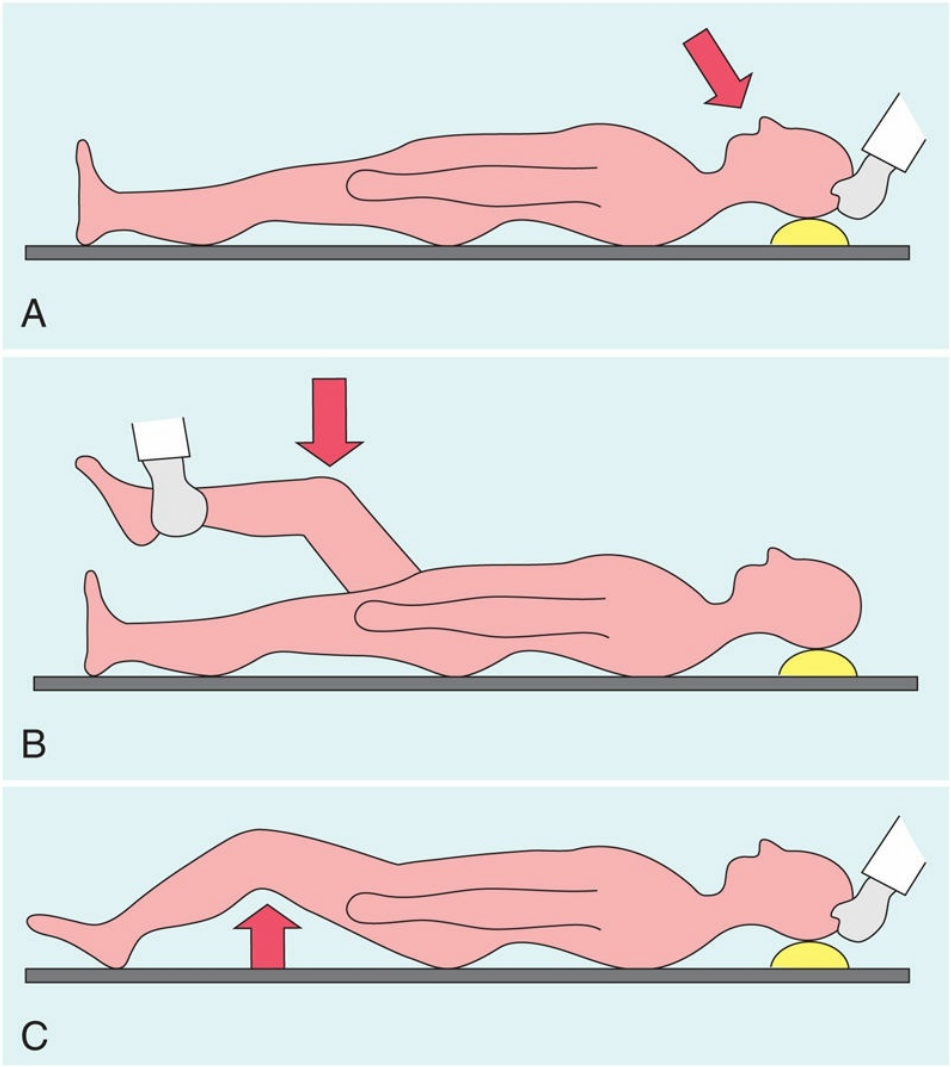


FIGURA 79-4 Signos meníngeos. **A.** Rigidez de la nuca. **B.** Signo de Kernig. **C.** Signo de Brudzinski.

Mediante punción lumbar es posible comprobar las *alteraciones del LCR*. De forma general, se detectan un aumento de la presión, pleocitosis, hipoglucorraquia e hiperproteinorraquia. Dependiendo de la causa, puede demostrarse la presencia de agentes vivos, sangre o células neoplásicas.

Fisiopatología de la circulación del sistema nervioso central

Recuerdo anatómico

Sistema arterial

La circulación del encéfalo procede de dos sistemas derivados de la aorta: las arterias carótidas internas y las arterias vertebrales (fig. 79-5). De las arterias carótidas derivan dos grandes ramas, las arterias cerebrales anterior y media, mientras que las arterias vertebrales de ambos lados se unen para formar el tronco basilar, del que nacen las cerebrales posteriores. Estos dos sistemas arteriales establecen conexiones entre sí (polígono de Willis) y mantienen anastomosis con vasos extracerebrales (p. ej., la oftálmica, rama de la carótida interna, que enlaza con la carótida externa). El polígono de Willis queda formado por la comunicante anterior (que une ambas arterias cerebrales anteriores), la carótida interna y sus ramas, las comunicantes posteriores (que unen las carótidas internas con las vertebrales del mismo lado) y el tronco basilar. La existencia de estas anastomosis permite, en situaciones de estenosis progresiva, la compensación de la irrigación cerebral.

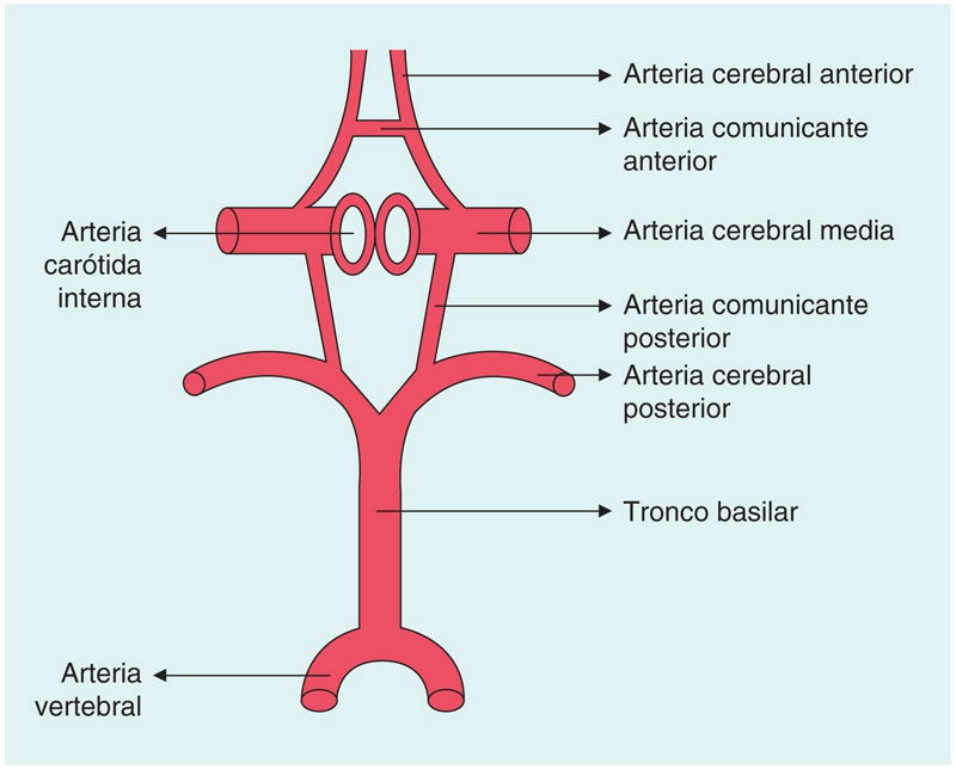


FIGURA 79-5 Circulación arterial cerebral.

Las *arterias carótidas* irrigan, aproximadamente, los dos tercios anteriores del encéfalo, mientras que el *sistema vertebrobasilar* se encarga de la irrigación del tercio posterior, del tronco del encéfalo y del cerebelo (fig. 79-6). La *arteria cerebral anterior* es la responsable del aporte sanguíneo a la cara interhemisférica de los lóbulos frontales y temporales, las cuatro quintas partes anteriores del cuerpo calloso y, a través de la arteria de Heubner, la cabeza del núcleo caudado y la porción anterior de la cápsula interna. La *arteria cerebral media* también irriga un territorio cortical (la mayor parte de la cara externa hemisférica) y una zona profunda (hipotálamo, así como el resto de los núcleos de la base y de la cápsula interna) a través de la arteria de Charcot y Bouchard. Finalmente, la *arteria cerebral posterior* es la encargada del aporte sanguíneo a la corteza occipital, el mesencéfalo, la epífisis y el tálamo, a través de la arteria talamogeniculada.

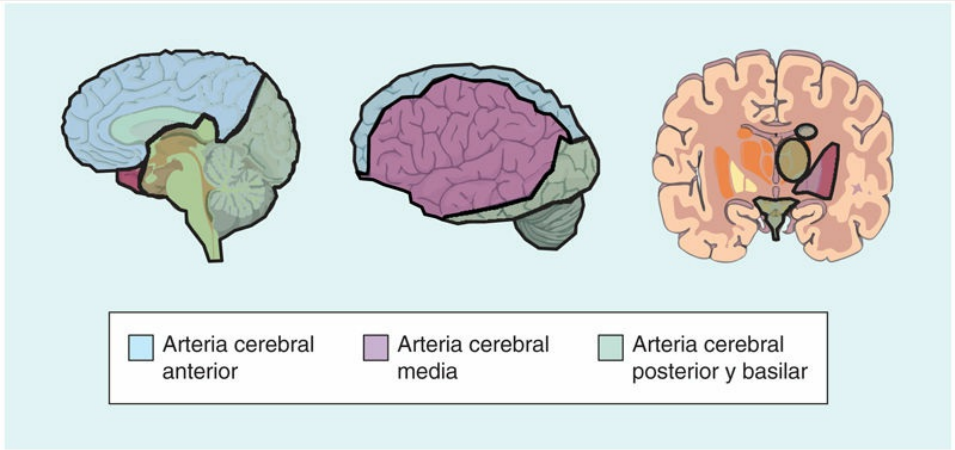


FIGURA 79-6 Irrigación del encéfalo.

Microcirculación. Barrera hematoencefálica

La microcirculación en el encéfalo es peculiar debido a la existencia de la barrera hematoencefálica, que da lugar a una situación inmunológica y química especial. Esta barrera posee dos componentes: la barrera sangre-sistema nervioso y la barrera sangre-LCR (ya estudiada previamente). La barrera entre la sangre y el sistema nervioso depende de dos factores fundamentales: las uniones estrechas entre las células del endotelio capilar y el recubrimiento externo de los capilares por las prolongaciones de los astrocitos. Este doble componente limita, en condiciones normales, el paso de células y de moléculas (exceptuando las liposolubles de Pm inferior a 400-600 Da).

Solamente en algunas regiones concretas (p. ej., la eminencia media del suelo del tercer ventrículo y el «área postrema», pequeña región alrededor del extremo caudal del cuarto ventrículo), existe un contacto más directo entre la

sangre y las estructuras nerviosas.

Sistema venoso

El sistema venoso cerebral es complejo. Se inicia en las venas superficiales (que drenan la corteza) y en las venas profundas (que drenan los núcleos de la base, las paredes ventriculares y el centro oval). Ambos tipos de venas desembocan en los senos venosos, dispuestos en tres localizaciones: en la convexidad (p. ej., seno longitudinal superior, senos sigmoideos y senos transversos), en la base (p. ej., senos cavernosos y petrosos) y en la región intermedia (seno longitudinal inferior y seno recto). Los senos venosos se localizan entre las capas perióstica y meníngea de la duramadre, por lo cual sus paredes están constituidas por un tejido fibroso (no muscular) diferente al de otras venas; razón por la cual son más rígidos y no se colapsan con facilidad. Su luz está revestida por endotelio y, al igual que las venas cerebrales, no contienen válvulas. La sangre procedente de los senos venosos drena en la vena yugular interna.

Recuerdo fisiológico

El flujo de la circulación cerebral es aproximadamente 800 mL/min, lo que para un peso de 1.400 g significa el 15-20% del gasto cardíaco para un órgano que solo contribuye con el 2-3% al peso corporal.

Básicamente, la magnitud del flujo depende de la presión de perfusión cerebral, equivalente a la presión arterial media menos la suma de las presiones intracraneal y venosa. La circulación cerebral está autorregulada, lo cual significa que dentro de ciertos límites (50-100 mmHg) se mantiene constante. Los principales factores reguladores son los metabólicos, específicamente la hipercapnia (el más potente), la hipoxia y la acidosis, que ocasionan vasodilatación arterial. Por el contrario, la hipocapnia, la hiperoxia y la alcalosis se asocian a vasoconstricción.

Los nutrientes principales del sistema nervioso son el oxígeno y la glucosa, aunque en situaciones extremas puede utilizar cuerpos cetónicos y algunos aminoácidos.

Exploración

Los principales métodos para el estudio de imagen de los vasos cerebrales son la angiografía (tras introducción directa de contraste en el árbol arterial), el estudio eco-Doppler de los troncos supraaórticos y la angiorresonancia magnética. Otras técnicas ya mencionadas (p. ej., tomografía por emisión de positrones [PET]) son útiles en situaciones específicas.

Síndromes

Existen tres tipos principales de alteraciones de la circulación cerebral: la insuficiencia arterial, las hemorragias y los síndromes venosos.

Síndrome de insuficiencia arterial cerebral

La insuficiencia de la circulación cerebral origina la isquemia del encéfalo, es decir, un desequilibrio entre el aporte sanguíneo y las necesidades metabólicas, que repercute sobre las funciones y el trofismo. Puede ser global o regional (focal) según afecte a todo el cerebro o solo a una zona.

Mecanismos y causas

Insuficiencia global

El mecanismo es una disminución de la presión de perfusión que desborda las posibilidades de la autorregulación, y la causa es la insuficiencia circulatoria aguda (v. cap. 32) responsable de síncope o de shock.

Insuficiencia regional

Los dos mecanismos fundamentales que conducen a la isquemia arterial regional son la trombosis y el embolismo.

La *trombosis* puede afectar a vasos de calibre importante o a pequeños vasos. En el primer caso, la causa más frecuente es la aterosclerosis, por complicación de una placa de ateroma. Otras causas menos frecuentes son los estados de hipercoagulabilidad (v. cap. 56), la migraña y la disección arterial. Por el contrario, en las pequeñas arterias, la causa más frecuente es la lipohialinosis (relacionada con la hipertensión arterial y la edad avanzada), caracterizada por la acumulación de lípidos y material fibrinoide que ocasiona obliteración de la pared arterial.

Una causa peculiar es la enfermedad de Moya-Moya, en la que existe una estenosis de las ramas distales de las ramas finales derivadas de la arteria carótida asociada a un exuberante desarrollo de colaterales, relacionada con factores genéticos *(Ring finger 213 [RNF213])* que alteran la función endotelial (p. ej., caveolina) y ambientales (autoinmunidad).

Los *émbolos* responsables de isquemia habitualmente proceden de las cavidades cardíacas izquierdas dilatadas (p. ej., en la estenosis mitral) o de placas de ateroma ulceradas situadas en las arterias intra- o extracraneales.

En algunos casos, los émbolos proceden de cavidades derechas en presencia de un *foramen ovale* permeable.

Consecuencias

Las consecuencias de la afectación vascular durante la isquemia van a depender de varios factores: *a)* la duración de la obstrucción; *b)* la intensidad de reducción de la luz; *c)* la rapidez de instauración, que modifica el desarrollo de colaterales, y *d)* la situación hemodinámica general.

La interrupción del aporte sanguíneo supone, de forma inmediata, el cese de la actividad neuronal y, si la isquemia es suficientemente intensa y persistente, la necrosis del tejido nervioso.

Las consecuencias de la disminución del flujo cerebral dependen de su magnitud (fig. 79-7). De esta forma, si el flujo supera los 20 mL/100 mg/min, no se altera la función neuronal, mientras que por debajo de 10 mL/100 mg/min aparece siempre un infarto. El tejido cerebral con flujo intermedio se encuentra en un «área de penumbra», con alteración funcional (enlentecimiento en el electroencefalograma [EEG], depleción de trifosfato de adenosina [ATP], aumento de potasio extracelular), aunque es potencialmente reversible si se restablece la perfusión.

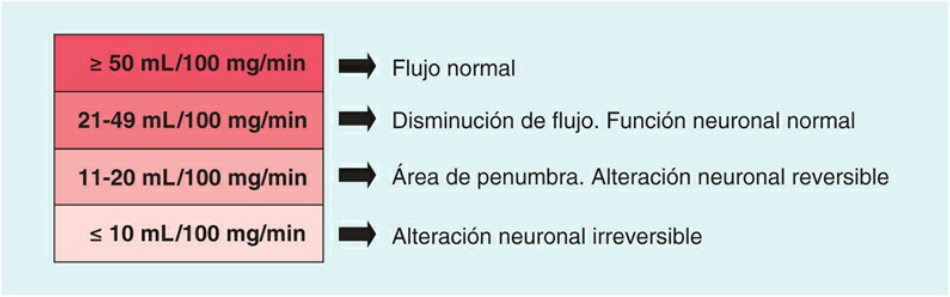


FIGURA 79-7 Consecuencias de la disminución del flujo cerebral.

Los mecanismos que ocasionan la lesión y la muerte neuronal en la isquemia son de dos tipos (v. fig. e79-1). Por un lado, se ponen en marcha las alteraciones bioquímicas comunes a cualquier tejido sometido a hipoxia (p. ej., el miocardio), resumidas en la figura 30-2 Además, en el sistema nervioso aparece un nuevo mecanismo de lesión conocido con el nombre de excitotoxicidad. Este mecanismo consiste en la liberación masiva por las células lesionadas de neurotransmisores excitadores (principalmente, glutamato). La actuación del glutamato sobre sus receptores (N-metil-D-aspartato [NMDA]) da lugar a la entrada de iones, principalmente, calcio, que finalmente conducen a la muerte celular.

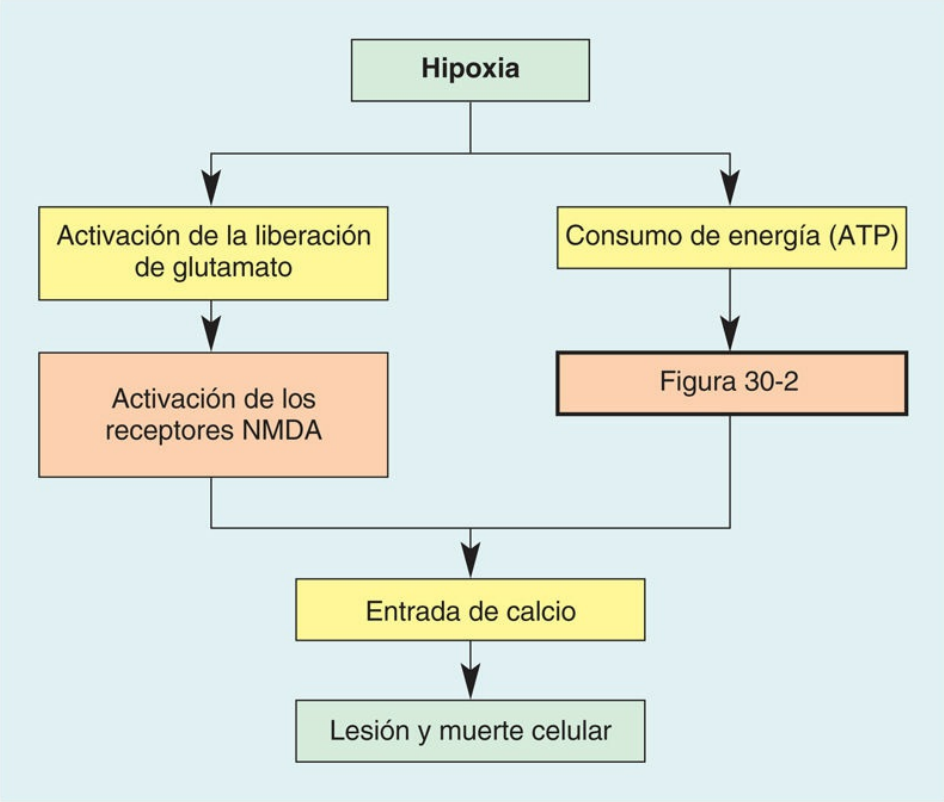


FIGURA E79-1 Mecanismos de la isquemia cerebral. *NMDA,* N-metil- D-aspartato.

Manifestaciones

Isquemia global

Si la duración es breve, la sintomatología es la del síncope (v. cap. 32) y, cuando la duración es prolongada, se producen lesiones irreversibles. Estas lesiones pueden ser generalizadas (estado postanóxico) o localizarse en las zonas situadas entre los diferentes sistemas arteriales. En este último caso, las manifestaciones más características son la presencia de ceguera cortical o la debilidad de hombros y caderas (manteniendo la movilidad facial, de brazos y piernas).

Isquemia focal

La isquemia focal ocasiona un cuadro agudo (denominado frecuentemente ictus, o *stroke* en la nomenclatura anglosajona). Si las manifestaciones neurológicas se resuelven antes de 24 h, el cuadro se denomina isquemia cerebral transitoria (TIA, *transient ischaemic attack*), mientras que, si persisten más tiempo, constituyen un infarto establecido.

Los infartos debidos a lesión de las *arterias de calibre moderado* se manifiestan por datos deficitarios correspondientes al territorio afectado. A modo de ejemplo, las lesiones del territorio carotídeo se expresan por hemiplejía contralateral y afasia si se trata del hemisferio dominante. Por el contrario, la afectación del territorio vertebrobasilar suele expresarse por

vértigo, disartria y trastornos de la visión, debidos a lesión en el tronco del encéfalo, el cerebelo y la corteza de los lóbulos occipitales, respectivamente. Además de las manifestaciones focales, la aparición de edema perilesional y, finalmente, la transformación de un infarto isquémico en hemorrágico pueden dar lugar a un síndrome de hipertensión intracraneal.

Los infartos debidos a obstrucción de las *arterias de pequeño tamaño* se denominan «lacunares». Si son únicos, se manifiestan mediante trastornos funcionales simples (p. ej., hemiparesia o hemianestesia), mientras que los múltiples originan cuadros más complejos (p. ej., parálisis seudobulbar y demencia subcortical).

Síndrome de hemorragia cerebral

Existen cuatro formas principales de sangrado intracraneal (fig. 79-8): *a)* el *hematoma extradural,* localizado entre la calota y la duramadre; *b)* el *hematoma subdural,* situado entre la duramadre y la aracnoides; *c)* la *hemorragia subaracnoidea,* en la que se produce el sangrado entre la aracnoides y la piamadre, y *d)* la *hemorragia intraparenquimatosa cerebral,* en la que la sangre se acumula en el seno del parénquima.

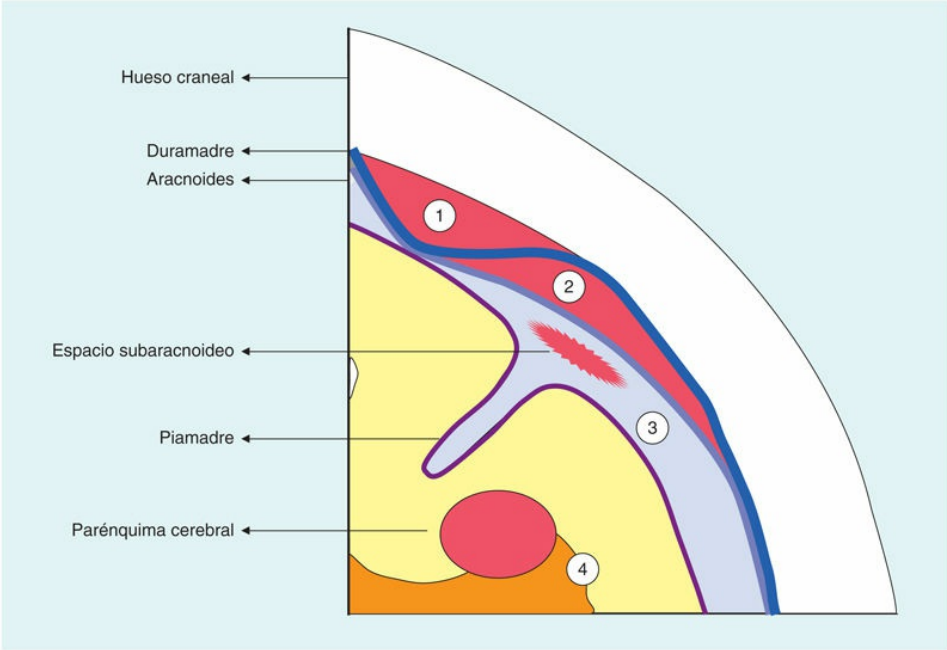


FIGURA 79-8 Tipos de hemorragias cerebrales. *1,* hemorragia epidural; *2,* hemorragia subdural; *3,* hemorragia subaracnoidea; *4,* hemorragia intraparenquimatosa.

Mecanismos y causas

Las causas más frecuentes de *hematomas extradurales* y *subdurales* son los traumatismos. Las *hemorragias subaracnoideas* se deben a dos procesos fundamentales: la rotura de aneurismas de las arterias del polígono de Willis

y el sangrado de malformaciones arteriovenosas cerebrales próximas a la piamadre. Finalmente, la causa principal de la *hemorragia intraparenquimatosa cerebral* es la rotura de arteriolas profundas secundaria a la hipertensión arterial.

Consecuencias y manifestaciones

Son diferentes dependiendo de la localización. Así, los *hematomas extradurales* y *subdurales* comprimen las estructuras nerviosas subyacentes y ocupan espacio dentro del cráneo. Por ello, sus manifestaciones serán los signos deficitarios corticales (dependientes de la localización) y la hipertensión intracraneal (v. más adelante).

Las *hemorragias subaracnoideas* ocasionan manifestaciones por tres tipos de mecanismos: la irritación meníngea, la hipertensión intracraneal y el vasoespasmo, que aparece a los días del sangrado y en el que están implicados factores proinflamatorios derivados de las células sanguíneas y la endotelina 1 derivada del lecho vascular. Por ello, el cuadro clínico inicial es un síndrome meníngeo de inicio fulminante con cefalea («la peor cefalea de la vida»), vómitos y signos meníngeos en la exploración. Debido al vasoespasmo, pueden aparecer manifestaciones focales tardías.

Las *hemorragias intraparenquimatosas cerebrales* dan lugar a manifestaciones clínicas por la lesión de las neuronas en el área afectada y por ejercer un efecto «masa» en el interior de la cavidad craneal, tanto por la extravasación de sangre como por su expansión posterior y por el edema que ocasionan. Teniendo en cuenta que la localización más frecuente es la cápsula interna, la manifestación más habitual es la hemiplejía contralateral de inicio brusco. Posteriormente, pueden asociarse dos tipos de manifestaciones: las secundarias a la hipertensión intracraneal y las correspondientes a la hemorragia subaracnoidea, al acceder la sangre al sistema ventricular.

Síndromes de trombosis venosa cerebral

Las alteraciones del sistema venoso cerebral son mucho menos frecuentes que las arteriales. Dentro de ellas, las más comunes son las trombosis del seno longitudinal superior y de los senos laterales. La afectación de los senos cavernosos ya ha sido mencionada en el capítulo 74.

Mecanismos y causas

Aunque en muchos casos se desconoce el mecanismo responsable, los más habituales son las infecciones próximas (p. ej., sinusitis, mastoiditis) y los síndromes de hipercoagulabilidad (v. cap. 56).

Consecuencias y manifestaciones

El cuadro clínico es muy variable, pues tiene tres presentaciones características: la cefalea fulminante (similar a la de la hemorragia

subaracnoidea), los infartos cerebrales sin una clara correspondencia con territorios arteriales y un síndrome de hipertensión intracraneal sin alteraciones en la TC *(seudotumor cerebri).*

Fisiopatología de la presión intracraneal

Recuerdo fisiológico

La presión intracraneal normal es igual o menor de 25 cmH_2O y puede modificarse de forma transitoria mediante maniobras fisiológicas (tos, estornudo o maniobras de Valsalva). En el adulto, la cavidad craneal no es distensible y la presión intracraneal depende del volumen de sus diferentes componentes. En condiciones normales, estos componentes son: *a)* el *parénquima cerebral*, que ocupa aproximadamente el 80% del volumen; *b)* la *sangre* contenida en arterias y vasos, que ocupa un 10%, y *c)* el *LCR*, responsable del 10% restante.

Exploración

Aunque se han descrito varios métodos para el estudio incruento de la presión intracraneal (p. ej., Doppler transcraneal o desplazamiento de la membrana timpánica), en la actualidad la evaluación directa de la presión intracraneal se realiza con sistemas directos, que se basan en la introducción de un catéter en diferentes localizaciones (principalmente, intraventricular o intraparenquimatosa). El registro de la presión no solo incluye la medida aislada, sino también la morfología de las ondas. En condiciones normales, pueden observarse ondas B (relacionadas con la respiración) y ondas C (relacionadas con el ciclo cardíaco). En condiciones patológicas, aparecen ondas A (en *plateau*) que indican una pérdida de los mecanismos de autorregulación.

Síndrome de hipertensión intracraneal

Se denomina hipertensión intracraneal al síndrome derivado de la elevación de la presión en el interior del cráneo por encima de 25 cmH_2O (o 20 mmHg).

Mecanismos y causas

Teniendo en cuenta que una vez que se produce el cierre de las fontanelas el cráneo es inextensible, los mecanismos que conducen a la hipertensión intracraneal derivan del aumento del volumen de sus componentes normales o de la presencia de componentes anormales.

Aumento de componentes normales

Pueden aumentar de forma aislada o combinada los tres componentes: tejido cerebral, sangre y LCR.

Aumento del volumen del parénquima cerebral

El ejemplo característico es el edema cerebral o el aumento del contenido hídrico del parénquima. De acuerdo con su distribución, puede ser generalizado o localizado (p. ej., en la periferia de hemorragias, infartos, tumores y abscesos). Por otro lado, de acuerdo con su mecanismo de producción, se clasifica en tres tipos:

1. **Edema cerebral citotóxico.** En esta forma de edema se mantiene la permeabilidad normal de la barrera hematoencefálica, por lo que la cantidad de proteínas en el parénquima cerebral no varía. Existen dos formas fundamentales: *a) osmótico,* cuando disminuye la natremia y, con ella, la osmolaridad del espacio extracelular y, por lo tanto, entra agua en las células, y *b) metabólico (o tóxico),* si falla la liberación de energía y, al fracasar la bomba Na^+-K^+-ATPasa, penetran sodio y agua en las células (p. ej., en la hipoxia o en las intoxicaciones).
2. **Edema cerebral vasogénico.** Es el edema desencadenado por un aumento de la permeabilidad vascular a consecuencia de traumatismos, infecciones, isquemia y tumores. A diferencia del tipo anterior, aumenta la concentración de proteínas en el parénquima cerebral.
3. **Edema cerebral hidrocefálico.** En este caso, el líquido se dispone en la sustancia blanca periventricular porque es el LCR a presión que difunde a través del epéndimo.

Aumento del contenido hemático intravascular

Tiene lugar, por ejemplo, en la hipercapnia, por la acción vasodilatadora del anhídrido carbónico.

Aumento de LCR

Aparece en la hidrocefalia descrita al inicio de este capítulo.

Presencia de masas anormales

Las causas principales son los tumores, los abscesos y los diversos tipos de hemorragias intracraneales.

Consecuencias

Esquemáticamente, podemos distinguir tres fases en la fisiopatología de la hipertensión intracraneal: compensación, lesión simple y complicaciones (fig. 79-9). Este modelo evolutivo es el característico de la presencia de una masa extraña y difiere en las modificaciones de los componentes normales.

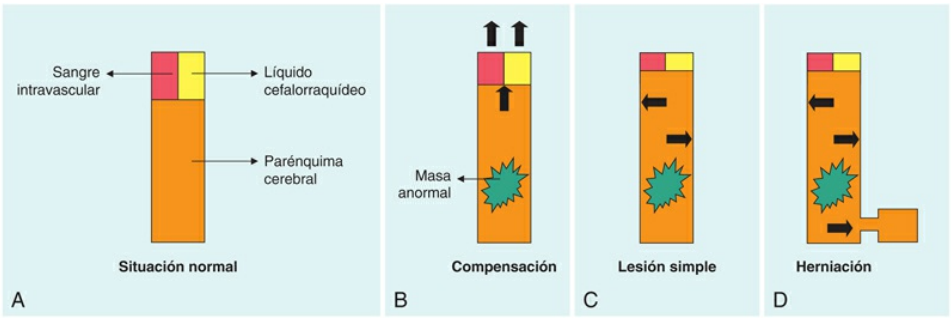


FIGURA 79-9 Fases de la hipertensión intracraneal.

Fase de compensación

Inicialmente se produce una modificación del volumen del LCR y del contenido vascular de la sangre. Así, parte del LCR se desplaza hacia el espacio subaracnoideo medular y, por otro lado, aumenta la absorción de las vellosidades subaracnoideas debido al propio aumento de la presión. También se produce una disminución del *volumen sanguíneo intravascular* debido a la compresión del sistema venoso.

Fase de lesión (hipertensión intracraneal simple)

Los mecanismos previos tienen un límite, por lo que, a partir de un punto, pequeños aumentos de volumen intracraneal se asocian con una elevación importante de la presión. En esta fase se produce la compresión de diversas estructuras intracraneales, que es la responsable de la sintomatología.

Fase de complicaciones (herniación)

La última fase de la hipertensión craneal es la herniación o desplazamiento del tejido cerebral a través de las estructuras rígidas que lo limitan (hoz del cerebro, tienda del cerebelo o tentorio y agujero occipital). Existen cuatro tipos principales de hernias cerebrales (fig. 79-10):

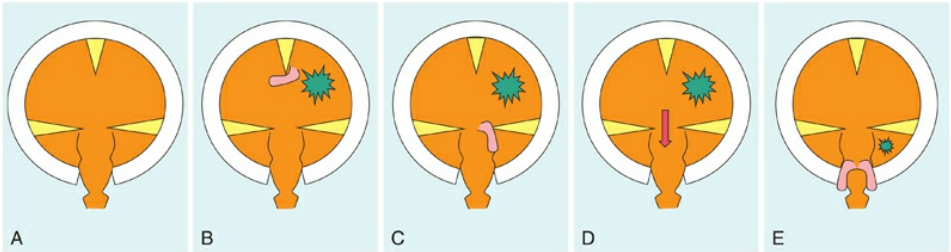


FIGURA 79-10 Tipos de hernias cerebrales. **A.** Cerebro normal. **B.** Hernia de la hoz del cerebro. **C.** Hernia del uncus. **D.** Hernia transtentorial. **E.** Hernia de las amígdalas cerebelosas.

1. **Hernia de la hoz del cerebro.** Consiste en el desplazamiento de la

región medial de los lóbulos frontal y parietal hacia el lado contrario a la lesión por debajo de la hoz del cerebro, cuando aumenta la presión en el compartimento ocupado por un hemisferio.

2. **Hernia del lóbulo temporal (del uncus o tentorial).** En este caso, es la región inferointerna del lóbulo temporal la que se introduce entre el tentorio y el pedúnculo cerebral, también impulsada por un aumento de presión en el espacio ocupado por el correspondiente hemisferio encefálico.
3. **Hernia central o transtentorial.** Cuando aumenta la presión en la región supratentorial central o avanza la hernia del lóbulo temporal, el diencéfalo y el tronco encefálico son impulsados hacia abajo.
4. **Hernia de las amígdalas cerebelosas.** El contenido de la fosa posterior del cráneo es desplazado hacia abajo y las amígdalas del cerebelo se introducen en el agujero occipital, comprimiendo el bulbo. Esta situación aparece cuando progresa la hernia central o surge un conflicto de espacio dentro de la misma fosa posterior.

Excepto en la hernia de la hoz del cerebro, el dato fundamental de la herniación es el sufrimiento del tronco del encéfalo, tanto por compresión directa como por alteración secundaria de los vasos del sistema vertebrobasilar.

Manifestaciones

En la *fase de compensación* no existen manifestaciones clínicas.

Los datos más significativos de la *hipertensión craneal simple* son la cefalea, la papila de estasis y los vómitos. En los niños, a los datos anteriores se añade la macrocefalia por distensión de las fontanelas cerebrales.

La *cefalea* generalmente es difusa y progresiva —al menos cuando la causa es la más representativa, es decir, el crecimiento tumoral—. El mecanismo de producción es atribuible a la compresión y distensión de las estructuras sensibles, que son las meninges y la pared de los vasos. Posee algunas características peculiares, ya que es más intensa al amanecer, al toser y al realizar esfuerzos. El predominio matutino se debe a la retención normal de anhídrido carbónico durante el sueño, que provoca vasodilatación cerebral. Por otro lado, al aumentar las presiones intratorácica e intraabdominal, se ve dificultado el drenaje venoso del cráneo y de las venas epidurales del conducto raquídeo y, por lo tanto, se eleva momentáneamente la presión intracraneal. Examinando el fondo del ojo con el oftalmoscopio, se observa *papiledema,* es decir, una papila prominente y de bordes difusos. Este signo es el resultado de la «hinchazón» de las fibras del nervio óptico en su origen debido a que la presión bloquea el flujo axoplásmico. Los *vómitos* típicos son los que no van precedidos de náuseas o vómitos «en escopetazo», y expresan la estimulación del centro del vómito por la hiperpresión.

Es necesario indicar que, en el adulto, no todos los vómitos debidos a hipertensión intracraneal son «en escopetazo».

En la *fase de herniación,* las manifestaciones características dependen del sufrimiento del tronco del encéfalo y constituyen la denominada tríada de Cushing: *bradicardia* (por estímulo del núcleo del vago), *hipertensión arterial* (por la isquemia del centro cardiocirculatorio) y alteraciones respiratorias. Además, a medida que progresa la herniación se producen alteraciones del nivel de conciencia (v. cap. 78) y alteraciones locales (p. ej., midriasis homolateral en la hernia del uncus por la compresión de las fibras parasimpáticas del III par craneal).

Bibliografía de la parte 10

Agarwal A, Eisenberg A, Woods SK. A common cause of cranial nerve VI palsy-hidden in plain sighth: a teachable moment. *JAMA Intern Med*. 2016;176:1066–1067.

Allen RJ. Classic and recent advances in understanding amnesia. *F1000Res*. 2018;7:331.

Atik A. Pathophysiology and treatment of tinnitus: an elusive disease. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;66(Suppl 1):1–5.

Baguley D, McFerran D, Hall D. Lancet. *Tinnitus*. 2013;382:1600–1607.

Bang J, Spina S, Miller BL. Frontotemporal dementia. *Lancet*. 2015;386:1672–1682.

Bang OY, Fujimura M, Kim SK. The Pathophysiology of Moyamoya Disease: An Update. *J Stroke*. 2016;18:12–20.

Baykan B, Ekizoğlu E, Altıokka Uzun G. An update on tha pathophysiology of idiopatic intracranial hypertension alias pseudotumor cerebri. *Agri*. 2015;27:63–72.

Bousiges O, Blanc F. Diagnostic value of cerebro-spinal fluid biomarkers in dementia with Lewy bodies. *Clin Chim Acta*. 2019;490:222–228.

Bräutigam K, Vakis A, Tsitsipanis C. Pathogenesis of idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: A review of knowledge. *J Clin Neurosci*. 2019;61:10–13.

Bromley SM. Smell and taste disorders: a primary care approach. *Am Fam Physician*. 2000;438:427–436.

Brown RH, Al-Chalabi A. Amyotrophic Lateral Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;377:162–172.

Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *Lancet*. 2017;389:1336–1346.

Burstein R, Noseda R, Borsook D, Migraine:. multiple processes, complex pathophysiology. *J Neurosci*. 2015;35:6619–6629.

Charles A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. *Lancet Neurol*. 2018;17:174–182.

Chesler AT, Szczot M, Bharucha-Goebel D, Čeko M, Donkervoort S, Laubacher C, et al. The Role of PIEZO2 in Human Mechanosensation. *N Engl J Med*. 2016;375:1355–1364.

Dancel R, Shaban M. Froin's Syndrome N. *Engl J Med*. 2016;374:1076.

Devinsky O, Vezzani A, O'Brien TJ, Jette N, Scheffer IE, de Curtis M, et al. Epilepsy. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18024.

Diener HC, Charles A, Goadsby PJ, Holle D. New therapeutic approaches for the prevention and treatment of migraine. *Lancet Neurol*. 2015;14:1010–1022.

Dodick DW. Migraine. *Lancet*. 2018;391:1315–1330.

Duncan JS, Sander JW, Sisodiya SM, Walker MC. Adult epilepsy. *Lancet*. 2006;367:1087–1100.

Edlow JA, Rabinstein A, Traub SJ, Wijdicks EF. Diagnosis of reversible causes of coma. *Lancet*. 2014;384:2064–2076.

Ellenby MS, Tegtmeyer K, Lai S, Braner DA. Videos in clinical medicine Lumbar puncture. *N Engl J Med*. 2006;355:e12.

Ferrari MD, Klever RR, Terwindt GM, Ayata C, van den Maagdenberg AM. Migraine pathophysiology: lessons from mouse models and human genetics. *Lancet Neurol*. 2015;14:65–80.

Fong TG, Davis D, Growdon ME, Albuquerque A, Inouye SK. The interface between delirium and dementia in elderly adults. *Lancet Neurol*. 2015;14:823–832.

Forgie SE. The History and Current Relevance of the Eponymous Signs of Meningitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35:749–751.

Fugate JE, Rabinstein AA. Posterior reversible encephalopathy syndrome: clinical and radiological manifestations, pathophysiology,and outstanding questions. *Lancet Neurol*. 2015;14:914–925.

Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016;15:391–404.

Hallett M, Tremor:. pathophysiology. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20(Suppl 1):S118–S122.

Hankey GJ. Stroke. *Lancet*. 2017;389:641–654.

Holle D, Naegel S, Obermann M. Pathophysiology of hypnic headache. *Cephalalgia*. 2014;34:806–812.

Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet*. 2014;383:911–922.

Jenkins LC, Mulhall JP. Delayed orgasm and anorgasmia. *Fertil Steril*. 2015;104:1082–1088.

Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet*. 2015;386:896–912.

Kim JS, Zee DS, Clinical practice. Benign paroxysmal positional vertigo. *N Engl J Med*. 2014;370:1138–1147.

Labiano-Fontcuberta A, Benito-León J. Temblor esencial. *una actualización Med Clin (Barc)*. 2013;140:128–133.

Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2018;25:59–70.

Lebouvier T, Pasquier F, Buée L. Update on tauopathies. *Curr Opin Neurol*. 2017;30:589–598.

Levenson JC, Kay DB, Buysse DJ. The pathophysiology of insomnia. *Chest*. 2015;147:1179–1192.

Levy A, Chen R, Myoclonus:. Pathophysiology and Treatment Options. *Curr Treat Options Neurol*. 2016;18:21.

Liblau RS, Vassalli A, Seifinejad A, Tafti M. Hypocretin (orexin) biology and the pathophysiology of narcolepsy with cataplexy. *Lancet Neurol*. 2015;14:318–328.

Macdonald RL, Schweizer TA. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Lancet*. 2017;389:655–666.

McMahon CG, Erectile dysfunction. *Intern Med J*. 2014;44:18–26.

Markey KA, Mollan SP, Jensen RH, Sinclair AJ. Understanding idiopathic intracranial hypertension: mechanisms, management, and future directions. *Lancet Neurol*. 2016;15:78–91.

Mitchell SL. Advanced Dementia. *N Engl J Med*. 2015;373:1276–1277.

Moshé SL, Perucca E, Ryvlin P, Tomson T. Epilepsy: new advances. *Lancet*. 2015;385:884–898.

Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Stamelou M, Bhatia KP, Burn DJ. The expanding universe of disorders of the basal ganglia. *Lancet*. 2014;384:523–531.

O'Brien JT, Thomas A, Vascular dementia. *Lancet*. 2015;386:1698–1706.

Park JE, Apraxia:. Review and Update. *J Clin Neurol*. 2017;13:317–324.

Prasad S. A Window to the Brain: Neuro-Ophthalmology for the Primary Care Practitioner. *Am J Med*. 2018;131:120–128.

Pitkänen A, Löscher W, Vezzani A, Becker AJ, Simonato M, Lukasiuk K, et al. Advances in the development of biomarkers for epilepsy. *Lancet Neurol*. 2016;15:843–856.

Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkmann J, et al. Parkinson disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17013.

Rho JM. Inhibition of Lactate Dehydrogenase to Treat Epilepsy. *N Engl J Med*. 2015;373:187–189.

Rizzoli P, Mullally WJ. Headache. *Am J Med*. 2018;131:17–24.

Saver JL. Cryptogenic Stroke. *N Engl J Med*. 2016;374:2065–2074.

Schlunk F, Greenberg SM. The Pathophysiology of Intracerebral Hemorrhage Formation and Expansion. *Transl Stroke Res*. 2015;6:257–263.

Skogseid IM. Dystonia-new advances in classification, genetics, pathophysiology and treatment. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2014;198:13–19.

Stokum JA, Gerzanich V, Simard JM. Molecular pathophysiology of cerebral edema. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016;36:513–538.

Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2018;391:1622–1636.

Yael D, Vinner E, Bar-Gad I. Pathophysiology of tic disorders. *Mov Disord*. 2015;30:1171–1178.

Vachranukunkiet T, Esquenazi A. Pathophysiology of gait disturbance in

neurologic disorders and clinical presentations. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2013;24:233–246.

Vinters HV. Emerging concepts in Alzheimer's disease. *Annu Rev Pathol*. 2015;10:291–319.

Walker MC. Pathophysiology of status epilepticus. *Neurosci Lett*. 2018;667:84–91.

Walker Z, Possin KL, Boeve BF, Aarsland D. Lewy body dementias. *Lancet*. 2015;386:1683–1697.

Wijemanne S, Ondo W. Restless Legs Syndrome: clinical features, diagnosis and a practical approach to management. *Pract Neurol*. 2017;17:444–452.

Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 2016;388:717–727.

Winkelman JW. Insomnia Disorder. *N Engl J Med*. 2015;373:1437–1444.

Autoevaluación

Preguntas

1. La mayor parte del líquido cefalorraquídeo es producido por:
    a) El acueducto de Silvio
    b) Los agujeros de Luschka y Magendie
    c) Las vellosidades aracnoideas
    d) Los agujeros de Monro
    e) Ninguno de los anteriores
2. En presencia de un líquido xantocrómico, no sospechará:
    a) Punción lumbar traumática
    b) Hemorragia subaracnoidea
    c) Hemorragia intraparenquimatosa próxima al espacio subaracnoideo
    d) Hiperbilirrubinemia indirecta
    e) Hiperproteinorraquia
3. Respecto a la hidrocefalia *ex vacuo:*
    a) No existe atrofia del tejido cerebral
    b) Se denomina también hidrocefalia compensadora
    c) Existe un aumento característico de la presión intracraneal
    d) Todas las anteriores son correctas
    e) Ninguna de las anteriores es correcta
4. No es un mecanismo responsable de hipertensión intracraneal asociado al síndrome meníngeo:
    a) Irritación de los plexos coroideos
    b) Alteración de la circulación del líquido cefalorraquídeo
    c) Irritación de las raíces espinales
    d) Edema cerebral
    e) Bloqueo de la reabsorción del LCR

5. La arteria de Heubner, que irriga el núcleo caudado y la porción anterior de la cápsula interna, deriva de:
    a) Arteria vertebral
    b) Arteria carótida interna
    c) Arteria cerebral anterior
    d) Arteria cerebral media
    e) Arteria cerebral posterior
6. La presencia de vértigo puede ser una manifestación de:
    a) Isquemia cerebral global
    b) Isquemia cerebral focal carotídea
    c) Isquemia cerebral focal vertebrobasilar
    d) Infarto lacunar
    e) Hemorragia intracerebral
7. La hipertensión arterial es causa de:
    a) Hemorragia extradural
    b) Hemorragia subdural
    c) Hemorragia subaracnoidea
    d) Hemorragia medular
    e) Ninguna de las anteriores
8. Es una causa de seudotumor *cerebri*:
    a) Isquemia cerebral transitoria
    b) Isquemia cerebral focal carotídea
    c) Isquemia cerebral focal vertebrobasilar
    d) Infarto lacunar
    e) Ninguna de las anteriores
9. En un paciente con sospecha de hipertensión intracraneal, no es fisiológico detectar ondas:
    a) A
    b) B
    c) C
    d) Todas las anteriores
    e) Ninguna de las anteriores
10. La midriasis unilateral sugiere, en el contexto adecuado, una hernia:
    a) De la hoz del cerebro
    b) Del uncus
    c) Transtentorial
    d) De las amígdalas cerebelosas
    e) Ninguna de las anteriores

Respuestas

1. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: el origen principal (60-80%) del líquido cefalorraquídeo

son los plexos coroideos constituidos por proyecciones vasculares y de tejido nervioso, recubiertos de una capa especializada de células ependimarias.

2. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: la xantocromía traduce la presencia de productos de degradación de la hemoglobina (p. ej., hemorragia subaracnoidea), aumento de bilirrubina (p. ej., en el recién nacido) o elevación del contenido proteico (> 150 mg/dL).

3. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: la hidrocefalia *ex vacuo* corresponde a situaciones en las que se produce una atrofia del encéfalo, por lo que el LCR ocupa dicho espacio. Esta forma también recibe el nombre de hidrocefalia «compensadora». En este caso, no se eleva la presión craneal, ya que el líquido ocupa el espacio del tejido nervioso atrofiado.

4. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: en la génesis de la hipertensión intracraneal asociada al síndrome meníngeo intervienen varios mecanismos: 1) la irritación de los plexos coroideos, que aumenta la producción de LCR; 2) la alteración de la circulación por acumulación de exudados; 3) el bloqueo de la reabsorción en las vellosidades aracnoideas, y 4) la presencia de edema cerebral (vasogénico y citotóxico), debido al aumento de la permeabilidad de la barrera sangre-encéfalo y al daño de la membrana celular por agentes relacionados con la inflamación.

5. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: las arterias carótidas irrigan, aproximadamente, los dos tercios anteriores del encéfalo, mientras que el sistema vertebrobasilar se encarga de la irrigación del tercio posterior, del tronco del encéfalo y del cerebelo. La arteria cerebral anterior es la responsable del aporte sanguíneo a la cara interhemisférica de los lóbulos frontales y temporales, las cuatro quintas partes anteriores del cuerpo calloso y, a través de la arteria de Heubner, la cabeza del núcleo caudado y la porción anterior de la cápsula interna. La arteria cerebral media también irriga un territorio cortical (la mayor parte de la cara externa hemisférica) y una zona profunda (hipotálamo, así como el resto de los núcleos de la base y de la cápsula interna) a través de la arteria de Charcot y Bouchard. Finalmente, la arteria cerebral posterior es la encargada del aporte sanguíneo a la corteza occipital, el mesencéfalo, la epífisis y el tálamo, a través de la arteria talamogeniculada.

6. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: la isquemia focal ocasiona un cuadro agudo (denominado frecuentemente ictus, o *stroke* en la nomenclatura anglosajona). Los infartos debidos a lesión de las arterias de calibre moderado se manifiestan por datos deficitarios correspondientes al territorio afectado. A modo de ejemplo, las lesiones del territorio carotídeo se expresan por hemiplejía contralateral y afasia si se trata del hemisferio dominante. Por el contrario, la afectación del territorio vertebrobasilar suele expresarse por vértigo, disartria y trastornos de la visión, debidos a lesión en el tronco del encéfalo, el cerebelo y la corteza de los lóbulos occipitales, respectivamente. Además de las manifestaciones focales, la aparición de edema perilesional y, finalmente, la transformación de un infarto isquémico en hemorrágico pueden dar lugar a un síndrome de hipertensión intracraneal.

7. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: las causas más frecuentes de hematomas extradurales y subdurales son los traumatismos. Las hemorragias subaracnoideas se deben a dos procesos fundamentales: la rotura de aneurismas de las arterias del polígono de Willis y el sangrado de malformaciones arteriovenosas cerebrales próximas a la piamadre. Finalmente, la causa principal de la hemorragia intraparenquimatosa cerebral es la rotura de arteriolas profundas secundaria a la hipertensión arterial.

8. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: el *seudotumor cerebri* es una situación en la que existe hipertensión intracraneal que sugiere un proceso expansivo (tumor, absceso, etc.), pero los estudios de imagen no lo demuestran. La principal causa vascular de este síndrome es la obstrucción venosa.

9. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: en condiciones normales, pueden observarse ondas B (relacionadas con la respiración) y ondas C (relacionadas con el ciclo cardíaco). En condiciones patológicas, aparecen ondas A (en *plateau*), que indican una pérdida de los mecanismos de autorregulación.

10. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: a medida que progresa la herniación, se producen alteraciones del nivel de conciencia y alteraciones locales (p. ej., midriasis

homolateral en la hernia del uncus por la compresión de las fibras parasimpáticas del III par craneal).

PARTE 11
Fisiopatología y Patogenia General del Aparato Locomotor

Capítulo 80: Fisiopatología del músculo estriado esquelético
Capítulo 81: Fisiopatología del tejido óseo
Capítulo 82: Fisiopatología de las articulaciones

CAPÍTULO 80

Fisiopatología del músculo estriado esquelético

La musculatura estriada esquelética representa aproximadamente la mitad del peso corporal (fig. 80-1). Los músculos estriados desempeñan varias funciones importantes: *a)* el mantenimiento de la postura corporal y la realización de movimientos al desplazar los segmentos óseos; *b)* la termogénesis en situaciones concretas (v. cap. 3), y *c)* el mantenimiento de un importante reservorio de proteínas.

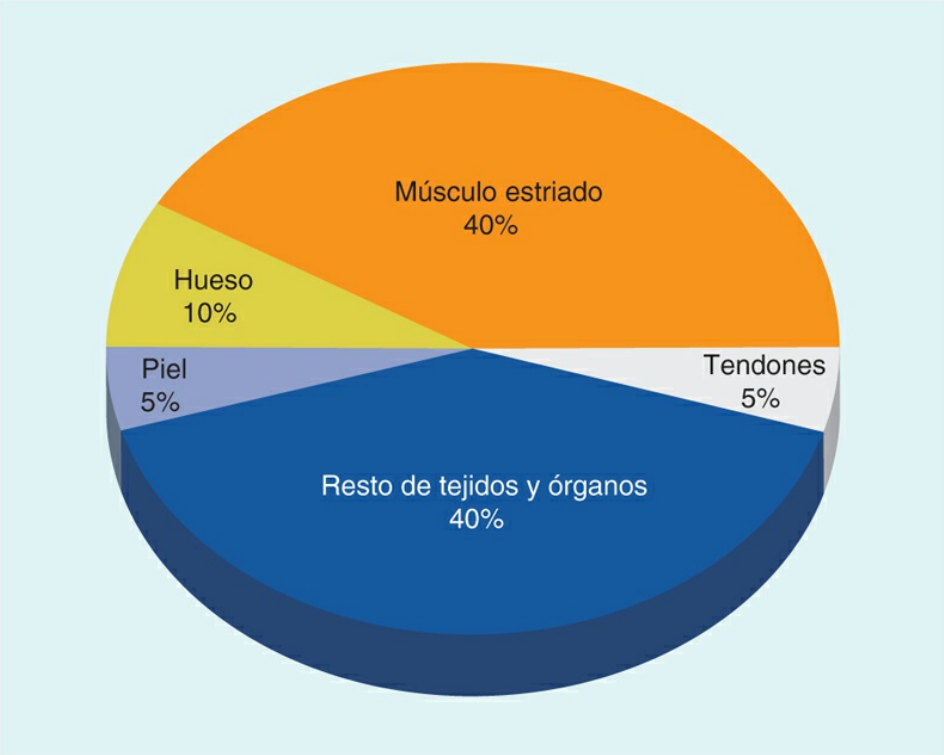


FIGURA 80-1 Distribución de los tejidos corporales en el adulto (según el peso).

En este capítulo, tras un recuerdo básico, revisaremos las principales manifestaciones de las alteraciones de este sistema y los síndromes de la patología muscular.

Recuerdo anatómico y fisiológico

Recuerdo estructural

El músculo esquelético está formado por dos componentes principales: las fibras musculares y el tejido conjuntivo (fig. 80-2). Las *fibras musculares* son las «células nobles» del sistema y poseen varias características particulares, ya que tienen diversos núcleos, contienen mioglobina (responsable del color rojo) y presentan en el citoplasma miofibrillas responsables de su estriación característica. Cada fibra muscular está rodeada de una fina vaina de tejido conjuntivo, denominada endomisio. Las fibras musculares se agrupan en forma de haces musculares rodeados de perimisio, y los diferentes haces se agrupan formando el cuerpo del músculo, rodeado de epimisio. El *tejido conjuntivo* del cuerpo (endomisio, perimisio y epimisio) confluye en la inserción de los músculos en los huesos o en la piel de dos formas: los tendones (con morfología de cordón) y las aponeurosis (con aspecto de lámina). En el seno del tejido conjuntivo se encuentran los vasos que aportan oxígeno y nutrientes a las fibras musculares.

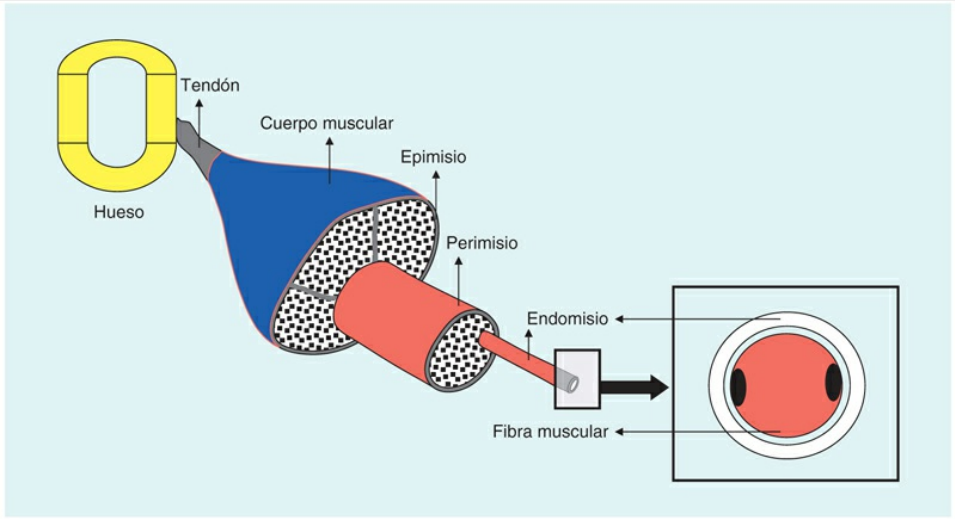


FIGURA 80-2 Estructura general del músculo estriado esquelético.

Recuerdo fisiológico

Los procesos fisiológicos básicos del músculo esquelético se representan en la figura 80-3 e incluyen: *a)* la transmisión del estímulo nervioso; *b)* las modificaciones iónicas secundarias a la excitación; *c)* la producción de energía; *d)* el acoplamiento entre la excitación y la conducción; *e)* la

contracción muscular por desplazamiento de los elementos de las miofibrillas, anclados a la membrana (sarcolema), y *f)* la relajación muscular.

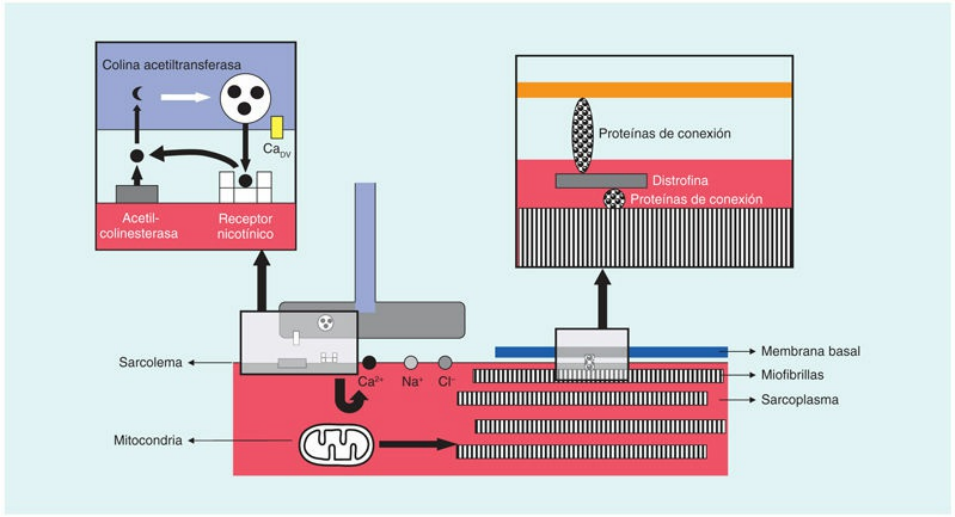


FIGURA 80-3 Elementos básicos de la función muscular. Ca_{DV}, canales del calcio dependientes del voltaje.

La *transmisión del impulso nervioso* depende de la normalidad de la unión neuromuscular. Aproximadamente, cada fibra nerviosa inerva entre 10 y 150 fibras musculares mediante ramificaciones. La unión neuromuscular o placa motora está formada por tres elementos (fig. 80-4): la región presináptica, que posee unas vesículas en las que se almacena acetilcolina, una hendidura y la zona postsináptica, en la que se localizan los receptores nicotínicos de acetilcolina y la enzima acetilcolinesterasa. La adecuada función de los receptores de acetilcolina depende de la acción «trófica» de un complejo trimolecular formado por dos proteínas de la membrana postsináptica: LRP4 *(LDL receptor related protein 4)* y MuSK *(muscle specific kinase)*. La activación nerviosa da lugar a la activación de canales del calcio dependientes de voltaje, por lo que este catión penetra en la región presináptica. La entrada de calcio promueve la fusión de las membranas de la vesícula sináptica y la plasmática gracias a varias proteínas denominadas SNARE (sinaptobrevina, sintaxina, SNAP-25). Tras su liberación, la acetilcolina, al unirse a sus receptores (formados por cinco subunidades), estimula la membrana de la fibra muscular abriendo canales del sodio e inmediatamente es degradada por la enzima acetilcolinesterasa. Los productos de degradación (colina) son captados por la terminación presináptica y utilizados para la resíntesis de acetilcolina, gracias a la enzima colina acetiltransferasa.

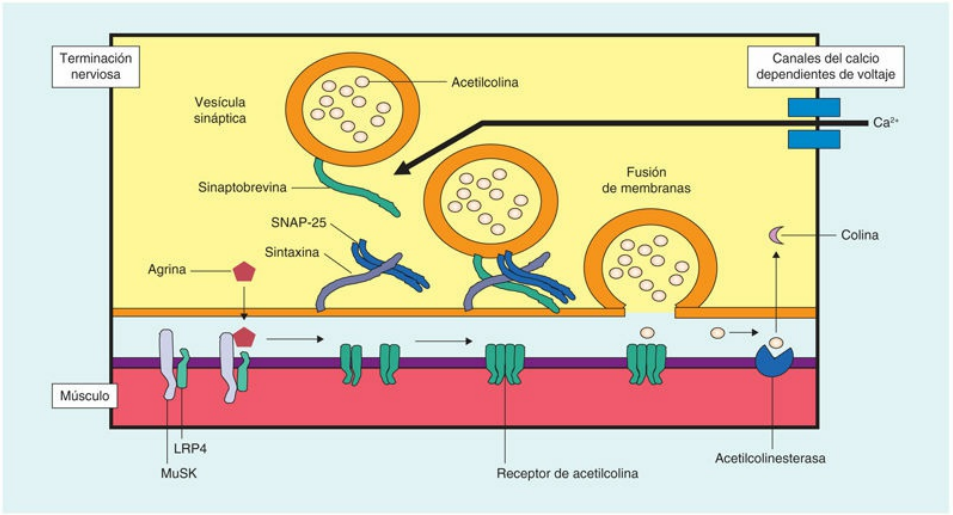


FIGURA 80-4 Unión neuromuscular. *LRP4*, proteína relacionada con el receptor de LDL de tipo 4; *MuSK, muscle specific kinase.*

La *estimulación de la membrana muscular* da lugar a una serie de intercambios iónicos que conducen a su despolarización. La consecuencia inmediata es un aumento del contenido de calcio intracelular que, al actuar sobre las proteínas reguladoras (troponina y tropomiosina), facilita el desplazamiento de los filamentos de actina y miosina. Por ello, se produce un *acoplamiento entre la excitación y la contracción.* Los aspectos concretos de esta interacción han sido detallados en el capítulo 25 al estudiar el músculo estriado cardíaco.

Para que tenga lugar la contracción (y también la relajación), es preciso un importante *aporte de energía.* El músculo obtiene energía en forma de trifosfato de adenosina (ATP) de tres formas principales (fig. 80-5): *a)* a partir de principios inmediatos; *b)* por la vía de la fosfocreatina, y *c)* por la vía de las purinas. Los dos principales *principios inmediatos* que utiliza el músculo son los ácidos grasos y los glúcidos (glucosa y glucógeno). El consumo de cada uno de los tipos depende del tipo de actividad y de la duración de esta (p. ej., en reposo se consumen preferentemente ácidos grasos o durante el ejercicio isométrico de gran intensidad se utiliza la glucólisis anaerobia). La producción de ATP es máxima cuando estos compuestos son metabolizados por una vía aerobia, que requiere su entrada en la mitocondria y la presencia de oxígeno (aportado por la mioglobina). La entrada de los glúcidos en la mitocondria es mediante acetil-CoA, mientras que los ácidos grasos requieren la presencia de un cofactor (carnitina) y enzimas específicas (p. ej., carnitina palmitoiltransferasa). Otra forma de obtener ATP consiste en la transferencia de energía desde la *fosfocreatina* al difosfato de adenosina (ADP), siendo este proceso catalizado por la enzima creatina cinasa (CK). Finalmente, la *vía de las purinas* requiere la unión de dos moléculas de ADP para formar una de ATP y monofosfato de adenosina (AMP). En la regeneración de AMP desempeña un papel esencial la enzima mioadenilato desaminasa; durante este proceso se genera amoníaco.

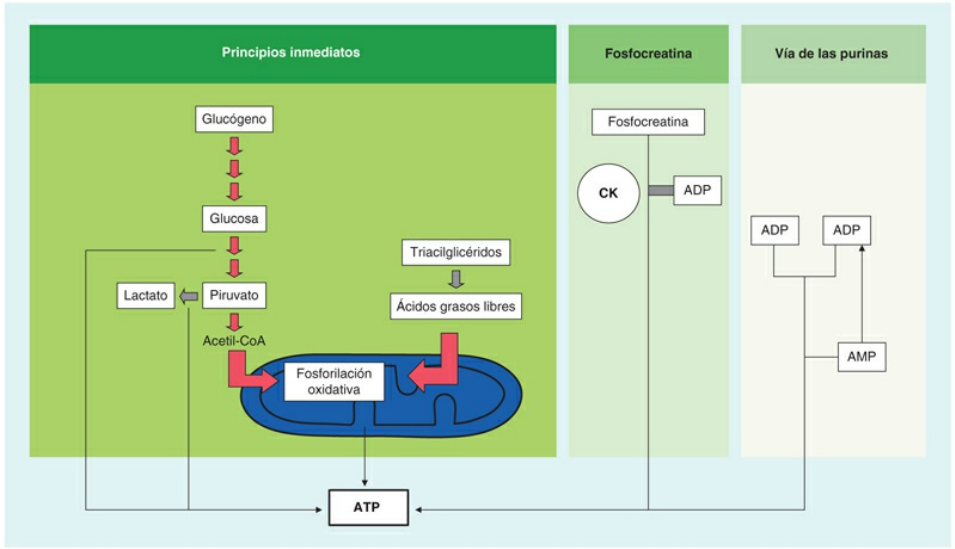


FIGURA 80-5 Generación de energía en el músculo.

El desplazamiento de los filamentos de actina y miosina en el sarcoplasma no tendría ningún efecto sobre la longitud de la fibra muscular si los diferentes filamentos se encontraran libres. Por ello, la *unión a estructuras de la membrana plasmática o de la matriz extracelular* permite el acortamiento final, responsable del movimiento. Se ha descrito un gran número de moléculas que desempeñan este papel; es especialmente destacable el papel de la distrofina, localizada inmediatamente debajo de la membrana plasmática.

Finalmente, una vez que ha tenido lugar la contracción muscular, la normalización de la concentración de iones y el aporte de nueva energía llevan a la *relajación de la fibra muscular.* Para ello, es preciso que los canales iónicos (para calcio, sodio y cloro) ejerzan su actividad normal.

Tipos de fibras musculares

Para finalizar este apartado, debemos indicar que no todas las fibras musculares tienen la misma estructura y función (v. tabla e80-1). El estudio histoquímico permite diferenciar tres *tipos principales de fibras musculares:* I, IIa y IIb. Las *fibras de tipo I* son fibras de contracción lenta y sostenida, resistentes a la fatiga. Son ricas en enzimas mitocondriales, mioglobina, ácidos grasos y son de alta vascularización (de ahí la denominación «fibras rojas»). Las *fibras de tipo II* son de contracción rápida y ricas en glucógeno. En concreto, las *fibras de tipo IIb* contienen escasas mitocondrias, poseen bajo contenido en mioglobina y glucógeno, siendo la vascularización escasa («fibras blancas»), y son muy sensibles a la fatiga. Las *fibras de tipo IIa* presentan características intermedias, son de contracción rápida, pero más resistentes a la fatiga.

Tabla e80-1

Tipos de fibras musculares

	I	IIa	IIb
Enzimas mitocondriales	+++	++	+
Mioglobina	+++	++	+
Vascularización	+++	++	+
Glucógeno	**+**	**+++**	**+++**
Ácidos grasos	**+++**	**+**	**+**
Creatina cinasa (CK)	Baja	Moderada	Alta
ATPasa ligada a miosina	+	++	+++
Metabolismo	Aeróbico	Mixto	Anaeróbico
Contracción	**Lenta y sostenida**	**Rápida**	**Rápida**
Resistencia a la fatiga	Alta	Intermedia	Baja

En **negrita** se indican las diferencias entre las fibras de tipo I y las de tipo II.

Exploración

Incluye la exploración física, la determinación de la actividad sérica de enzimas musculares, algunas pruebas funcionales, el electromiograma y la biopsia muscular.

Exploración física

Los datos más importantes en la exploración del músculo esquelético son el tamaño, el tono y la fuerza muscular. Como la exploración del tono y de la fuerza muscular ya ha sido detallada en el capítulo 72, en este únicamente nos referiremos al tamaño muscular (v. más adelante).

Datos bioquímicos

Lo más interesante es demostrar el aumento en el suero de la actividad de ciertas enzimas (especialmente de la CK y de la aldolasa) que tiene lugar cuando son destruidas las fibras musculares. La CK presenta tres isoenzimas diméricas: MM (músculo estriado esquelético), MB (músculo estriado cardíaco) y BB (cerebro, *brain*). En el suero normal, la actividad de la CK corresponde en su práctica totalidad a CK-MM y difiere atendiendo a grupos étnicos (más elevada en la raza negra). Un aumento de la actividad de la CK (para sus valores normales) puede corresponder a la lesión de los tres sistemas mencionados (miopatías, necrosis miocárdica o lesión cerebral) o corresponder a formas inusuales denominadas macro-CK. Se distinguen dos tipos de «macro-CK»: tipo 1 y tipo 2. En el primer caso (tipo I), corresponden a CK-BB unida a IgG, sin significado patológico especial, o a polímeros de CK mitocondrial, presentes en alteraciones mitocondriales o en neoplasias. La electroforesis permitirá una adecuada categorización ante una elevación de CK (v. fig. e80-1). Curiosamente, la macro-CK-1 es falsamente interpretada como CK-MB, pudiendo sospecharse su presencia si la CK-MB es «mayor» que la CK total.

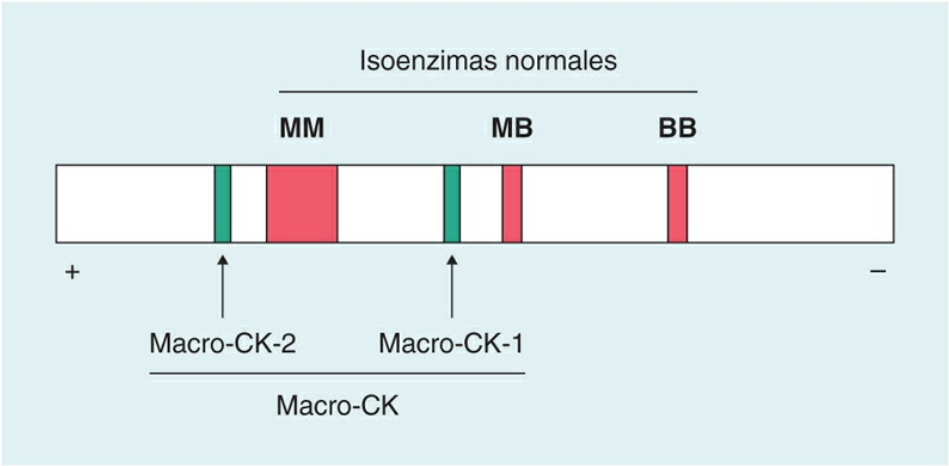


FIGURA E80-1 Electroforesis de la creatina cinasa.

Pruebas funcionales

Las dos pruebas funcionales más útiles son la prueba del ejercicio y las pruebas farmacológicas.

La *prueba del ejercicio* consiste en limitar el flujo arterial mediante un torniquete en la raíz de la extremidad superior e indicar al paciente que realice un ejercicio intenso con los músculos de la mano y el antebrazo. La respuesta normal es un aumento de la concentración de lactato debido a la glucólisis anaerobia. Una respuesta anormal indica un defecto en la glucogenólisis o en la glucólisis anaerobia. En la misma prueba es útil la medida de amoníaco y CK para evaluar el resto de las vías metabólicas.

La principal *prueba farmacológica* empleada es el test de edrofonio. Esta sustancia inhibe la acetilcolinesterasa, por lo que mejora temporalmente el trastorno funcional cuando se debe a una alteración de la transmisión del impulso nervioso en la placa motora (p. ej., en la *miastenia gravis*).

Electromiografía

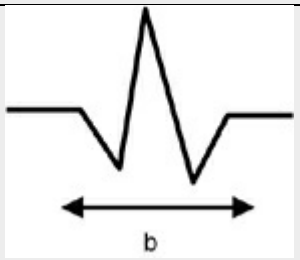
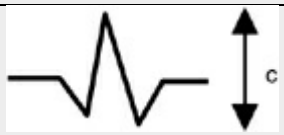
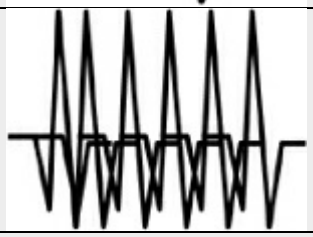
El electromiograma (EMG) convencional consiste en la introducción de electrodos en el cuerpo muscular, que registran el potencial eléctrico generado. Interesa el registro de la actividad en reposo (ausente en el músculo normal), tras un esfuerzo débil (que activa una única unidad motora) y tras un esfuerzo intenso (en el que se suman los diferentes potenciales, ocasionando un patrón de interferencia). En el registro de los potenciales de unidad motora, interesa evaluar la amplitud y la duración. Además, el estudio electromiográfico incluye el test de Jolly, en el que se efectúa una estimulación nerviosa repetitiva, donde se evalúa el potencial de unidad motora.

Las dos principales utilidades del EMG son la distinción entre un patrón

neuropático y uno miopático (tabla 80-1) y la detección de alteraciones de la unión neuromuscular.

Tabla 80-1

Electromiograma normal y patológico

	Normal	*Patológico*	
		Patrón neuropático	**Patrón miopático**
Reposo	Silencio eléctrico	Potenciales positivos	Silencio eléctrico[a]
		Fasciculaciones	
Estado simple			
Patrón interferencial		Alterado	Normal

[a] Excepto en miopatías inflamatorias.

[b]Aumento de la duración (y la amplitud).

[c]Disminución de la amplitud (y la duración).

Biopsia muscular

Consiste en la obtención de un pequeño fragmento de músculo mediante punción o cirugía, en el que se analizan las características histológicas, bioquímicas y genéticas del tejido obtenido. Los tres tipos de lesiones más características son la atrofia por denervación (disminución del tamaño de las fibras, con angulación y aumento de tinción de enzimas oxidantes), la necrosis segmentaria (presente en procesos inflamatorios, infecciosos y distrofias) o las alteraciones estructurales específicas (p. ej., cuerpos nemalínicos, masas sarcoplásmicas o vesículas «forradas»).

En algunos casos, es esencial en la diferenciación de procesos similares como polimiositis y dermatomiositis (infiltración del endomisio por linfocitos CD8 en la polimiositis, infiltración perivascular y del perimisio por linfocitos CD4).

Manifestaciones de las lesiones musculares

Las alteraciones del músculo y de la unión neuromuscular habitualmente se expresan por uno o varios de los siguientes datos: debilidad, dolor, alteraciones del volumen y anomalías de la contracción.

Debilidad muscular

La debilidad muscular característica de las miopatías habitualmente afecta a la región proximal de las extremidades y la musculatura facial, lo que, unido a otros datos (p. ej., tono, reflejos), permite diferenciarla de otras alteraciones de la motilidad (v. tabla 72-3).

Dolor muscular

El dolor originado en el músculo esquelético adopta dos patrones diferentes: localizado y generalizado (mialgias).

Los dos mecanismos principales de producción de dolor muscular son la inflamación y la hipoxia. La *inflamación* aparece de forma característica en las infecciones (virales, bacterianas o parasitarias), en enfermedades inmunológicas (polimiositis/dermatomiositis) y en la destrucción muscular. En todas ellas, los mediadores son los descritos en la inflamación, particularmente, las citocinas y los interferones.

Una situación frecuente de dolor muscular de aparición tardía después de la realización de ejercicio se conoce coloquialmente como «agujetas». Esta denominación se debe a una falsa interpretación, según la cual la acumulación de lactato por el metabolismo anaerobio, al formar «cristales» (agujas), lesionaría el músculo. Dos tipos de datos abogan por una interpretación diferente: *a)* la demostración mediante pruebas bioquímicas (aumento de CK) e histológicas (lesión de las fibras musculares y del tejido conjuntivo) de destrucción muscular con respuesta inflamatoria secundaria, y *b)* la presencia de «agujetas» en alteraciones metabólicas en las que está limitada la producción de lactato (p. ej., enfermedad de McArdle).

La *hipoxia* es el mecanismo de producción muscular en la isquemia muscular (en alteraciones arteriales) y en algunas alteraciones metabólicas (durante el ejercicio si se altera la generación de energía). Se asume que, en estas circunstancias, el mecanismo responsable del dolor muscular es la acumulación de metabolitos estimulantes de las fibras dolorosas.

Otros ejemplos de dolor muscular, con un *mecanismo mixto,* son los debidos

a contracción muscular sostenida, como en los calambres (v. más adelante) y la cefalea tensional (v. cap. 71).

Alteraciones de la masa muscular

Las dos principales modificaciones de la masa muscular son la atrofia y la hipertrofia.

La *atrofia* depende de la disminución del tamaño y/o del número de fibras musculares. Los mecanismos que llevan a la atrofia pueden ser de varios tipos: *a)* la inactividad muscular, espontánea o por alteraciones de la primera motoneurona; *b)* la disminución de impulsos tróficos nerviosos (como sucede en el síndrome de la segunda motoneurona); *c)* la alteración de la síntesis proteica, primaria en las distrofias musculares, secundaria a una disminución de aporte (malnutrición) o a un exceso de consumo (tirotoxicosis o exceso de glucocorticoides), y *d)* la acción de sustancias exógenas, por ejemplo, citocinas (en la inflamación) y otros factores (p. ej., miostatina, una molécula inhibidora del crecimiento).

Las causas más frecuentes de *hipertrofia* son el entrenamiento, que aumenta el número de miofibrillas, y, rara vez, las alteraciones de factores inhibidores (p. ej., defectos genéticos de la miostatina). En ocasiones, se puede observar un aumento del volumen muscular, por infiltración de productos anormales, sin aumento de fibras musculares; es lo que se conoce como *seudohipertrofia.*

Contracción muscular anormal

Existen varias formas de contracción muscular anormal que responden a diferentes mecanismos: distonías, tetania, miotonía y calambres. Las diferentes formas de *distonía* corresponden a alteraciones del control de la motilidad por alteraciones de los núcleos de la base del encéfalo (v. cap. 77). La *tetania,* que aparece en las alteraciones del metabolismo del calcio y del magnesio, depende de una hiperexcitabilidad de las membranas (v. cap. 62). Dado que se ven afectadas tanto la membrana de las terminaciones nerviosas como la de las células musculares, la tetania es un fenómeno mixto (neuropático y miopático). La *miotonía* y las *contracturas* consisten en un fallo de la relajación muscular después de la contracción. Aparecen de forma característica en alteraciones de la excitabilidad muscular y en las alteraciones de la generación de energía. Los *calambres* son contracciones involuntarias, sostenidas y dolorosas, que surgen después de contraerse de forma voluntaria determinados músculos. Los estudios electrofisiológicos demuestran que corresponden a alteraciones de la segunda motoneurona, por lo que no son problemas musculares primitivos.

Los calambres se localizan de forma característica en la musculatura de la pantorrilla y de la planta del pie. Algunas situaciones asociadas con la aparición de calambres son el ejercicio intenso, los calambres térmicos por

hiponatremia (sudación profusa y reposición del agua, aunque no del sodio), el embarazo y las lesiones de la motoneurona inferior en sus fases iniciales.

Síndromes musculares

Las alteraciones del sistema muscular esquelético pueden ser globales —destrucción muscular, cuya manifestación más llamativa es la rabdomiólisis— o afectar a funciones específicas.

Síndrome de miopatía estructural. Rabdomiólisis

La lesión de las fibras musculares que lleva a la necrosis altera todas las funciones de este tejido. Si la afectación muscular es tan intensa y brusca, de tal forma que ocasiona alteraciones sistémicas, esta lesión recibe la denominación de rabdomiólisis.

Mecanismos y causas

Existen múltiples causas de lesión estructural muscular: agentes físicos (p. ej., traumatismos, quemaduras profundas, electrocución), tóxicos (p. ej., el alcohol), biológicos (toxinas bacterianas, virus, parásitos como *Trichinella spiralis*), isquémicos (p. ej., infartos musculares) y algunas enfermedades inmunológicas (p. ej., polimiositis).

Consecuencias y manifestaciones

La destrucción de una cantidad significativa de fibras musculares genera una disminución de su función y condiciona el vertido hacia la sangre del contenido de las mismas. Entre las principales sustancias liberadas se encuentran iones intracelulares (potasio y fosfato), enzimas (CK, aldolasa, GOT, LDH) y mioglobina.

Las manifestaciones principales de la rabdomiólisis son fácilmente deducibles: dolor y debilidad muscular, signos clínicos y biológicos de hiperpotasemia (v. cap. 68) e hiperfosfatemia (v. cap. 62), y mioglobinuria (emisión de orina roja por contener este pigmento).

Es preciso recordar en este contexto que la mioglobina atraviesa el filtro glomerular debido a su bajo peso molecular y porque no se une a ninguna proteína plasmática que la retenga dentro de los vasos.

La mioglobinuria puede desencadenar una insuficiencia renal aguda por tres tipos de mecanismos: *a)* la constitución de cilindros en los túbulos distales por unión a la proteína de Tamm-Horsfall; *b)* la toxicidad directa a través de la formación de radicales libres (sobre todo en los túbulos proximales), y *c)* la vasoconstricción renal.

Síndromes musculares funcionales

Se incluyen en este apartado los síndromes en los que se altera de forma selectiva alguno de los elementos de la fisiología del músculo (fig. 80-6). La afectación exclusiva de la inervación motora ha sido detallada en el capítulo 75, mientras que la principal anomalía del acoplamiento excitación-contracción, la hipertermia maligna, ha sido descrita en el capítulo 3. En este apartado nos centraremos en el resto de las alteraciones.

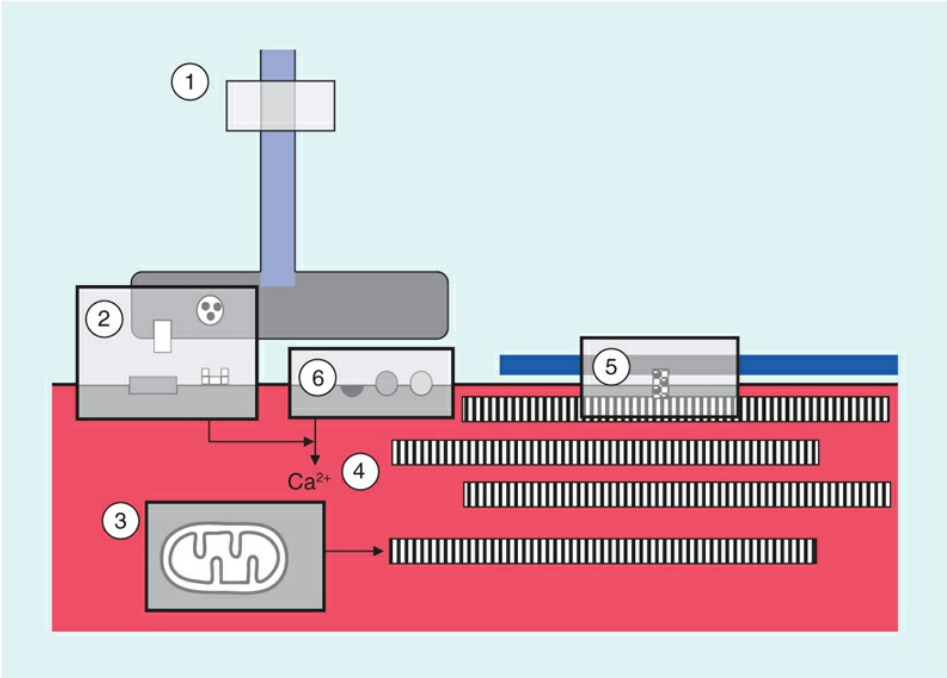


FIGURA 80-6 Alteraciones específicas de la función muscular. *1,* inervación; *2,* transmisión neuromuscular; *3,* producción de energía; *4,* acoplamiento excitación-conducción; *5,* proteínas estructurales; *6,* canales iónicos.

Alteraciones de la transmisión del impulso nervioso

Mecanismos y causas

Las alteraciones de la transmisión del impulso nervioso en la unión neuromuscular pueden afectar a sus dos regiones: presináptica y postsináptica (v. fig. e80-2).

Los dos procesos fundamentales en los que se altera la *región presináptica* son el botulismo y el síndrome de Eaton-Lambert.

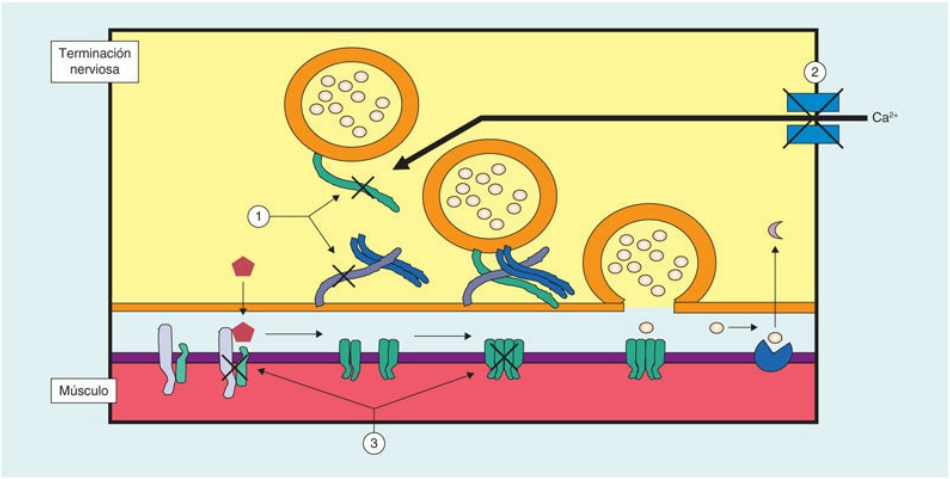


FIGURA E80-2 Alteraciones de la transmisión neuromuscular. *1,* botulismo; *2,* síndrome de Eaton Lambert, *3, miastenia gravis.* Véase la figura 80-4 para identificar las estructuras.

El *botulismo* es una toxiinfección alimentaria producida por varios tipos de toxinas derivadas de la bacteria *Clostridium botulinum.* El mecanismo de producción de estas toxinas es la destrucción enzimática de componentes proteicos del aparato de exocitosis implicado en la liberación de acetilcolina (sinaptobrevina y sintaxina). El *síndrome de Eaton-Lambert* es un cuadro paraneoplásico (habitualmente asociado a neoplasias pulmonares) y mediado por autoanticuerpos dirigidos frente a los canales del calcio sensibles al voltaje de tipo P/Q presentes en la terminación nerviosa.

La causa más frecuente de alteración de la *región postsináptica* es la *miastenia gravis.* Otros procesos menos habituales son algunas intoxicaciones (p. ej., venenos de serpientes) y defectos genéticos de los receptores de acetilcolina.

La *miastenia gravis* es un síndrome producido habitualmente por autoanticuerpos dirigidos frente a los receptores nicotínicos colinérgicos y, más rara vez, frente a otras proteínas asociadas LRP4 o MuSK. La presencia de uno u otros anticuerpos se asocia con características clínicas diferentes (p. ej., edad de inicio o localización de la afectación muscular). Hay dos aspectos importantes en la patogenia de la *miastenia gravis:* el papel esencial del timo en la aparición y el mantenimiento de las lesiones y la coexistencia con otros procesos autoinmunes (sobre todo tiroideos). Además, en un porcentaje de casos notable, la *miastenia gravis* se asocia a timoma.

Consecuencias y manifestaciones

Las alteraciones de la unión neuromuscular más características limitan la transmisión de los impulsos, aunque no los inhiben totalmente.

La *manifestación clínica* común a todos ellos es la debilidad muscular, con datos propios de las miopatías (predominio proximal y de la musculatura

facial). Un dato característico de la debilidad presente en las alteraciones de la unión neuromuscular es su carácter intermitente: aumenta tras la realización de esfuerzos y mejora con el reposo.

Dependiendo de la localización del defecto, a este hecho común se añaden otras manifestaciones (p. ej., alteración de los reflejos en el síndrome de Eaton-Lambert o alteraciones vegetativas como anhidrosis en el botulismo).

El empleo de *pruebas complementarias* también permite la localización del defecto y la diferenciación con otras alteraciones musculares.

Así, la actividad de las *enzimas musculares* es normal en suero, ya que no se altera la permeabilidad del sarcolema.

La *prueba de edrofonio* revierte transitoriamente la debilidad muscular en la *miastenia gravis,* ya que al inhibir transitoriamente la colinesterasa aumenta la presencia de acetilcolina presente en la placa motora, lo que permite su despolarización. Sin embargo, esta prueba es negativa en las alteraciones presinápticas.

En el *EMG* con estimulación repetitiva (test de Jolly), en la *miastenia gravis* se observa una disminución del potencial de las unidades motoras, mientras que en el síndrome de Eaton-Lambert se observa el fenómeno contrario.

Trastornos de la generación de energía

La adecuada obtención de energía por las fibras musculares es esencial en el mantenimiento de su estructura y en el desarrollo de todas las funciones, especialmente en la contracción y la relajación.

Mecanismos y causas

Se altera la generación de energía en varios tipos de alteraciones metabólicas que afectan al manejo de nutrientes y a la vía de las purinas (la deficiencia de CK no ocasiona manifestaciones clínicas) (fig. 80-7). En lo que respecta a la *obtención de energía a partir de nutrientes,* el defecto puede radicar en varios puntos: *a)* la degradación del glucógeno (p. ej., en la enfermedad de McArdle, por defecto de la miofosforilasa muscular); *b)* el transporte de ácidos grasos hacia el interior de la mitocondria (p. ej., en la deficiencia de carnitina o de carnitina palmitoiltransferasa), o *c)* la fosforilación oxidativa (en las miopatías mitocondriales). La principal alteración de la *vía de las purinas* es la deficiencia de mioadenilato desaminasa.

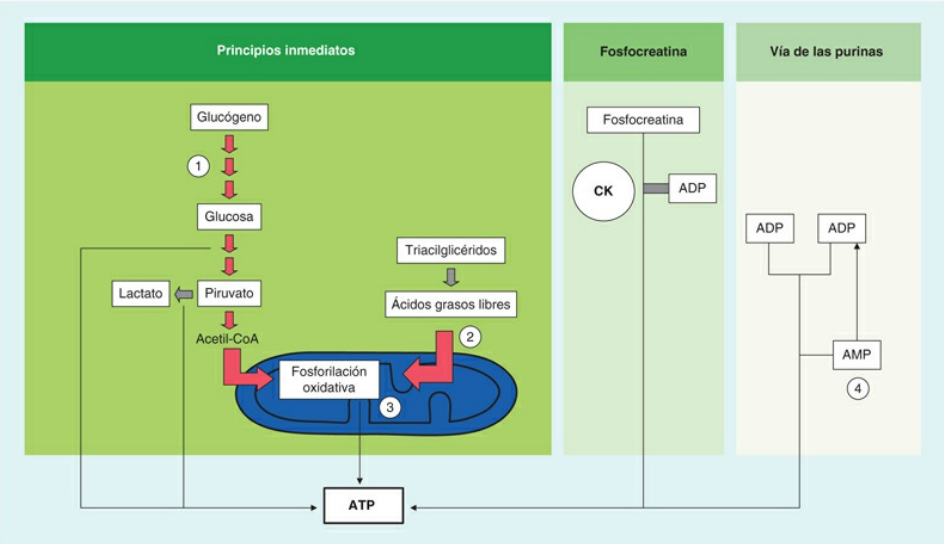


FIGURA 80-7 Alteración de la generación de energía en el músculo. *1,* deficiencia de miofosforilasa; *2,* deficiencia de carnitina y carnitina palmitoiltransferasa; *3,* miopatías mitocondriales; *4,* alteraciones de la mioadenilato desaminasa.

Consecuencias y manifestaciones

Las alteraciones de la generación de energía pueden ocasionar *manifestaciones clínicas* en reposo o durante el ejercicio. La *sintomatología estática* incluye debilidad muscular esquelética (proximal o, menos frecuentemente, distal). Las *manifestaciones dinámicas* tienen lugar durante el ejercicio, el ayuno o la exposición al frío, e incluyen dolor muscular, mioglobinuria y contracturas. El dolor muscular y la rabdomiólisis se deben a la acumulación de metabolitos tóxicos.

También se observa un curioso fenómeno, que no es un trastorno de la contracción, sino de la relajación, y que consiste en que después de ejercitar los músculos durante cierto tiempo se mantienen contraídos por falta de energía para restituir el calcio al retículo endoplásmico. Estas contracciones patológicas, que no van acompañadas de actividad eléctrica en el EMG y que son la base del *rigor mortis,* son las auténticas contracturas, aunque este término se utiliza de manera impropia para designar cualquier contracción muscular sostenida.

Las *pruebas complementarias* permiten llegar a un diagnóstico más preciso de estos trastornos. Así, durante el ejercicio —y en algunos defectos, también en reposo— es posible detectar una modificación de las *enzimas séricas* (sobre todo CK). En la *prueba del ejercicio,* las alteraciones de la glucogenólisis y la glucólisis dan lugar a una escasa o nula elevación de lactato y se mantiene normal la concentración de amoníaco. Por el contrario, en la deficiencia de mioadenilato desaminasa, tiene lugar el patrón inverso. La biopsia muscular puede demostrar la acumulación de sustratos no degradados (p. ej.,

glucógeno o lípidos) y demostrar el defecto enzimático exacto mediante técnicas inmunohistoquímicas o de biología molecular.

Trastornos de las proteínas estructurales

Además de las alteraciones cuantitativas de las principales proteínas musculares (actina y miosina), descritas previamente como causa de atrofia muscular, en este apartado revisaremos exclusivamente las alteraciones hereditarias que conducen a las diversas *distrofias musculares.*

Mecanismos y causas

La deficiencia global de actina o miosina es incompatible con la vida. No obstante, las alteraciones de la distrofina (y de las proteínas relacionadas) ocasionan importantes alteraciones musculares. Se asume que el principal mecanismo de lesión es la alteración del citoesqueleto y, por lo tanto, la fibra muscular es especialmente sensible a la lesión con mínimas agresiones. En algunos casos, este mecanismo se asocia a alteraciones en los flujos iónicos capaces de estimular la proteólisis.

Existen dos grupos principales de distrofias: las que afectan a la distrofina y las relacionadas con otras proteínas estructurales. Las anomalías de la *distrofina* son las formas más características y adoptan dos patrones: un defecto cuantitativo (enfermedad de Duchenne) y una alteración cualitativa (enfermedad de Becker). El resto de las distrofias son muy numerosas, aunque su frecuencia es menor, y corresponden a deficiencia de proteínas del sarcolema (p. ej., sarcoglucanos), enzimas implicadas en la reparación de la membrana (p. ej., disferlina) o proteínas de la matriz extracelular (p. ej., laminina 2, integrina α_7).

La distrofia miotónica (enfermedad de Steinert) presenta diferencias importantes, ya que la proteína alterada es una tirosina cinasa en relación con la expansión de tripletes de nucleótidos (v. cap. 8).

Consecuencias y manifestaciones

Las *manifestaciones clínicas* de las distrofias musculares incluyen la debilidad muscular y la atrofia (visible y palpable). A diferencia de las neuropatías, y hasta que la atrofia muscular sea crítica, el tono muscular y los reflejos se mantienen.

Dependiendo del tipo de distrofia, la afectación de los diferentes grupos musculares es variable, así como la edad de aparición y el patrón hereditario. En la infancia es más frecuente la enfermedad de Duchenne y en el adulto son más frecuentes la distrofia miotónica de Steinert, la distrofia facioescapulohumeral, la distrofia de cinturas y la enfermedad de Becker. Tomando como ejemplo la forma más característica *(enfermedad de Duchenne),*

los grupos musculares más afectados son los de las cinturas (escapular y pélvica) y los proximales de las extremidades. Esta debilidad es simétrica y progresiva, condicionando dos manifestaciones características de la enfermedad: una marcha especial, denominada «de pato» y el denominado signo de Gowers, que se traduce en la dificultad para incorporarse, por lo que se debe «trepar sobre sí mismo» (fig. 80-8).

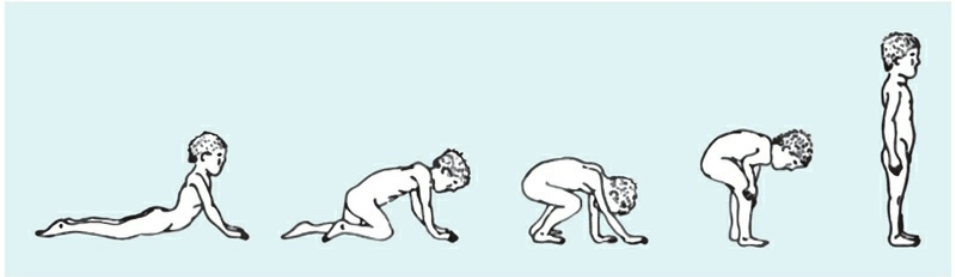


FIGURA 80-8 Signo de Gowers.

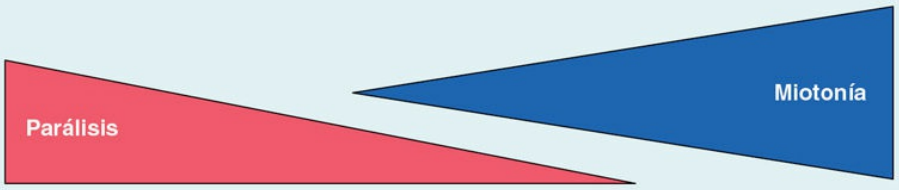
En los *exámenes complementarios* es habitual comprobar un aumento de la actividad de las enzimas musculares y un patrón electromiográfico miopático.

Trastornos de la excitabilidad de la membrana muscular

Mecanismos y causas

La excitabilidad muscular puede alterarse por dos mecanismos fundamentales: *a)* una alteración de la concentración de iones en el medio extracelular (p. ej., hiper- o hipopotasemia), y *b)* las alteraciones de los canales iónicos de membrana.

Las alteraciones de los canales iónicos (canalopatías) son procesos congénitos que afectan al intercambio de diferentes iones (v. fig. e80-3). Las principales formas descritas afectan a canales del calcio (parálisis periódica hipopotasémica de tipo I), del sodio (parálisis periódica hipopotasémica de tipo II, hiperpotasémica, paramiotonía congénita de von Eulenburg y miotonía de los canales del sodio), del cloro (miotonía congénita de Thomsen) y del potasio (síndrome de Andersen-Tawil).



ATS*	Hipo-K⁺ de tipo I	Hipo-K⁺ de tipo II	Hiper-K⁺	Paramiotonía congénita	Miotonía congénita	Miotonía de canales Na⁺
KCMJ2	CACNA1S	SCNA4	SCN4A	SCN4A	CLCN1	SCN4A
Potasio	Calcio	Sodio	Sodio	Sodio	Cloro	Sodio

*Síndrome de Andersen-Tawil.

FIGURA E80-3 Canalopatías.

Consecuencias y manifestaciones

Las *formas secundarias* a alteraciones de los iones extracelulares se expresan clínicamente en forma de debilidad muscular; en los estudios rutinarios se objetivan las alteraciones electrolíticas responsables.

Las *formas primarias* se expresan por dos patrones diferentes, las parálisis periódicas y la presencia de miotonía, aislados o en combinación. Las *parálisis periódicas* son episodios súbitos de debilidad muscular que afectan principalmente a la musculatura de las extremidades desencadenados por diferentes estímulos. En las parálisis periódicas un desencadenante común es el reposo tras ejercicio, mientras que en diferentes formas clínicas los desencadenantes son el ayuno, el consumo de dietas ricas en glúcidos o potasio, o el frío (paramiotonía). La *miotonía* se manifiesta mediante una dificultad para la relajación después de la contracción normal. A diferencia de la enfermedad de Steinert, este grupo de enfermedades no presentan datos de distrofia muscular. La miotonía puede comprobarse dando la mano al paciente, que la retiene más tiempo de lo normal, u observando la contracción local provocada al percutir sobre un músculo, que también es persistente.

Autoevaluación

Preguntas

1. ¿Cuál de los siguientes elementos no forma parte del sistema de transmisión en la unión neuromuscular?
   a) Acetilcolina
   b) Canales del calcio dependientes del voltaje
   c) Distrofina
   d) Receptor nicotínico
   e) Acetilcolinesterasa
2. No es un dato característico de las fibras musculares de tipo I:

a) Elevada vascularización
b) Metabolismo aerobio
c) Contracción rápida
d) Resistencia a la fatiga
e) Bajo contenido de CK

3. La principal fuente de energía en el músculo estriado esquelético es:
a) A partir de principios inmediatos
b) Por la vía de la fosfocreatina
c) Por la vía de las purinas
d) De forma similar por todos ellos
e) Por ninguno de los anteriores

4. No es un dato característico de las miopatías en las que se altera la generación de energía:
a) Debilidad muscular
b) Dolor asociado al ejercicio o exposición al frío
c) Contracturas
d) Fallo en la producción de lactato en la prueba del ejercicio
e) Hipertrofia

5. Las parálisis periódicas y la miotonía son manifestaciones características de:
a) Alteraciones de la unión neuromuscular
b) Alteraciones de la generación de energía
c) Alteraciones del acoplamiento excitación-conducción
d) Alteraciones de las proteínas estructurales
e) Alteraciones de los canales iónicos

6. En una rabdomiólisis no esperaría encontrar en sangre un aumento de:
a) Fosfato
b) Calcio
c) Mioglobina
d) Creatina cinasa
e) Ácido úrico

7. Con respecto a la actividad de la creatina cinasa (CK) en sangre, es falso que:
a) Depende del grupo étnico
b) La isoenzima más abundante es CK-MM
c) En ausencia de datos clínicos de miopatía, debe hacer sospechar una macro-CK
d) Una macro-CK de tipo 1 debe hacer sospechar la presencia de neoplasias
e) La macro-CK de tipo 2 es la variedad que tiene una migración mayor hacia el cátodo

8. En el síndrome de Eaton-Lambert se altera:
a) Región presináptica de la unión neuromuscular
b) Región postsináptica de la unión neuromuscular
c) Generación de energía por la mitocondria

d) Proteínas estructurales musculares
e) Ninguna de las anteriores

9. La alteración genética de los sarcoglucanos es la base de:
a) Enfermedad de Duchenne
b) Enfermedad de Becker
c) Enfermedad de von Eulenburg
d) Enfermedad de Thomsen
e) Ninguna de las anteriores

10. Se alteran los canales del cloro musculares en:
a) Enfermedad de Duchenne
b) Enfermedad de Becker
c) Enfermedad de von Eulenburg
d) Enfermedad de Thomsen
e) Ninguna de las anteriores

Respuestas

1. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: la unión neuromuscular o placa motora está formada por tres elementos: la región presináptica, que posee unas vesículas en las que se almacena acetilcolina; una hendidura, y la zona postsináptica, en la que se localizan los receptores nicotínicos de acetilcolina. Este neurotransmisor, al unirse a sus receptores (formados por cinco subunidades), estimula la membrana de la fibra muscular e inmediatamente es degradada por la enzima acetilcolinesterasa.

2. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: el estudio histoquímico permite diferenciar tres tipos principales de fibras musculares: I, IIa y IIb. Las fibras de tipo I son fibras de contracción lenta y sostenida, resistentes a la fatiga. Son ricas en enzimas mitocondriales, mioglobina, ácidos grasos y son de alta vascularización (de ahí la denominación de «fibras rojas»). Las fibras de tipo II son de contracción rápida y ricas en glucógeno. En concreto, las fibras de tipo IIb contienen escasas mitocondrias, poseen bajo contenido en mioglobina y glucógeno, siendo la vascularización escasa («fibras blancas»), y son muy sensibles a la fatiga. Las fibras de tipo IIa presentan características intermedias, son de contracción rápida, pero más resistentes a la fatiga.

3. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: el músculo obtiene energía en forma de ATP de tres formas principales: 1) a partir de principios inmediatos; 2) por la vía de la

fosfocreatina, y 3) por la vía de las purinas. La principal es la primera de ellas.

4. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: las alteraciones de la generación de energía pueden ocasionar manifestaciones clínicas en reposo o durante el ejercicio. La sintomatología estática incluye debilidad muscular esquelética (proximal o, menos frecuentemente, distal). Las manifestaciones dinámicas tienen lugar durante el ejercicio, el ayuno o la exposición al frío e incluyen dolor muscular, mioglobinuria y contracturas.

5. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: las formas primarias se expresan por dos patrones diferentes, las parálisis periódicas y la presencia de miotonía, aislados o en combinación. Las parálisis periódicas son episodios súbitos de debilidad muscular que afectan principalmente a la musculatura de las extremidades desencadenados por diferentes estímulos. En las parálisis periódicas un desencadenante común es el reposo tras ejercicio, mientras que en diferentes formas clínicas los desencadenantes son el ayuno, el consumo de dietas ricas en glúcidos o potasio, o el frío (paramiotonía). La miotonía se manifiesta mediante una dificultad para la relajación después de la contracción normal.

6. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: la destrucción de una cantidad significativa de fibras musculares da lugar a una disminución de su función y condiciona el vertido hacia la sangre del contenido de las mismas. Entre las principales sustancias liberadas se encuentran los iones intracelulares (potasio y fosfato), enzimas (CK) y mioglobina.

7. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: la creatina cinasa presenta tres isoenzimas diméricas: MM (músculo estriado esquelético), MB (músculo estriado cardíaco) y BB (cerebro, *brain*). En el suero normal, la actividad CK corresponde en su práctica totalidad a CK-MM y difiere atendiendo a grupos étnicos (más elevada en la raza negra). Un aumento de la actividad CK (para sus valores normales) puede corresponder a la lesión de los tres sistemas mencionados (miopatías, necrosis miocárdica o lesión cerebral) o corresponder a formas inusuales denominadas macro-CK. Se distinguen dos tipos de «macro-CK»: tipo 1 y tipo 2. En el primer caso (tipo 1), corresponden a CK-BB unida a IgG, sin significado patológico especial, o a polímeros de CK mitocondrial,

presentes en alteraciones mitocondriales o en neoplasias.

8. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: las alteraciones de la transmisión del impulso nervioso en la unión neuromuscular pueden afectar a sus dos regiones: presináptica y postsináptica. Los dos procesos fundamentales en los que se altera la región presináptica son el botulismo y el síndrome de Eaton-Lambert. La causa más frecuente de alteración de la región postsináptica es la miastenia grave.

9. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: las anomalías de la distrofina son las formas más características de distrofia muscular y adoptan dos patrones: un defecto cuantitativo (enfermedad de Duchenne) y una alteración cualitativa (enfermedad de Becker). La afectación de las proteínas del sarcolema asociadas a la distrofina (p. ej., sarcoglucanos) se manifiesta por diferentes síndromes.

10. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: las alteraciones de los canales iónicos (canalopatías) son procesos congénitos que afectan al intercambio de diferentes iones. Las principales formas descritas afectan a canales del calcio (parálisis periódica hipopotasémica de tipo I), del sodio (parálisis periódica hipopotasémica de tipo II, hiperpotasémica, paramiotonía congénita de von Eulenburg y miotonía de los canales del sodio), del cloro (miotonía congénita de Thomsen) y del potasio (síndrome de Andersen-Tawil).

CAPÍTULO 81

Fisiopatología del tejido óseo

El sistema óseo (o esqueleto) está constituido por estructuras anatómicas diferenciadas denominadas huesos. Las funciones del esqueleto son de tipo mecánico y permiten la estabilidad del organismo, facilitando su movilidad, al permitir que los músculos esqueléticos lo desplacen, y protegiendo a los órganos de las diferentes cavidades (p. ej., tórax o sistema nervioso central). El componente fundamental de los huesos es el tejido óseo, que participa no solo en las funciones mecánicas, sino también en varios procesos metabólicos importantes (p. ej., el metabolismo fosfocálcico [v. cap. 62] o el equilibrio ácido-base [v. cap. 69]).

En este capítulo nos ocuparemos de la fisiopatología del tejido óseo y, como tal, de las osteopatías difusas, ya que el resto de las enfermedades óseas (traumáticas, inflamatorias o tumorales) siguen los principios generales de las de otros órganos y sistemas.

Recuerdo anatómico

Existen tres tipos de huesos según su morfología y estructura: los huesos largos (p. ej., fémur, tibia), huesos planos (p. ej., parietal) y huesos cortos (p. ej., rótula). En los huesos largos es posible distinguir durante el desarrollo tres elementos: *a) epífisis,* situadas en los extremos y recubiertas por cartílago articular; *b) diáfisis* o zona tubular central, y *c) metáfisis,* situada entre ambas, que desaparece al alcanzar el desarrollo. Desde el punto de vista estructural, los huesos poseen una membrana externa *(periostio)* rica en terminaciones vasculares y nerviosas; *tejido óseo,* que forma la mayor parte del órgano, y *endostio,* que recubre la superficie interna de la diáfisis (fig. 81-1). De acuerdo con su estructura, se distinguen dos tipos de tejido óseo: *a) esponjoso,* en el que las láminas de tejido óseo se disponen de forma tridimensional, formando trabéculas, y *b) compacto,* en el que las láminas se disponen de forma concéntrica formando los denominados sistemas de Havers, centrados por un vaso y conectados entre sí por los conductos de Volkmann. Se encuentra tejido esponjoso en los huesos planos y cortos, así como en las epífisis de los huesos largos, mientras que la diáfisis de estos está constituida por hueso compacto.

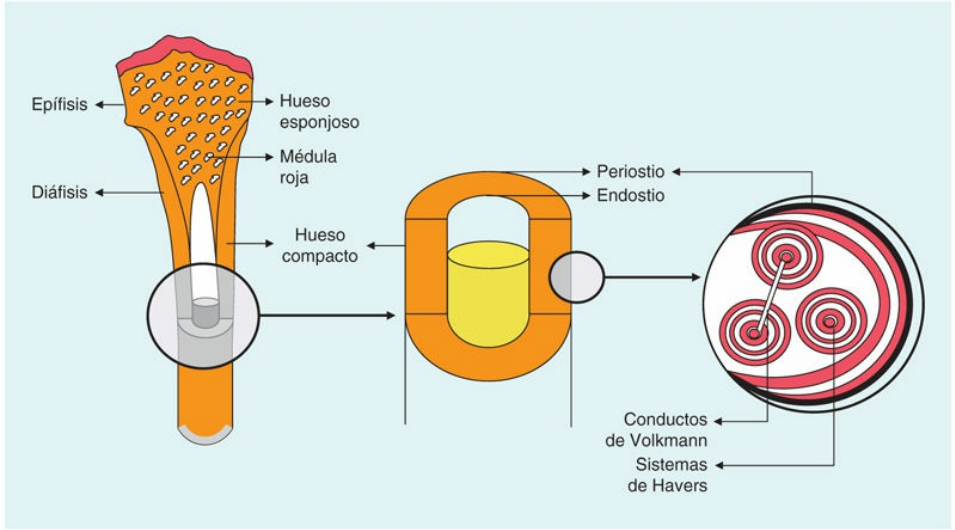


FIGURA 81-1 Recuerdo estructural del hueso adulto.

El tejido óseo, independientemente de su distribución espacial, está formado por tres componentes: *sustancia osteoide* (30%), *minerales* (60%) y *células* (10%) (v. fig. e81-1).

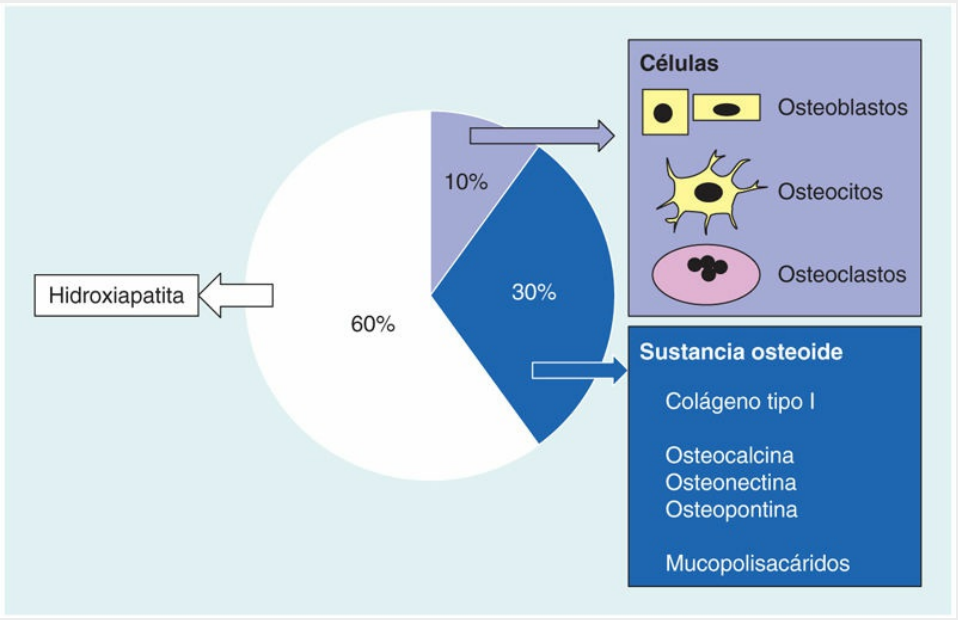


FIGURA E81-1 Composición del tejido óseo.

La *sustancia osteoide* está formada principalmente por fibras de colágeno de tipo I, así como por otras proteínas no colagénicas producidas por los osteoblastos (p. ej., osteocalcina, osteonectina y osteopontina) y otros elementos extracelulares (p. ej., mucopolisacáridos). La *osteocalcina,* producida por los osteoblastos, se une por un lado al colágeno y por otro al calcio; su síntesis requiere vitamina K y su producción está regulada por vitamina D activa. Además, esta proteína estimula la producción de insulina por los islotes de Langerhans, de adiponectina por los adipocitos y de testosterona por las células de Leydig. La *osteonectina* tiene una función similar, pero restringida al hueso. La *osteopontina*, además de otras funciones, es importante en la destrucción por los osteoclastos del tejido óseo mineralizado, siendo el ligando de $\alpha_v\beta_3$ expresado por esta estirpe celular. Según la disposición de las fibras de colágeno, se distinguen dos tipos de hueso: *plexiforme,* en el que las fibras se depositan de forma desordenada, y *laminar,* en el que el colágeno se dispone en forma de láminas paralelas. El hueso plexiforme aparece en los primeros años de la vida y, en el adulto normal, transitoriamente en los callos de fractura. Es un tejido poco elástico y, por lo tanto, menos resistente y más deformable. En el adulto sano se encuentra hueso laminar, elástico y resistente a la tensión.

Los principales *minerales* del tejido óseo son el calcio y el fosfato, que se depositan sobre la sustancia osteoide, inicialmente como fosfatos amorfos y posteriormente como cristales de hidroxiapatita.

Además, el tejido óseo está compuesto por tres tipos de *células:* osteoblastos, osteocitos y osteoclastos (v. figs. e81-1 y e81-2). Los *osteoblastos* derivan, en último término, de las células mesenquimales pluripotenciales por la acción combinada de diversos factores. Estas células son las responsables de la síntesis de la sustancia osteoide y de otras moléculas reguladoras que señalaremos posteriormente. Los osteoblastos pueden seguir

tres tipos de evolución: desaparecer por apoptosis o diferenciarse a osteoblastos planos —que tapizan las superficies del hueso mineralizado— o a osteocitos. Los *osteocitos* son las células más abundantes y longevas del tejido óseo. Tienen una estructura «dendrítica» que permite tanto su interconexión como su interacción con otras células óseas y endoteliales. Los osteocitos desempeñan un papel importante en el remodelado (v. más adelante) y en la secreción de diversas moléculas con acción local o sistémica como el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF 23, *fibroblast growth factor 23*), prostaglandina E_2 y óxido nítrico (que promueven la osteoformación), así como osteoprotegerina y RANKL (v. más adelante). Los *osteoclastos* derivan de células madre hematopoyéticas, siendo su regulación totalmente diferente de la de los osteoblastos (v. fig. e81-2). Su función es la destrucción del hueso, solubilizando la hidroxiapatita y destruyendo el tejido osteoide. Estas células expresan en su membrana $\alpha_v\beta_3$ para la unión con la osteopontina y liberan en las lagunas de Howship ácido clorhídrico y catepsina.

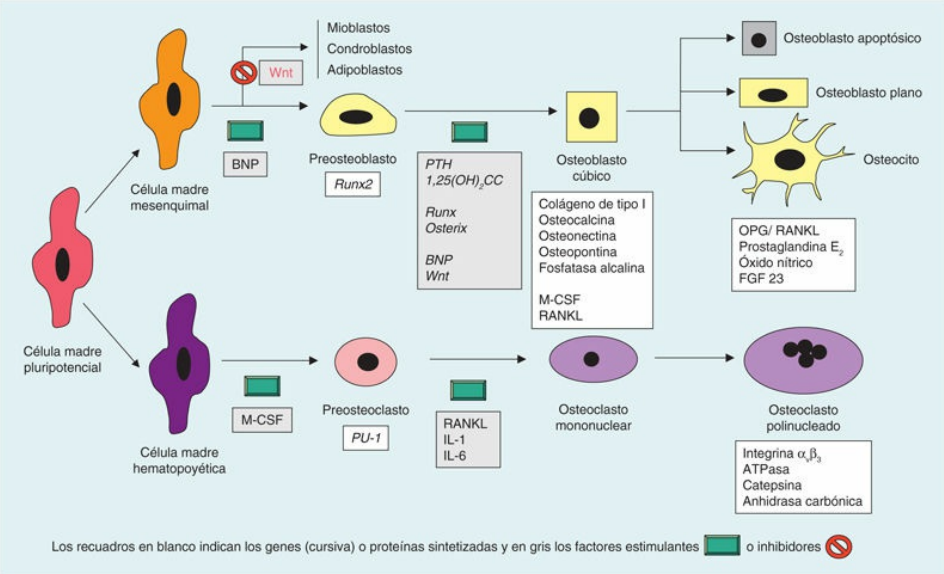


FIGURA E81-2 Origen de las células del tejido óseo. *BNP, bone morphogenetic proteins; FGF 23, fibroblast growth factor 23; M-CSF, macrophage-colony stimulating factor; 1,25(OH)$_2$CC,* vitamina D activa; *OPG,* osteoprotegerina; *PTH,* hormona paratiroidea; *PU-1,* factor de transcripción de la familia ETS; *RANKL, receptor activator for nuclear factor κB ligand; Runx, runt-related transcription factor 2.*

Recuerdo fisiológico

Modelado y remodelado óseos

Durante la gestación y los primeros años de la vida se produce el *modelado* de los huesos a través de dos procesos: la osificación intramembranosa y la osificación encondral (v. fig. e81-3). La *osificación intramembranosa,* característica de los huesos planos, se inicia por la transformación de células mesenquimales en osteoblastos, que producen la matriz osteoide. La *osificación encondral* requiere la formación de un molde cartilaginoso, que posteriormente es invadido por los vasos, por lo que se sustituye el cartílago por tejido óseo. En estas primeras fases, la estructura ósea es plexiforme y debe ser reemplazada por hueso laminar. Durante la infancia continúa el crecimiento óseo en longitud y grosor; en el capítulo 61 se indican los factores responsables del mismo.

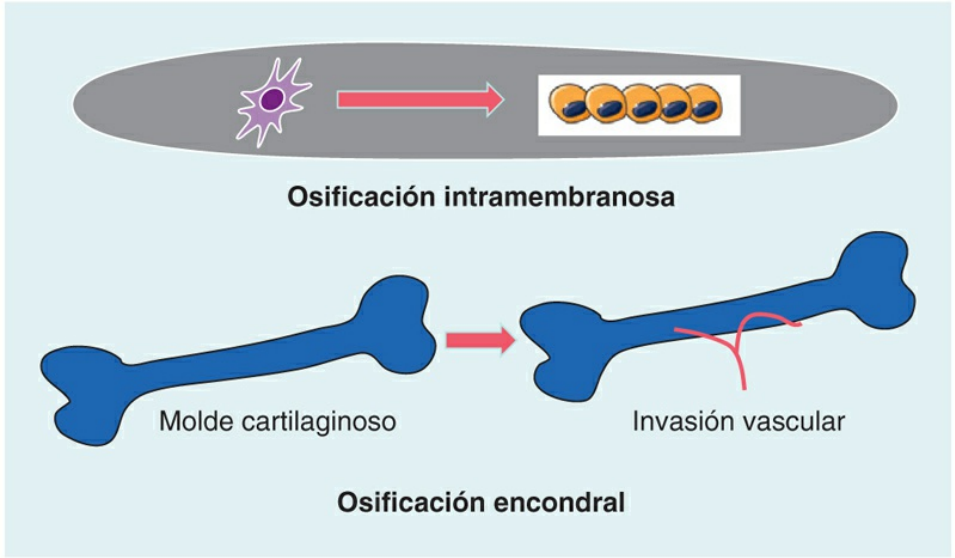


FIGURA E81-3 Formas de modelado óseo.

La masa ósea alcanza un máximo («pico») en torno a los 30-35 años, lo que depende de factores genéticos, hormonales (mayor en el hombre que en la mujer), raciales (mayor en la raza negra) y exógenos (p. ej., ejercicio físico, consumo de alcohol y tabaco) (fig. 81-2). A partir de ese momento, comienza una pérdida «fisiológica» de masa ósea, que en las mujeres se acelera a partir de la menopausia.

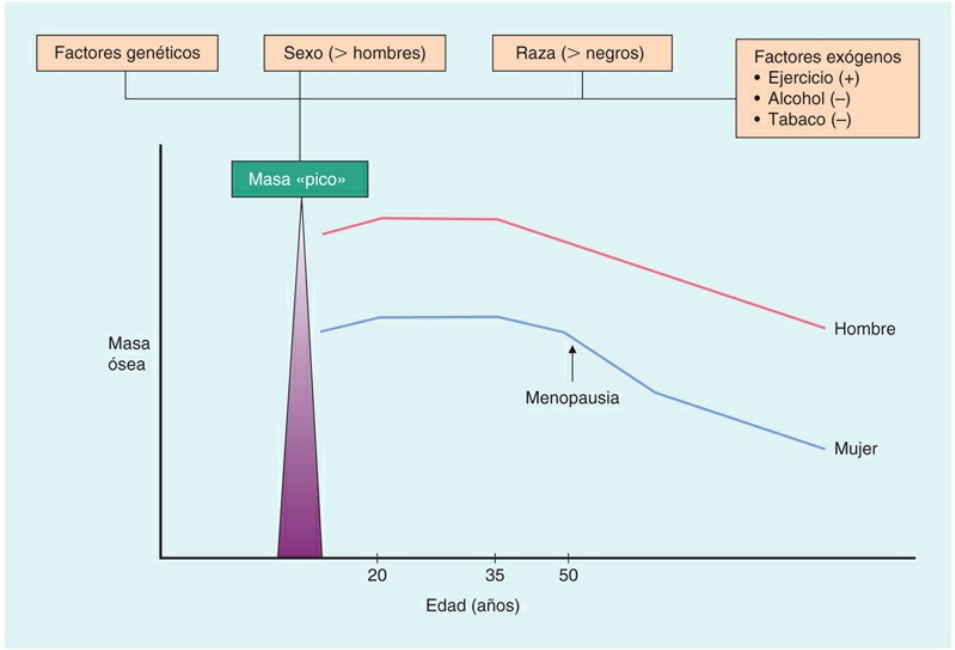


FIGURA 81-2 Evolución de la masa ósea.

La sustitución del hueso plexiforme por laminar, la adaptación a las sobrecargas mecánicas y la reparación de las lesiones por fatiga se producen por un proceso denominado *remodelado óseo.* Este fenómeno tiene lugar en pequeñas unidades de remodelado óseo de las superficies perióstica, del endostio, de los canales de Havers y de las trabéculas. Cada año se ponen en marcha entre 1 y 2 millones de unidades de remodelado, y su vida media es de 6-9 meses. Por ello, aproximadamente el 10% del tejido óseo es renovado cada año. El ciclo incluye varias fases indicadas en la figura 81-3.

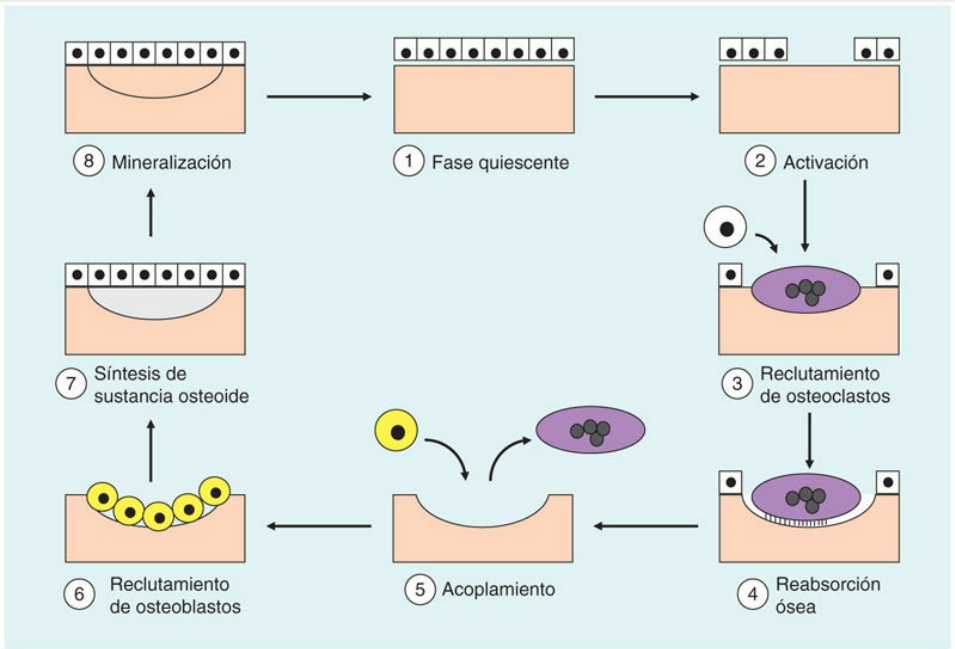


FIGURA 81-3 Ciclo de remodelado óseo.

Inicialmente, se produce la contracción de los osteoblastos lineales que dejan expuesta la superficie ósea (activación). A continuación, tiene lugar el reclutamiento de osteoclastos hacia esa región que, al activarse, comienzan la destrucción del hueso formando una cavidad. En circunstancias normales, acoplada al proceso de destrucción existe una fase de osteogénesis. Así, se reclutan osteoblastos hacia la cavidad que comienzan a sintetizar sustancia osteoide y posteriormente intervienen en su mineralización. Los factores que intervienen en esta fase de mineralización son la fosfatasa alcalina (que degrada el pirofosfato que inhibe el depósito de minerales), la osteocalcina y la osteonectina. Después de cumplir su función osteoformadora, los osteoblastos se transforman en osteocitos.

Hasta aproximadamente los 35 años de edad este ciclo se completa con un balance de masa ósea neutro o positivo. Sin embargo, a partir de esa edad, los ciclos de remodelado ocasionan una pequeña deficiencia, responsable de la pérdida paulatina de masa ósea. La osteólisis y la osteogénesis están acopladas, pero, como muchos otros procesos biológicos, el remodelado no es perfecto, de tal forma que al final de cada ciclo de resorción-formación queda una pequeña deficiencia de masa ósea, lo que explica que se asista a una pérdida paulatina de esta a partir de la tercera o cuarta década de la vida.

Regulación de la biología del tejido óseo

Los factores que intervienen, directa e indirectamente, en el *control de la biología del tejido óseo* son de dos tipos: extrínsecos o intrínsecos (fig. 81-4).

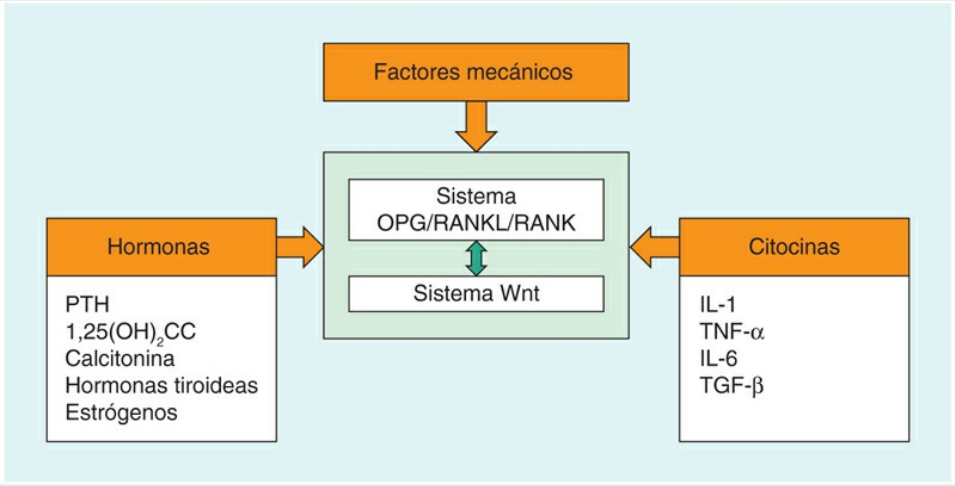


FIGURA 81-4 Regulación de la biología ósea.

Dentro de los *factores extrínsecos* los principales son los estímulos mecánicos, los hormonales y las citocinas.

- **Estímulos mecánicos.** Son necesarios para que se mantenga el

acoplamiento en las unidades de remodelado. Cabe citar aquí la denominada ley de Wolff, según la cual, como respuesta a la sobrecarga o la inmovilidad, aumenta o disminuye la masa ósea.

- **Hormonas.** Las principales hormonas que intervienen sobre el metabolismo óseo son las reguladoras del metabolismo fosfocálcico (v. cap. 62), las hormonas tiroideas y las hormonas sexuales. Las acciones de la PTH y de la $1,25(OH)_2$ vitamina D se ejercen sobre los osteoblastos, mientras que la calcitonina actúa directamente sobre los osteoclastos. Las hormonas tiroideas aceleran la velocidad del remodelado. Finalmente, las hormonas sexuales (principalmente, los estrógenos) inhiben la actividad osteoclástica directamente (estimulando la apoptosis) e indirectamente (por factores producidos por los osteoblastos).
- **Citocinas.** Las principales que intervienen en el remodelado óseo son, por un lado, la interleucina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral α (TNF-α), que promueven el remodelado al inducir la producción de factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF) (responsable de la maduración de los osteoclastos), y, por otro lado, IL-6, que estimula directamente la activación de los osteoclastos. TGF-β ejerce un doble efecto sobre el remodelado al estimular la diferenciación de los osteoblastos y activar los osteoclastos.

Los *factores intrínsecos* humorales actúan de forma paracrina y desempeñan un papel fundamental que explica cómo la velocidad de remodelado no es igual en todas las regiones del esqueleto. Los dos principales son el sistema OPG/RANKL/RANK y el sistema Wnt:

- **El sistema OPG/RANKL/RANK** está formado por tres componentes principales: osteoprotegerina (OPG), ligando del receptor activador de NF-κB (RANKL) y receptor activador de NF-κB (RANK) (fig. 81-5). Los dos primeros factores (OPG y RANKL) son producidos por los osteoblastos y los osteocitos, aunque su expresión varía a lo largo de su diferenciación (mayor producción de RANKL inicial, mayor producción de OPG final). El tercer factor (RANK) se encuentra en la membrana de los osteoclastos y se activa por unión a RANKL desencadenando la activación, la diferenciación y la fusión de estas células. El papel de OPG es la inhibición de este sistema, al unirse a RANKL, evitando que interaccione con RANK. De esta forma, puede comprenderse que los osteoblastos inmaduros estimulen la actividad osteoclástica al producir M-CSF (que incrementa su proliferación) y RANKL (que ocasiona su activación y diferenciación), mientras que los osteoblastos maduros y osteocitos, productores de OPG, inhiben la actividad osteoclástica.
- **El sistema Wnt** (intraducible) debe su denominación a la fusión de los nombres de dos genes: ***W****ingless* (sin alas), detectado en *Drosophila*, e ***Int***

(integrated), derivado de un estudio en tumores murinos. Este sistema desempeña múltiples funciones en la embriogénesis, la carcinogénesis y otros procesos biológicos o patológicos. Este sistema incluye muchos tipos de moléculas: activadores (proteínas Wnt, de las que se han descrito al menos 19 tipos), receptores celulares, proteínas citoplasmáticas e inhibidores. Existen tres vías de activación de este sistema: una canónica (mediada por β-catenina) y dos no canónicas (la ligada al calcio, que modula el contenido intracelular de este catión, y la de polaridad celular planar, que regula el citoesqueleto). Todas ellas comparten un mismo tipo de receptores transmembrana denominados *Frizzled* (Fz) y una proteína citoplasmática denominada *Dishevelled* (Dsh) («despeinado»). En este apartado únicamente señalaremos la vía canónica Wnt/β-catenina (fig. 81-6). En ausencia de Wnt, la β-catenina, unida a un complejo de varias proteínas (axina, APC *[adenomatosis poliposis coli],* GSK3 *[glycogen syntase kinase 3],* CK1 y PP2 *[protein phosphatase 2]*), es ubicuitinada y dirigida al proteosoma para su degradación. Por el contrario, la unión de Wnt a receptores específicos (LRP *[lipoprotein receptor-related protein]* 5 y 6) promueve su unión a los receptores Fz y la fijación posterior de Dsh. En estas condiciones, la fijación de axina lleva a la desorganización del complejo proteico mencionado quedando libre la β-catenina. Esta proteína accede al núcleo y activa la transcripción a través de su unión a TCF/LEF *(T-cell factor/lymphoid enhancing factor).* Varios tipos de moléculas actúan como inhibidores de este sistema: Fz soluble que evita su unión a membrana, Dkk-1 (**Dickkopf-1**) y esclerostina, que alteran la expresión o función de LRP, o las moléculas nucleares Groucho y Chibby, que inhiben la acción nuclear de la β-catenina. En el hueso, las acciones principales del sistema Wnt/β-catenina se ejercen principalmente sobre las células osteoblásticas, promoviendo su diferenciación, su desarrollo e inhibiendo la apoptosis.

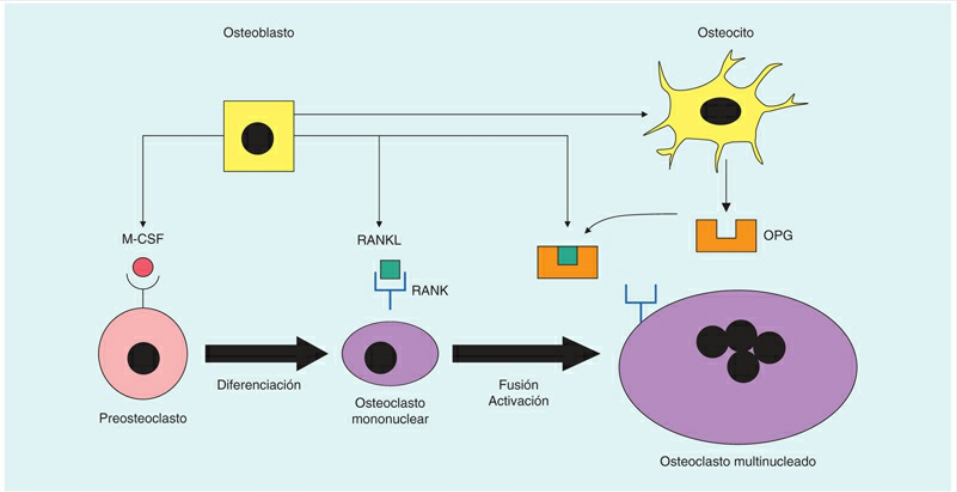


FIGURA 81-5 Sistema OPG/RANKL/RANK.

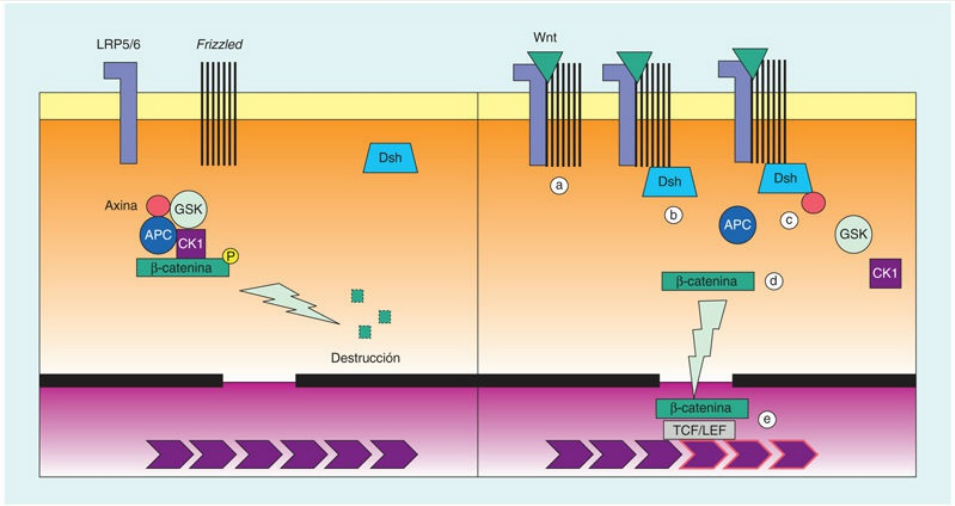


FIGURA 81-6 Sistema Wnt.

Existen interacciones múltiples dentro de los sistemas intrínsecos y de los factores extrínsecos sobre los locales. Así, por ejemplo, la activación de la vía Wnt/β-catenina promueve la liberación de osteoprotegerina; la elevación mantenida de PTH o glucocorticoides aumenta la producción de RANKL y disminuye la de OPG, mientras que los estrógenos actúan en el sentido contrario.

Exploración

La exploración del tejido óseo incluye el examen físico, las técnicas de imagen, los estudios analíticos y la biopsia ósea.

Exploración física

Incluye, evidentemente, la *inspección,* con la medida de la altura total y la de los diferentes segmentos corporales (calota-pubis y pubis-pie). Además, se observarán las *deformidades óseas* tanto en el esqueleto axial (p. ej., cifosis) como en el esqueleto periférico. Los tres mecanismos por los que pueden producirse deformidades son: *a)* la presencia de fracturas; *b)* el aumento de tamaño óseo (p. ej., en tumores o en la enfermedad de Paget), y *c)* la sobrecarga mecánica sobre un hueso con mayor plasticidad.

La *palpación* y, finalmente, la *percusión* de los huesos permiten detectar zonas dolorosas (p. ej., fracturas) y aumento de calor local (p. ej., en la enfermedad de Paget).

Estudios de imagen

Permiten evaluar la morfología y la densidad del hueso, así como la presencia de focos osteoblásticos u osteolíticos. Los más empleados son la radiografía simple, los estudios de masa ósea y la gammagrafía ósea.

La *radiografía simple* proporciona imágenes características de deformaciones y fracturas, y es útil para apreciar de forma grosera la densidad de los huesos, aunque es preciso que esta se reduzca notablemente (> 30%) para detectar alteraciones.

Los *estudios de masa ósea* más empleados son la determinación de absorción de energía emitida por rayos X (DEXA, *dual-energy X-ray absorptiometry*), la tomografía computarizada (TC) y la ecografía. Los lugares en los que se suele determinar la masa ósea son la columna lumbar, el extremo proximal del fémur y el extremo distal del radio. Los valores normales se establecen en personas de la misma raza, género y edad.

La *gammagrafía con tecnecio 99m (^{99m}Tc)-difosfonatos* es útil en la detección de focos osteoblásticos (aumento de captación), como los que aparecen en la enfermedad de Paget o en las fracturas.

Estudios analíticos

Los estudios analíticos útiles en el estudio de la fisiopatología del tejido óseo son de dos tipos. Por un lado, se incluyen las determinaciones de las

hormonas (p. ej., PTH, metabolitos de la vitamina D, hormonas tiroideas) y minerales (p. ej., calcio, fosfato) que regulan la biología del tejido óseo y, por otro, los marcadores de remodelado óseo.

Los *estudios bioquímicos de remodelado óseo* incluyen la evaluación de dos tipos de marcadores, de formación y de reabsorción (v. fig. e81-4), que pueden proceder de las células activas (osteoclastos u osteoblastos) o de su efecto sobre la sustancia osteoide. Los *marcadores de formación* ósea más útiles son la fosfatasa alcalina, la osteocalcina y los propéptidos terminales de colágeno de tipo I. La actividad fosfatasa alcalina sérica depende también de la producción hepática (v. cap. 40), intestinal y placentaria, por lo que es más útil medir la isoenzima ósea de forma específica. Por el contrario, son *marcadores de reabsorción* ósea la fosfatasa ácida resistente al tartrato, los telopéptidos terminales del colágeno de tipo I (C y N), así como las piridinolinas y las desoxipiridinolinas. Los telopéptidos C terminales del colágeno de tipo I traducen la acción de la catepsina K y habitualmente se miden en suero, mientras que los N se miden en orina. Las piridinolinas y las desoxipiridinolinas (más específicas) reflejan la destrucción de colágeno que ha formado enlaces cruzados.

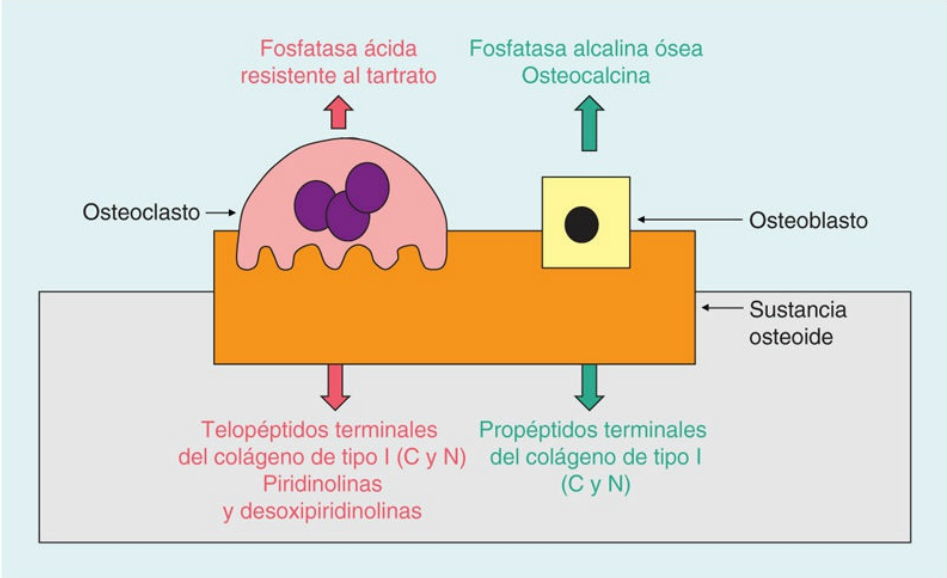


FIGURA E81-4 Marcadores de recambio óseo. En color rojo se indican los marcadores de osteodestrucción, y en verde, los de osteoformación.

Estudios histológicos

Evidentemente son técnicas invasivas que requieren la obtención, mediante trépano, de tejido óseo (con frecuencia, de la cresta ilíaca). Empleando las técnicas adecuadas, es posible observar el número de osteoclastos y osteoblastos, las lagunas que aparecen como resultado de la reabsorción y las

áreas de formación de sustancia osteoide. La administración por vía oral en dos momentos separados de tetraciclinas, que se unen al tejido mineralizado, permite calcular la velocidad del frente de mineralización.

Síndromes

Los síndromes difusos del tejido óseo pueden afectar al modelado de los huesos o su remodelado. En el primer caso, se trata de enfermedades hereditarias, que afectan al desarrollo osteocartilaginoso, cuyo estudio pormenorizado escapa a los objetivos de este manual. Más frecuentes son las alteraciones difusas del remodelado óseo, también conocidas como osteopatías metabólicas. Aunque reciben el nombre de difusas, pues el trastorno básico afecta a todo el esqueleto, se manifiestan con más intensidad en el hueso trabecular, ya que tanto su superficie como su actividad metabólica son mayores que las del hueso cortical.

Las alteraciones del remodelado óseo se clasifican en dos grupos: cuantitativas (en las que se altera principalmente la masa ósea) y cualitativas (en las que se altera principalmente la estructura ósea) (fig. 81-7). En los siguientes apartados estudiaremos dichos síndromes, con la excepción de las alteraciones paratiroideas, ya descritas en el capítulo 62.

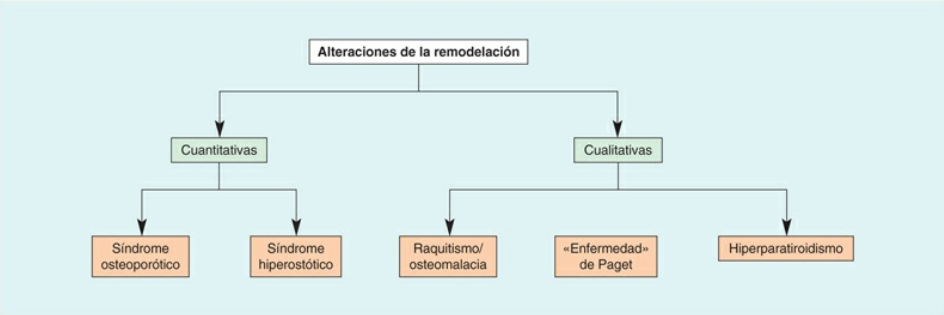


FIGURA 81-7 Tipos de alteraciones de la remodelación ósea.

Síndrome osteoporótico

El *síndrome osteoporótico*, o simplemente *osteoporosis*, incluye las situaciones caracterizadas por una disminución de la masa ósea y una alteración de la microestructura del hueso hasta un punto en el que su fragilidad predispone al desarrollo de fractura con un traumatismo mínimo.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la osteoporosis como aquella situación en la que la masa ósea es menor de 2,5 desviaciones típicas para la media correspondiente a la edad y el sexo, denominando osteopenia a las situaciones en las que está disminuida la masa ósea sin llegar a ese límite.

Mecanismos y causas

El mecanismo patogénico general de todos los tipos de osteoporosis es el balance negativo en el remodelado óseo. Existen dos formas de clasificación de la osteoporosis: patogénica y etiológica.

Desde un punto de vista *patogénico,* se distingue entre osteoporosis de «recambio elevado» y osteoporosis de «recambio bajo» (fig. 81-8). En la primera situación, el número de unidades de remodelado está aumentado y en cada unidad existe un balance negativo al predominar la osteólisis. Este es el mecanismo responsable, por ejemplo, de la osteoporosis posmenopáusica, así como de las asociadas a hipertiroidismo e hiperparatiroidismo. La osteoporosis de «recambio bajo», por el contrario, aparece cuando la osteogénesis es insuficiente para compensar la osteólisis previa, por lo que también se establece un balance negativo. Son ejemplos de osteoporosis de recambio bajo la senil, la corticoidea y la asociada a la inmovilización.

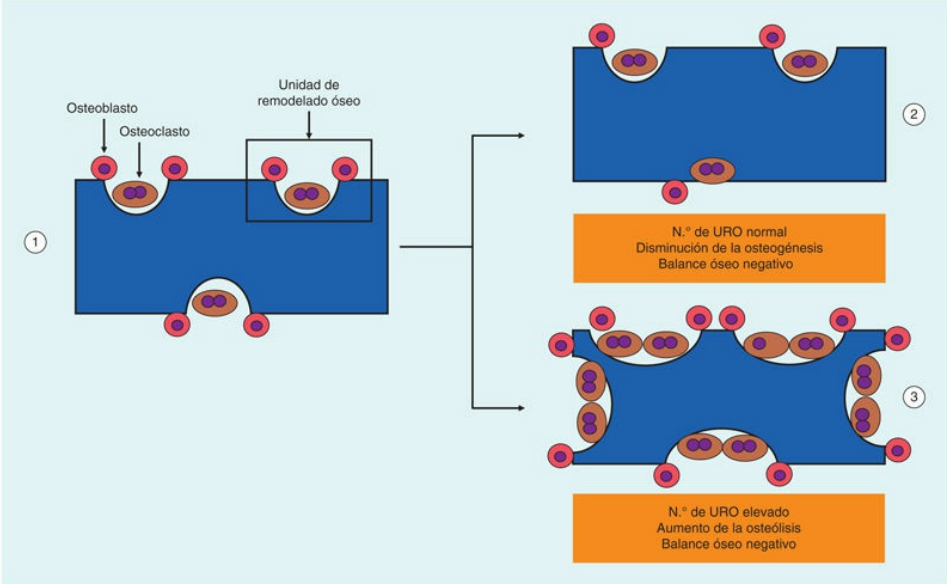
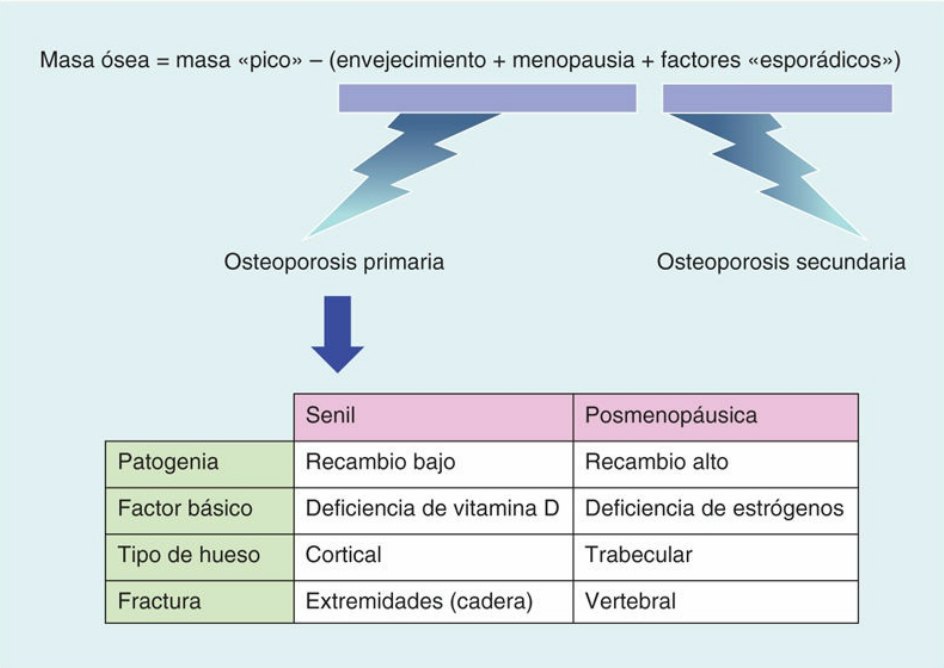


FIGURA 81-8 Tipos patogénicos de osteoporosis. *1,* hueso normal; *2,* osteoporosis de «recambio bajo»; *3,* osteoporosis de «recambio elevado».

Desde un punto de vista *etiológico,* suele distinguirse entre osteoporosis «primaria» y osteoporosis «secundaria». En algunos casos esta distinción es difícil, ya que los factores secundarios clásicos o factores esporádicos (p. ej., alcohol, tabaco, dieta pobre en calcio) incrementan la osteoporosis determinada por la edad o por la menopausia.

Osteoporosis primaria

En esta forma, los principales factores involucrados son «endógenos», es decir, la menopausia y el envejecimiento (v. fig. e81-5).



	Senil	Posmenopáusica
Patogenia	Recambio bajo	Recambio alto
Factor básico	Deficiencia de vitamina D	Deficiencia de estrógenos
Tipo de hueso	Cortical	Trabecular
Fractura	Extremidades (cadera)	Vertebral

FIGURA E81-5 Osteoporosis primaria.

El factor más importante en la génesis de la osteoporosis posmenopáusica es la deficiencia de estrógenos (fig. 81-9). Esta ocasiona un incremento de la actividad de los osteoclastos mediante mecanismos tanto directos como indirectos, de tal forma que aparece una osteoporosis de «recambio elevado».

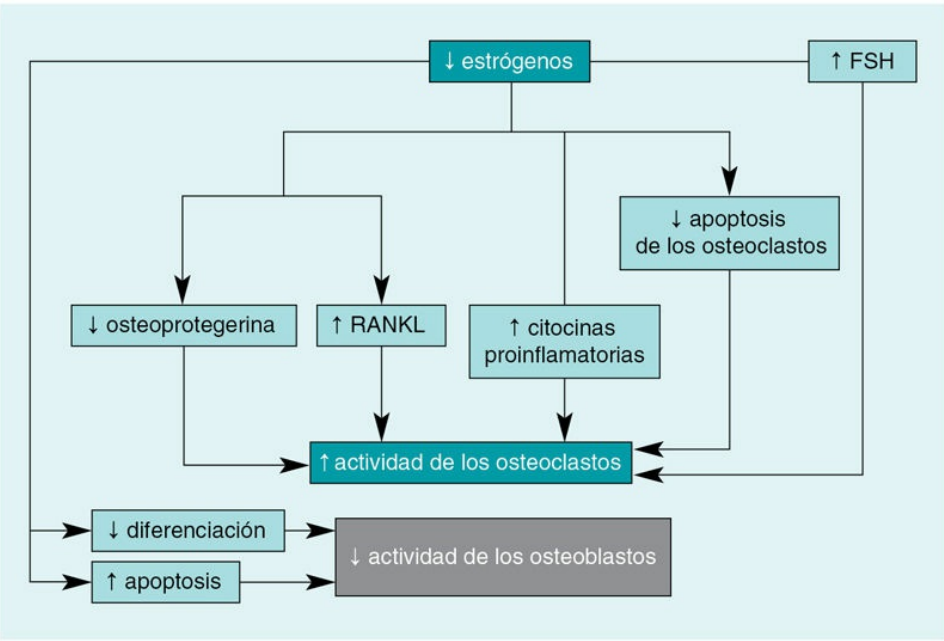


FIGURA 81-9 Patogenia de la osteoporosis posmenopáusica.

Así, al disminuir los estrógenos, se producen varios fenómenos: *a)* disminuye la diferenciación de células mesenquimales a osteoblastos y se incrementa la

apoptosis de osteoblastos y osteocitos; *b)* cesa la apoptosis de los osteoclastos y aumenta la producción de factores estimulantes de los osteoclastos (IL-6 y M-CSF); *c)* disminuye la producción de OPG y se activa el sistema RANKL-RANK, y *d)* aumenta la FSH que activa los osteoclastos.

En la *osteoporosis senil* desempeña un papel esencial la deficiencia de $1,25(OH)_2$ vitamina D y, por lo tanto, la anormalidad del metabolismo del calcio; corresponde a una osteoporosis de «recambio bajo».

Otros factores implicados en la osteoporosis senil son (v. fig. e81-6): la generación de radicales libres que, a través de la vía Wnt, inhibe la formación de hueso; la disminución de GH, que promueve la diferenciación de células mesenquimales a osteoblastos, y el aumento continuado de PTH, que disminuye la osteogénesis. Adicionalmente, la disminución de hormonas sexuales (andrógenos y estrógenos) estimula los osteoclastos.

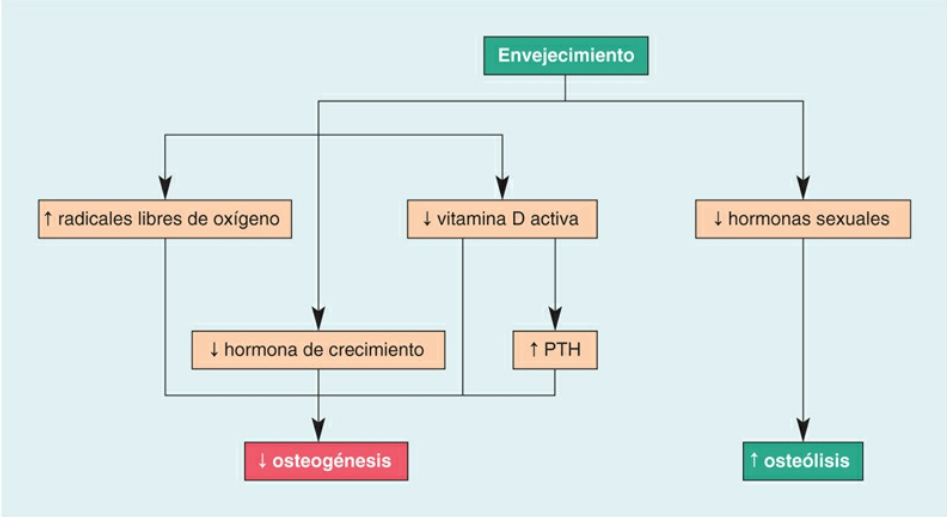


FIGURA E81-6 Patogenia de la osteoporosis senil.

La diferencia de la génesis de las dos formas de osteoporosis involutiva se traduce en que la posmenopáusica es preferentemente trabecular y afecta principalmente a la columna vertebral, en tanto que la senil es más cortical y afecta sobre todo a los huesos de las extremidades.

Osteoporosis secundaria

Aparece cuando un factor diferente de la edad o la menopausia es suficiente para ocasionar osteoporosis. Las formas principales son:

- **Defecto hereditario de la síntesis de colágeno de tipo I.** Es el responsable de la osteoporosis de la osteogénesis imperfecta.
- **Exceso de cortisol.** El exceso de cortisol, tanto por hiperfunción

corticosuprarrenal como por tratamientos con corticoides, deprime la función de los osteoblastos (por su efecto negativo sobre la síntesis proteica), la de los osteocitos (al inhibir la masa muscular y disminuir la mecanoestimulación) y exalta la osteólisis.

El incremento de la osteólisis se produce tanto por mecanismos directos como por mecanismos indirectos. De este modo, los glucocorticoides, al inhibir los estrógenos, estimulan la producción de RANKL y disminuyen la de OPG, lo que estimula los osteoclastos. Además, el cortisol, al inhibir la absorción intestinal de calcio, provoca hipocalcemia, que estimula la secreción de PTH responsable de la lisis ósea.

- **Tirotoxicosis.** El exceso de hormonas tiroideas activa la osteólisis y la osteogénesis, por lo que esta forma de osteoporosis es un ejemplo de recambio óseo alto.
- **Inmovilización.** La falta de estímulo mecánico es suficiente para que se establezca un desacoplamiento en las unidades de remodelado, por depresión de la osteogénesis.

Consecuencias y manifestaciones

La consecuencia común a todas las formas de osteoporosis es la disminución de la masa ósea y de su organización estructural. Inicialmente *no* aparecen manifestaciones clínicas, aunque la progresiva fragilidad lleva a la aparición de lesiones que se expresan tanto desde el punto de vista clínico como desde el punto de vista de los exámenes complementarios.

Las manifestaciones clínicas son de tres tipos: fracturas, dolor óseo y deformidades.

Las *fracturas* más frecuentes son las de la cadera (extremidad proximal del fémur), en la osteoporosis senil, y las vertebrales, en la osteoporosis posmenopáusica. Estas fracturas se producen con traumatismos mínimos y se conocen con el nombre de patológicas.

En la osteoporosis son muy características las crisis de *dolor* agudo por microfracturas vertebrales y la aparición de un dolor sordo paravertebral provocado por la contracción de los músculos para estabilizar la columna, cuya estática es anormal debido a la lesión de las vértebras.

Las microfracturas vertebrales repetidas de la osteoporosis ocasionan *deformidad ósea*, que se manifiesta indirectamente por disminución de la estatura a expensas del tronco y acentuación de la cifosis, por la deformación «en cuña» de las vértebras dorsales. Al aproximarse las costillas y la pelvis se desarrollan pliegues en la mitad superior del abdomen, en tanto que la inferior, obligada a albergar las vísceras, se abomba.

Exámenes complementarios

Los *estudios de imagen* indican la disminución de la masa ósea y la aparición

de fracturas. En la radiología simple disminuye la densidad de los huesos y se observan alteraciones de los cuerpos vertebrales. En la región dorsal, como la presión se ejerce principalmente sobre la parte anterior de la vértebra, aparecen imágenes «en cuña»; en la región lumbar, en la que se comprime la zona central de la vértebra, aparecen imágenes «en diábolo» o «en pez» (fig. 81-10). Las técnicas de análisis de la masa ósea (DEXA, TC, ecografía) demuestran la disminución de la densidad del hueso.

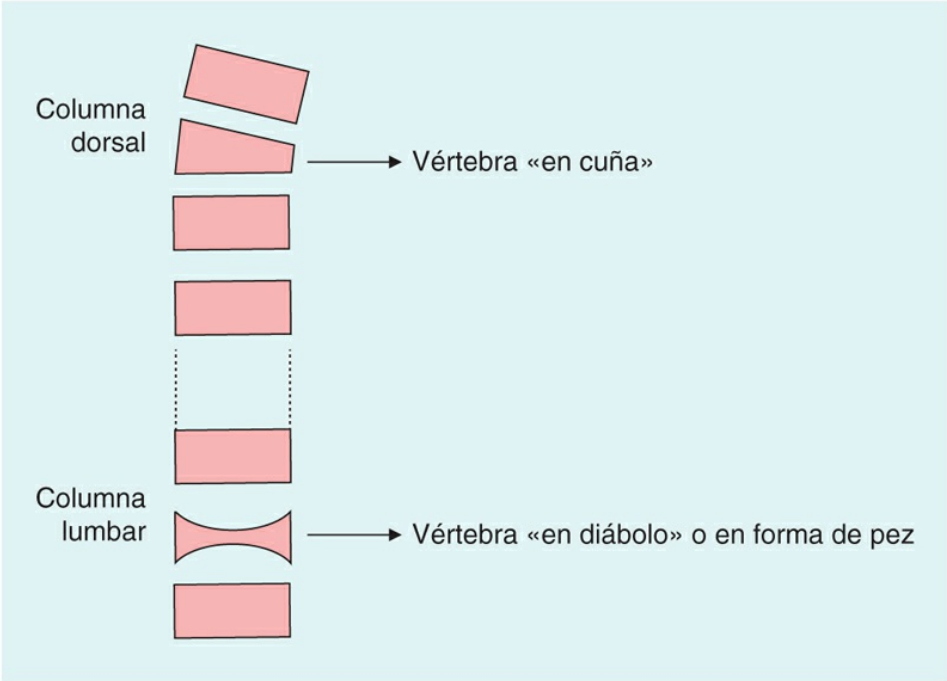


FIGURA 81-10 Deformaciones vertebrales características de la osteoporosis.

Los *estudios analíticos* habitualmente son normales, aunque en las formas con «recambio elevado» pueden encontrarse una discreta hipercalcemia y un aumento de marcadores tanto de osteoformación (osteocalcina) como de osteodestrucción (aumento de piridinolinas y telopéptidos terminales).

Síndrome hiperostótico

Se denomina *síndrome hiperostótico,* o *hiperostosis,* al aumento de la masa ósea por unidad de volumen.

Mecanismos y causas

Existen dos mecanismos principales que llevan al aumento de la masa ósea:

- **Disminución de la función osteoclástica.** Existen múltiples situaciones (congénitas o adquiridas) en las que se altera el número y/o la función de los osteoclastos y, por lo tanto, no se produce remodelado óseo. Una de las formas más características (aunque no

frecuente) es la osteopetrosis, en la que, debido a diferentes defectos genéticos, la función de los osteoclastos es anormal.

Los tres tipos de defectos que llevan a la osteopetrosis son las alteraciones genéticas del RANK, la deficiencia de catepsina K (enzima esencial en la destrucción del colágeno de tipo I) y diversas alteraciones del sistema de acidificación (anhidrasa carbónica, bomba de protones y canales del cloro de tipo 7) (v. fig. e81-7).

La corrección de los defectos óseos después del trasplante de médula ósea en la osteopetrosis indica que el defecto básico se encuentra en el desarrollo de los osteoclastos.

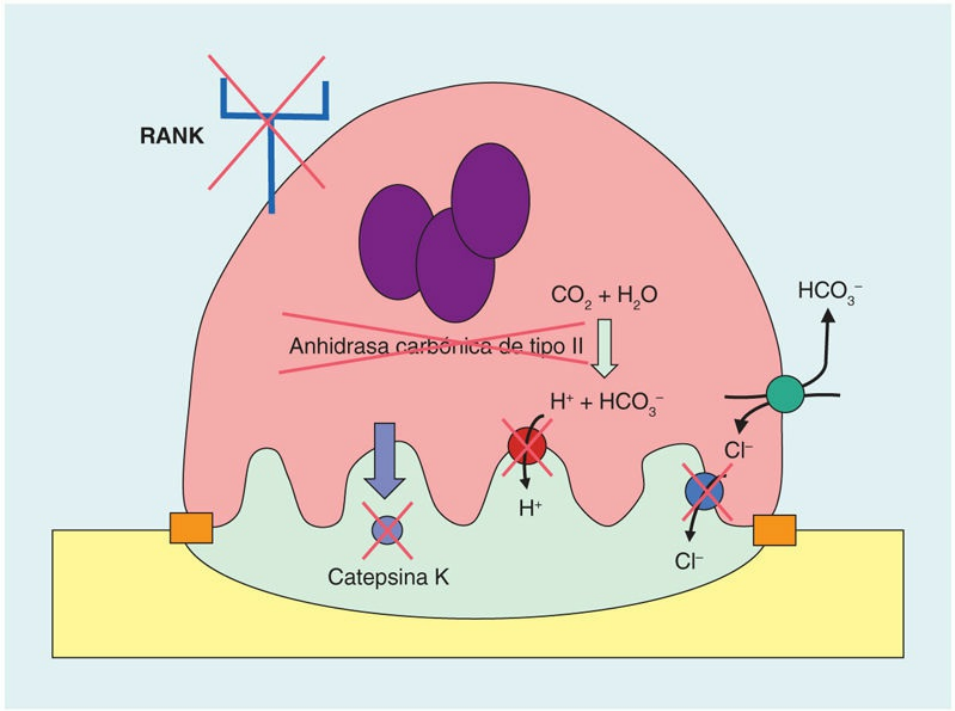


FIGURA E81-7 Mecanismos de producción de osteopetrosis.

- **Aumento de la función osteoblástica.** Este es el mecanismo de la hiperostosis en la intoxicación por flúor (fluorosis) y en la mielofibrosis que acompaña a los trastornos mieloproliferativos (v. cap. 51).

En la fluorosis, el exceso de flúor consumido en el agua de bebida estimula la actividad de los osteoblastos con el aumento consiguiente de formación de matriz osteoide. Además, el flúor se deposita en forma de cristales de hidroxiapatita, que son más resistentes a la disolución por los osteoclastos.

Consecuencias y manifestaciones

Las consecuencias de la hiperostosis generalizada (p. ej., osteopetrosis) derivan de dos fenómenos: la formación de hueso más denso, pero más frágil de lo normal, y el fallo en el modelado óseo, por lo que no existe el espacio necesario para acomodar a la médula ósea hematopoyética.

Como consecuencia del *aumento de masa ósea,* los huesos aparecen más densos en la radiografía de tórax, lo que puede cuantificarse mediante las pruebas específicas. Además, se produce una *disminución de tamaño de los agujeros óseos* y aparece sintomatología derivada de la lesión de pares craneales. En tercer lugar, la mayor *fragilidad ósea* justifica el aumento en el número de fracturas. Finalmente, la *insuficiente cantidad de médula hematopoyética* origina pancitopenia (v. cap. 51).

Raquitismo y osteomalacia

El raquitismo y la osteomalacia —el primero en la infancia y la segunda en el adulto— son síndromes caracterizados por una alteración cualitativa del hueso, de tal forma que no se produce la mineralización adecuada de la sustancia osteoide y/o de los cartílagos.

Mecanismos y causas

La mineralización ósea es un proceso reversible, que requiere una adecuada concentración plasmática (y local) de los dos elementos básicos para la formación de hidroxiapatita —calcio y fosfato— y que los osteoblastos sinteticen los elementos básicos que desencadenen este proceso. Por ello, todas las causas que ocasionen hipocalcemia (principalmente, las ligadas a una deficiencia en la producción o acción de la vitamina D activa) o hipofosfatemia ocasionarán raquitismo u osteomalacia dependiendo de la edad. También se producirá este síndrome si los osteoblastos no sintetizan los factores necesarios para que tenga lugar la mineralización o si, sobre un hueso mineralizado, actúan factores que lo deplecionan de calcio y fosfato. Por todo lo anterior, pueden distinguirse cuatro mecanismos principales de producción de raquitismo y osteomalacia.

Fallo de la mineralización dependiente de la vitamina D

Teniendo en cuenta los requerimientos necesarios para la presencia y la actividad de la vitamina D (v. fig. 62-6), pueden distinguirse varios mecanismos que ocasionan su ineficacia (fig. 81-11).

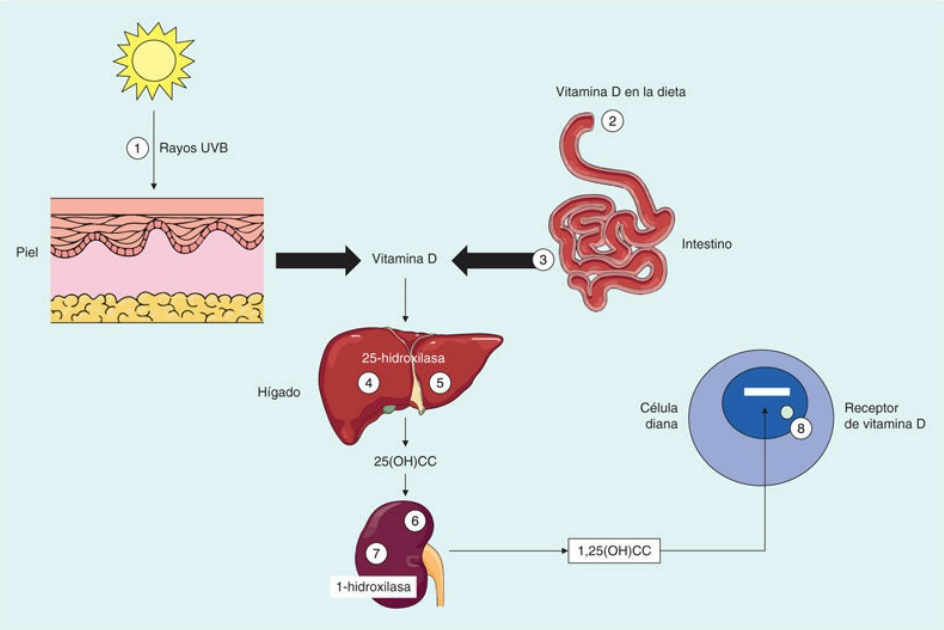


FIGURA 81-11 Alteraciones del metabolismo de la vitamina D. *1,* disminución de la síntesis cutánea; *2,* escaso aporte dietético de vitamina D; *3,* malabsorción generalizada; *4,* insuficiencia hepatocelular; *5,* destrucción hepática acelerada; *6,* insuficiencia renal crónica; *7,* raquitismo dependiente de vitamina D de tipo I; *8,* raquitismo dependiente de vitamina D de tipo II.

Fallo de la mineralización dependiente de la hipofosfatemia

Teniendo en cuenta que el principal factor regulador de la fosfatemia es el riñón, se altera la mineralización ósea en tubulopatías en las que está disminuida la reabsorción proximal de fosfatos. Estas tubulopatías pueden ser mixtas (p. ej., síndrome de Fanconi) o afectar de forma aislada al manejo del fosfato. Los dos ejemplos más característicos de alteración aislada de la reabsorción de fosfato son el raquitismo independiente de vitamina D (hipofosfatemia ligada al cromosoma X) y la osteomalacia oncogénica.

Ambas entidades tienen un mecanismo común, la elevación del FGF 23 que, actuando sobre el receptor NTP2a del túbulo proximal, ocasiona fosfaturia. En la hipofosfatemia ligada al cromosoma X, el problema básico es la deficiencia de una enzima (PHEX) que desactiva al FGF 23, mientras que en la osteomalacia oncogénica existe una hiperproducción directa de FGF 23.

Fallo de la mineralización independiente de la vitamina D y el fosfato

Tiene lugar en la *hipofosfatasia,* ya que la fosfatasa alcalina producida por los osteoblastos desempeña un papel importante en la precipitación de hidroxiapatita al inhibir al pirofosfato y en la *intoxicación por aluminio* (presente en algunas soluciones de hemodiálisis), ya que este metal inhibe la mineralización.

Formas dependientes de la desmineralización

Aparece de forma característica en las acidosis crónicas, en las que para compensar el exceso de hidrogeniones el hueso debe liberar tampones.

Consecuencias y manifestaciones

El dato fundamental de ambos cuadros es la presencia de un hueso más blando con tendencia a la deformación. Las consecuencias clínicas son, como en la mayoría de las osteopatías metabólicas, la aparición de dolor, deformidades y fracturas patológicas.

El *dolor* es habitualmente sordo, debido a la irritación del periostio por el hueso deformable. Las *deformidades óseas* son más frecuentes en el raquitismo y afectan al cráneo (de consistencia blanda y con fallo en el cierre de las fontanelas), la unión esternocostal («rosario raquítico»), las costillas (con indentación en la zona de inserción del diafragma, conocida como surcos de Harrison), la pelvis y los huesos largos de las extremidades. En la osteomalacia, las deformidades son menos evidentes en la exploración física. En ambas circunstancias son frecuentes las *fracturas,* que se producen debido a la menor elasticidad del hueso. También es habitual la debilidad muscular, aunque el mecanismo exacto no es conocido.

Los estudios de imagen ponen de manifiesto la anomalía cualitativa de los huesos. Así, en la *radiografía simple* las lesiones más características del raquitismo son las alteraciones del cartílago de crecimiento, que se encuentra engrosado, con aspecto desorganizado. En la osteomalacia disminuye la densidad ósea, por lo que se perturba el patrón trabecular y aparecen algunas alteraciones características, como la protuberancia acetabular en la pelvis (pelvis de Otto) y las seudofracturas de Looser-Milkman.

Las zonas de Looser-Milkman de la osteomalacia son erosiones producidas por las pulsaciones de las arterias nutricias de los huesos, que en las radiografías aparecen como bandas radiotransparentes perpendiculares al borde del hueso y simétricas en ciertas localizaciones como el cuello del fémur, la pelvis y el omóplato.

Las *pruebas densitométricas* aportan resultados similares a los de la osteoporosis.

Los *estudios analíticos* difieren dependiendo del mecanismo causal. A modo de ejemplo, en las formas más frecuentes, que son las dependientes de vitamina D, los datos característicos son la hipocalcemia moderada, con hipofosfatemia importante y aumento de la fosfatasa alcalina. La explicación de estas alteraciones se debe a que la deficiencia de vitamina D activa da lugar, inicialmente, a un descenso en la absorción de calcio y fosfato. La disminución de la concentración de calcio sérico desencadena un aumento en la producción de PTH, con lo que se corrige parcialmente la hipocalcemia, pero empeora la hipofosfatemia. La estimulación de la osteólisis producida

por la PTH se acompaña de forma reactiva de un aumento de la osteogénesis, por lo que aumenta la actividad fosfatasa alcalina. La concentración de los metabolitos de la vitamina D será diferente según el proceso causal.

En la *histomorfometría* tras administración secuencial de tetraciclinas, se observa una disminución de la velocidad del frente de mineralización.

Enfermedad de Paget

La enfermedad de Paget constituye un modelo diferente de osteopatía en el que se produce una renovación acelerada, aunque defectuosa, del tejido óseo unida a hipervascularización ósea.

Mecanismos y causas

La enfermedad de Paget es realmente un síndrome. No se considera una osteopatía difusa, ya que siempre quedan preservadas zonas de tejido óseo normal. Sin embargo, es una enfermedad multifocal, en la que el remodelado es a la vez excesivo y anormal. De esta forma, se caracteriza por una osteólisis exaltada a la que sigue una osteogénesis muy activa. Sin embargo, la estructura del hueso no es la adecuada (hueso plexiforme o laminar, pero con una arquitectura inadecuada). Además, este tejido óseo se encuentra muy vascularizado y es responsable de algunas manifestaciones clínicas.

Entre los agentes causales se encuentran implicados virus (paramixovirus, aunque sin una clara evidencia) y factores genéticos (formas hereditarias y agregación familiar) (v. fig. e81-8). La forma más frecuente es la deficiencia del gen sequestosoma 1 (gen SQSTM1) que codifica una proteína (p 62) que degrada los elementos de la vía de transducción activada por RANK. Otras formas se deben a mutaciones activadoras de RANK (gen TNFRSF11A) o a deficiencia de osteoprotegerina (gen TNFRSF11B).

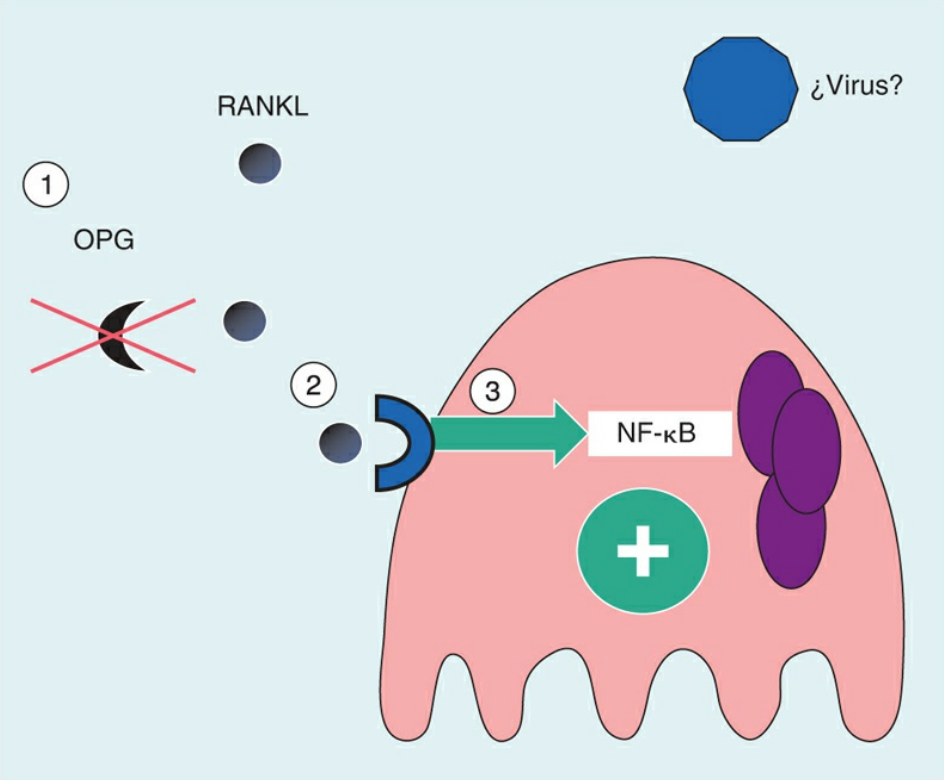


FIGURA E81-8 Mecanismos y causas de la enfermedad de Paget. *1,* enfermedad de Paget juvenil; *2,* enfermedad de Paget de inicio precoz; *3,* enfermedad de Paget clásica.

Consecuencias y manifestaciones

Teniendo en cuenta el carácter multifocal de la enfermedad de Paget, las manifestaciones dependerán de la extensión de la enfermedad y de los huesos particulares afectados.

La expresión de la sustitución de tejido óseo normal por otro anormal y muy vascularizado da lugar a varios tipos de manifestaciones (v. fig. e81-9).

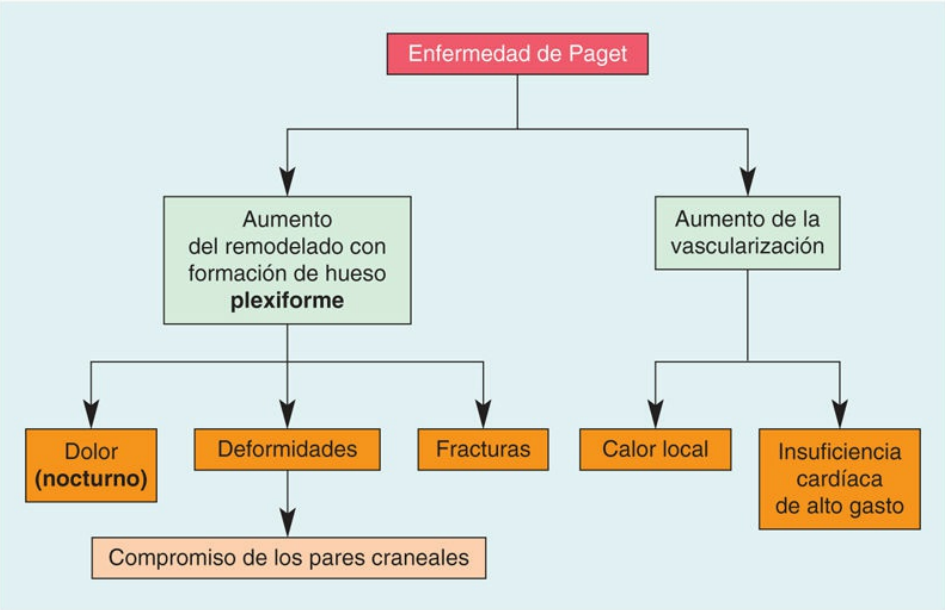


FIGURA E81-9 Manifestaciones de la enfermedad de Paget.

La anomalía ósea, como es habitual, se expresa por la tríada de dolor, deformidades y fracturas óseas. El *dolor*, en esta situación, se debe a la distensión del periostio por el hueso neoformado. De forma habitual, el dolor es mayor por la noche debido a la mayor vasodilatación del tejido anormal. Las *deformidades* más características afectan al cráneo (aumento de diámetro), el abombamiento lateral del fémur y el crecimiento anterior de la tibia. Como en todas las osteopatías generalizadas, está incrementado el riesgo de *fracturas patológicas*.

Por otro lado, la hipervascularización es responsable del aumento de calor local y, en casos de afectación extensa, de insuficiencia cardíaca de gasto elevado (v. cap. 33).

Exámenes complementarios

En los *estudios de imagen* aparecen alteraciones muy características. Así, en la radiología simple, los huesos más afectados son: pelvis, fémur, cráneo, tibia y columna lumbosacra. En estos huesos alternan zonas hiperdensas con alteración del patrón trabecular (p. ej., vértebra «de mármol») con zonas de osteólisis. En la gammagrafía ósea se pueden detectar zonas de osteogénesis no visualizadas en la radiografía simple.

En los *estudios analíticos* se encuentra un aumento de los marcadores de remodelado, tanto de osteogénesis (osteocalcina, fosfatasa alcalina) como de osteólisis (piridinolinas y telopéptidos terminales del colágeno de tipo I). La calcemia y la fosfatemia son normales, excepto en períodos de inmovilización.

Autoevaluación

Preguntas

1. ¿Cuál de las siguientes moléculas no tiene un papel relevante en la generación/activación de los osteoblastos?
    a) BMP *(bone morphogenetic proteins)*
    b) RANK *(receptor activator of NF-κB ligand)*
    c) TGF-β *(transforming growth factor type β)*
    d) Sistema Wnt/β-catenina
    e) PDGF *(platelet derived growth factor)*
2. Las seudofracturas de Looser-Milkman son un dato característico de:
    a) Osteoporosis
    b) Síndrome hiperostótico
    c) Raquitismo
    d) Osteomalacia
    e) Enfermedad de Paget
3. No es un marcador de actividad osteoblástica:
    a) Fosfatasa ácida resistente al tartrato
    b) Fosfatasa alcalina
    c) Osteocalcina
    d) Fracción ósea de la fosfatasa alcalina
    e) Propéptidos terminales de colágeno de tipo I
4. En un informe médico consta la siguiente descripción: paciente con osteoporosis primaria de recambio alto. ¿Cuál de las siguientes posibilidades es la más probable?
    a) Osteoporosis senil
    b) Osteoporosis corticoidea
    c) Osteoporosis posmenopáusica
    d) Osteoporosis del hipertiroidismo
    e) Osteoporosis del hiperparatiroidismo
5. El mecanismo más frecuente del raquitismo/osteomalacia es:
    a) Acidosis metabólica crónica
    b) Deficiencia de vitamina D activa
    c) Hipofosfatemia
    d) Hipofosfatasia
    e) Ninguna de las anteriores
6. ¿Cuál de los siguientes huesos es el que se ve menos afectado en la enfermedad de Paget?
    a) Huesos de la mano
    b) Cráneo
    c) Fémur
    d) Tibia
    e) Columna lumbar
7. La deficiencia de catepsina K se asocia a:
    a) Osteoporosis
    b) Enfermedad de Paget
    c) Osteomalacia
    d) Hiperostosis

e) Ninguna de las anteriores

8. En un paciente con una afectación ósea difusa, se realiza un estudio histomorfométrico en el que se objetivan un aumento de sustancia osteoide y una disminución del frente de mineralización. El trastorno más probable es:
   a) Osteoporosis
   b) Síndrome hiperostótico
   c) Osteomalacia
   d) Enfermedad de Paget
   e) Ninguno de los anteriores
9. La alteración del sequestosoma 1 es causa de:
   a) Osteoporosis
   b) Síndrome hiperostótico
   c) Osteomalacia
   d) Enfermedad de Paget
   e) Ninguno de los anteriores
10. En la osteomalacia oncogénica desempeña un papel esencial el aumento de:
   a) FGF 23
   b) β-catenina
   c) Osteoprotegerina
   d) RANK
   e) RANKL

Respuestas

1. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: el sistema OPG/RANKL/RANK está implicado en la diferenciación/activación de los osteoclastos. El resto de los factores juega un papel esencial en la generación/activación de los osteoblastos.

2. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: las zonas de Looser-Milkman de la osteomalacia son erosiones producidas por las pulsaciones de las arterias nutricias de los huesos, que aparecen en las radiografías como bandas radiotransparentes perpendiculares al borde del hueso y simétricas en ciertas localizaciones, como el cuello del fémur, la pelvis y el omóplato.

3. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: todos los anteriores son marcadores de osteoformación, con excepción de la fosfatasa ácida resistente al tartrato,

producida por los osteoclastos.

4. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: las dos formas principales de osteoporosis primaria son la senil y la posmenopáusica. En el primer caso, se trata de una forma de «recambio bajo», mientras que la deficiencia de estrógenos en la forma posmenopáusica genera osteoporosis de «recambio alto».

5. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: en la patogenia del raquitismo/osteomalacia se han involucrado todos los mecanismos señalados, aunque el más frecuente es la deficiencia de vitamina D activa.

6. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: la afectación de huesos pequeños es excepcional en la enfermedad de Paget.

7. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: una forma particular de hiperostosis, la picnodisostosis (enfermedad de Toulouse-Lautrec), es un trastorno de la reabsorción ósea por un defecto en la producción de catepsina K.

8. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: los datos señalados son característicos de la osteomalacia, en la que fracasa la mineralización del hueso.

9. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: entre los agentes causales de enfermedad de Paget se encuentran implicados virus (paramixovirus, aunque sin una clara evidencia) y factores genéticos (formas hereditarias y agregación familiar). La forma más frecuente es la deficiencia del gen sequestosoma 1 (gen SQSTM1) que codifica una proteína (p 62) que degrada los elementos de la vía de transducción activada por RANK. Otras formas se deben a mutaciones activadoras de RANK (gen TNFRSF11A) o a deficiencia de osteoprotegerina (gen TNFRSF11B).

10. Respuesta correcta: a.

Respuesta razonada: los dos ejemplos más característicos de alteración aislada de la reabsorción de fosfato que llevan a la aparición de alteraciones de la mineralización ósea son el raquitismo independiente de vitamina D (hipofosfatemia ligada al cromosoma X) y la osteomalacia oncogénica. Ambas entidades tienen un mecanismo común, la elevación del factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF 23) que, actuando sobre el receptor NTP2a del túbulo proximal, ocasiona fosfaturia. En la hipofosfatemia ligada al cromosoma X, el problema básico es la deficiencia de una enzima (PHEX) que desactiva al FGF 23, mientras que en la osteomalacia oncogénica existe una hiperproducción directa de FGF 23.

CAPÍTULO 82

Fisiopatología de las articulaciones

En este último capítulo del manual se estudian los principales síndromes de lesión articular: inflamatoria (artritis) y degenerativa (artrosis). Previamente, se recordarán los aspectos anatómicos y fisiológicos básicos, así como los métodos de estudio de este sistema.

Recuerdo anatómico y fisiológico

Concepto y tipos de articulaciones

La articulación puede definirse de forma simple como la unión de dos huesos. De acuerdo con la morfología y la función, se distinguen dos tipos: inmóviles y móviles. Las *articulaciones inmóviles (sinartrosis)* pueden ser de dos tipos: *sinfibrosis* (unión ósea mediante tejido conjuntivo fibroso) y *sincondrosis* (conexión entre los huesos mediante cartílago). La unión de los huesos del cráneo y la articulación condrocostal son, respectivamente, ejemplos representativos de estos dos tipos. Las *articulaciones móviles* son de dos tipos: anfiartrosis (o fibrocartilaginosas) y diartrosis (o sinoviales) (fig. 82-1).

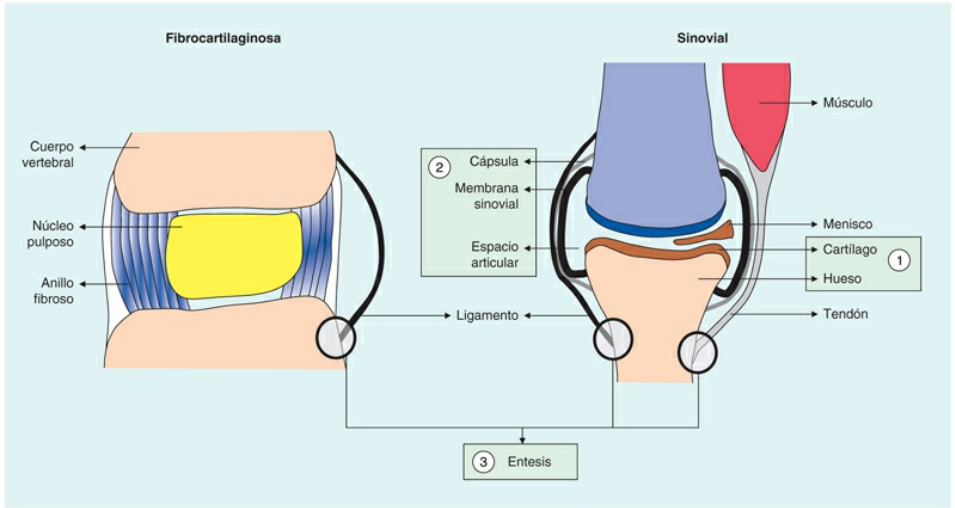


FIGURA 82-1 Estructura de las articulaciones móviles. *1*, unidad mecánica; *2*, unidad reactivo-defensiva; *3*, unidad relacional.

Las *anfiartrosis* poseen una movilidad limitada y una estructura simple; el espacio interóseo está ocupado por un tejido fibroso o fibrocartilaginoso. Funcionalmente, actúan como un dispositivo de amortiguación para sistemas que soportan cargas. Las principales anfiartrosis son las articulaciones entre los cuerpos vertebrales, los dos tercios inferiores de las articulaciones sacroilíacas y la sínfisis del pubis.

Las *diartrosis* poseen una mayor movilidad y presentan diferentes aspectos morfológicos («en pivote», como la atloaxoidea; elipsoide, como la carporradial; esferoide, como la coxofemoral; condílea, como la rodilla, o «en silla de montar», como la carpometacarpiana del pulgar). Las articulaciones del esqueleto periférico, la atloaxoidea, las interapofisarias vertebrales y un tercio de la sacroilíaca son ejemplos de diartrosis.

Estructura general de una articulación

Tomando como ejemplo las diartrosis, en la articulación y la región periarticular pueden distinguirse tres componentes: *a)* la *unidad mecánica,* constituida por el hueso y el cartílago; *b)* la *unidad reactivo-defensiva,* integrada por la cápsula, la membrana sinovial y el líquido sinovial, y *c)* la *unidad de relación,* formada por los tendones y los ligamentos.

Unidad mecánica

Estas estructuras soportan las presiones y posibilitan los movimientos. La unidad mecánica está formada por el hueso yuxtaarticular y el cartílago articular.

El *hueso yuxtaarticular* consta de una placa subcondral densa y de trabéculas orientadas con sentido funcional para resistir y amortiguar presiones.

El *cartílago articular* es un tejido con características especiales (combina compresibilidad, elasticidad y autolubrificación) que lo hacen apto para soportar y amortiguar las presiones, así como para facilitar el deslizamiento de las superficies articulares. La vascularización del cartílago es escasa, como corresponde a tejidos con pocas necesidades metabólicas por tener una función pasiva. Por ello, la nutrición depende de la difusión de solutos desde el líquido articular, que se facilita por los movimientos. También es escasa la inervación, ya que no es necesaria en un tejido cuya función no es reactiva. Desde el punto de vista estructural, consta de un componente celular (condrocitos, que suponen el 10%) y abundante componente extracelular (90%) (v. fig. e82-1). Los *condrocitos* son células relativamente quiescentes, que sintetizan colágeno y el resto de los componentes extracelulares. El *componente extracelular* incluye agua (60%) y elementos sólidos (20%). Dentro de estos últimos, los más importantes son las fibras de colágeno, los proteoglucanos y las glucoproteínas. La forma principal de colágeno en el cartílago es el tipo II, que forma una red que da forma al tejido cartilaginoso. Los proteoglucanos son muy hidrófilos, por lo que retienen gran cantidad de agua. Existen dos tipos principales: de alto peso molecular (agrecanos) y de bajo peso molecular (biglucano, decorina y fibromodulina). La estructura de los agrecanos incluye un eje de ácido hialurónico, varias proteínas de enlace, queratán sulfato y condroitín sulfato (v. fig. e82-2). Finalmente, otros componentes importantes del cartílago son otras glucoproteínas (p. ej., condroadhesina, fibronectina y tenascina). La organización del cartílago articular en las diartrosis se estructura en varias capas que difieren en varios aspectos (fig. 82-2): la presencia y la disposición de los condrocitos (horizontal, vertical o al azar), así como en el contenido de los diferentes componentes extracelulares. Hay dos capas que presentan características peculiares: la capa más superficial en contacto con el líquido articular *(splender),* acelular, y la línea de demarcación *(tidemark)* que separa el tejido

vascularizado del avascular.

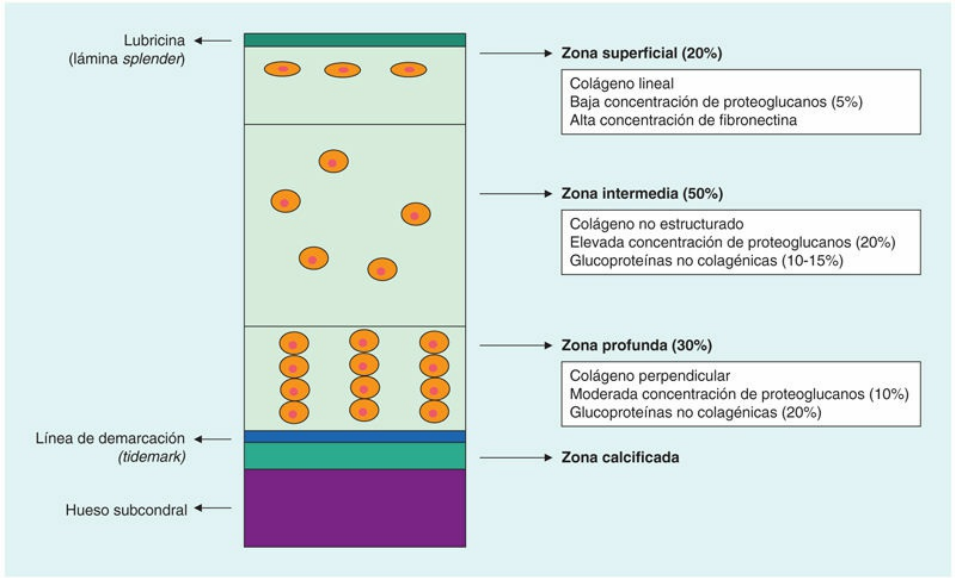


FIGURA 82-2 Estructura del cartílago articular.

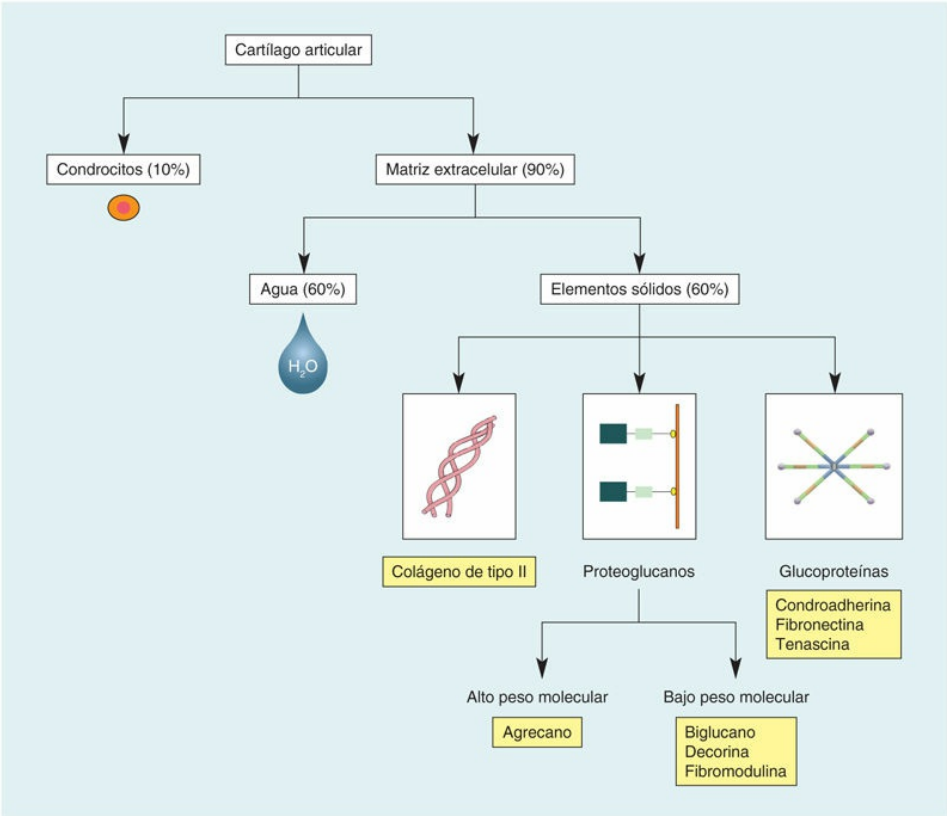


FIGURA E82-1 Composición del cartílago articular.

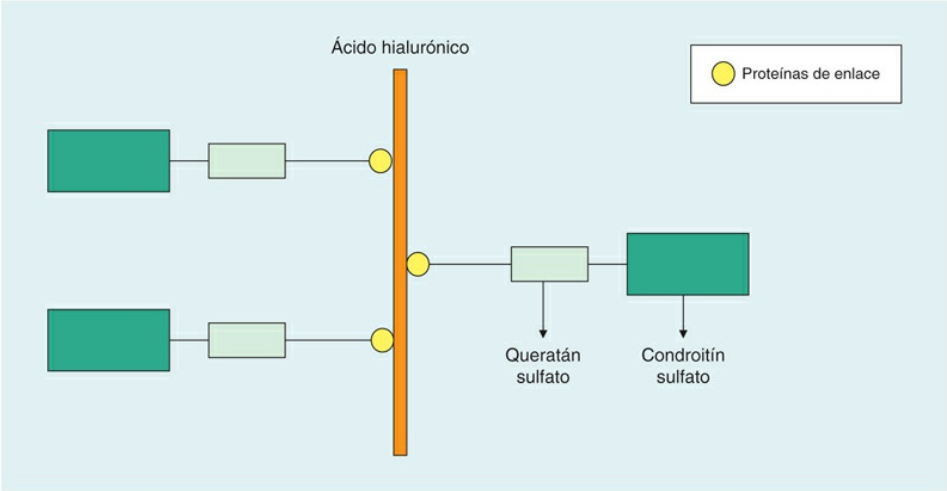


FIGURA E82-2 Estructura de los proteoglucanos.

Unidad reactivo-defensiva

A diferencia de la unidad mecánica, su estructura, su vascularización y su inervación son las adecuadas para reaccionar ante las agresiones que amenazan la integridad de la articulación. Está formada por tres componentes: la cápsula articular, la membrana sinovial y el espacio articular (v. fig. 82-1).

La *cápsula articular* es una estructura fibrosa, rica en colágeno y con algunas fibras elásticas, cuya integridad es decisiva para mantener la estabilidad articular.

La *membrana sinovial* es un tejido conjuntivo laxo, localizado en la cara interna de la cápsula articular, que respeta la superficie articular. Posee una capa intermedia, rica en vasos (sanguíneos y linfáticos) y nervios, así como una capa íntima formada por sinoviocitos. Los *sinoviocitos de tipo A* son las células más abundantes, poseen un gran número de vacuolas y tienen una función principalmente fagocítica; son los responsables de la reabsorción del líquido sinovial, así como de la eliminación de elementos extraños de la articulación. Los *sinoviocitos de tipo B* son más escasos y están dotados de capacidad secretora (principalmente de ácido hialurónico). La ausencia de uniones estrechas entre los sinoviocitos facilita la salida de líquido desde los capilares hacia el espacio articular.

El *espacio articular* está delimitado por los cartílagos y la membrana sinovial. Contiene líquido sinovial en una cantidad que depende del tamaño de la articulación. Este líquido sinovial está formado por la trasudación del plasma y por los componentes sintetizados por las células sinoviales. El líquido sinovial desempeña un doble papel: nutritivo, para el cartílago, y mecánico, para facilitar el desplazamiento de las superficies articulares.

Unidad de relación

La integridad articular depende no solo de la cápsula articular, sino también del refuerzo proporcionado por fibras de colágeno que, al unir los músculos, constituyen los *ligamentos.* Además, la funcionalidad articular requiere de la inserción de los músculos en la superficie externa de los huesos mediante los *tendones.* Las zonas de unión de ambas estructuras (ligamentos y tendones) al hueso poseen gran interés fisiopatológico y se denominan *entesis*.

Exploración

Incluye la exploración física, los estudios de imagen, la visualización directa del interior articular y el análisis del líquido sinovial.

Exploración física

Consiste principalmente en la inspección y la palpación de las diferentes articulaciones. Mediante la *inspección* es posible estudiar alteraciones en la *coloración cutánea* (p. ej., enrojecimiento, que indica inflamación), *modificaciones de tamaño* (p. ej., debido a la presencia de derrame), deformidades (alteraciones de tamaño, alineación o posición) y *actitudes viciosas.* Además, la inspección permite observar la *movilidad activa* en cada uno de los ejes espaciales. Por su parte, la *palpación* permite valorar la presencia de puntos hipersensibles o dolorosos, evaluar la temperatura local, demostrar crepitaciones durante la movilización pasiva y medir el desplazamiento pasivo en los diferentes ejes. También existen diferentes maniobras que permiten detectar movimientos anormales.

Estudios de imagen

Incluyen la radiología simple, la ecografía, la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM). La *radiología simple* es una técnica muy útil en la evaluación de las alteraciones articulares. Siempre debe realizarse una lectura ordenada que incluya una evaluación de: *a)* partes blandas periarticulares (tamaño, densidad, calcificaciones); *b)* alineación articular (deformidades); *c)* hueso yuxtaarticular (desmineralización o neoformación); *d)* hendidura articular (ensanchamiento o disminución), y *e)* erosiones. La artrografía, que consiste en la inyección intraarticular de aire o de medios de contraste, ha sido desplazada por la RM. La *ecografía* es útil en la evaluación de las partes blandas y en la caracterización del derrame articular. La *TC* presenta su máxima utilidad en el estudio de articulaciones complejas (p. ej., cadera, sacroilíaca e intervertebrales). La *RM* es una técnica muy sensible en la evaluación de la morfología articular, aunque en ocasiones aporta resultados poco específicos.

Artroscopia

Consiste en la introducción de un instrumento óptico en la cavidad articular (habitualmente en la rodilla). Esta técnica posibilita la visualización de la

membrana sinovial, cartílagos, meniscos y ligamentos. Además, es posible la realización de biopsia dirigida de la membrana sinovial, útil en procesos inflamatorios y tumorales.

Artrocentesis y estudio del líquido sinovial

La artrocentesis consiste en la punción en condiciones asépticas del espacio articular tras anestesia local. El análisis del líquido extraído incluye: *a)* evaluación del color y la viscosidad; *b)* recuento celular (total y diferencial); *c)* evaluación microscópica (con o sin luz polarizada) para la detección de cristales; *d)* tinciones (p. ej., de Gram para bacterias, rojo alizarina para cristales de hidroxiapatita, rojo Congo para amiloide), y *e)* cultivo. El líquido articular normal es incoloro, transparente y viscoso («como la clara de huevo»), con un recuento de leucocitos menor de 2.000/μL, de los cuales menos del 10% son neutrófilos. No es normal la presencia de cristales ni bacterias en esta muestra biológica. Es tradicional clasificar las alteraciones en tres grupos: no inflamatorias, inflamatorias e infecciosas (tabla 82-1).

Tabla 82-1

Alteraciones del líquido articular

	No inflamatorio	Inflamatorio	Infeccioso
Volumen (mL)	< 3,5	> 3,5	> 3,5
Filancia*	3–6 cm	< 3 cm	< 3 cm
Color	Amarillo paja	Amarillo opaco	Lechoso
Transparencia†	Sí	No	No
Células/μL	< 2.000	2.000-50.000	> 50.000
Ejemplos	Artrosis	Microcristales Artritis reumatoide	Artritis infecciosas

* La filancia o viscosidad se mide depositando una gota de líquido articular en un porta; tras extenderlo con un aplicador de madera, se miden los centímetros que se alcanzan.

† Se evalúa midiendo la posibilidad de leer un texto a través del tubo que contiene el líquido articular.

Aunque, por analogía con otros líquidos biológicos, con frecuencia se mide la concentración de proteínas y glucosa, no está bien establecida su utilidad en la práctica.

Síndromes

Con excepción de los traumatismos y las neoplasias, las enfermedades articulares pueden reducirse a dos tipos: las *formas inflamatorias o artritis*, que afectan a la unidad reactivo-defensiva de las articulaciones sinoviales y la unidad relacional de las cartilaginosas, y las *formas degenerativas o artrosis*, que alteran la unidad mecánica de las sinoviales y el disco intervertebral de las cartilaginosas.

Artritis

Consideraremos de forma independiente las sinovitis, propias de las diartrosis, y las entesopatías o entesitis.

Sinovitis

Se denomina sinovitis a la inflamación de la membrana sinovial, que afecta secundariamente al resto de las estructuras articulares.

Mecanismos y causas

Los mecanismos generales son los de la inflamación (v. cap. 10). Los principales agentes causales son los siguientes.

Agentes físicos

Los principales son los traumatismos o el depósito de microcristales. La artritis microcristalina se debe al depósito en las estructuras articulares de tres tipos de sustancias: uratos (gota), pirofosfato cálcico (seudogota) o hidroxiapatita.

En las artritis microcristalinas, el desencadenante inicial es la formación de microcristales (uratos) o la liberación desde el cartílago (pirofosfato e hidroxiapatita). La fagocitosis de los microcristales por los leucocitos polimorfonucleares da lugar a la liberación de mediadores inflamatorios capaces de lesionar directamente las estructuras articulares y de reclutar nuevas células inflamatorias.

Agentes químicos

Una causa característica es el vertido de sangre a la cavidad articular, propio de las diátesis hemorrágicas plasmopáticas (v. cap. 56).

Agentes biológicos

Los más frecuentes son las bacterias (gonococo, estafilococo) y los virus, que pueden acceder al espacio articular por vía hemática o directa.

Reacciones inmunológicas

Son un mecanismo habitual de artritis y con frecuencia cursan con afectación poliarticular. Pueden corresponder a reacciones por hipersensibilidad (p. ej., la enfermedad del suero o la fiebre reumática; v. cap. 13) o a enfermedades autoinmunes (p. ej., artritis reumatoide o lupus eritematoso sistémico; v. cap. 14).

La artritis reumatoide constituye el paradigma de las sinovitis mediadas inmunológicamente. En su patogenia intervienen tres grupos de factores: genéticos (los principales identificados son HLA-DR4 y Wnt5, una molécula que estimula la vía no canónica Wnt [v. cap. 81]), exógenos (tabaco, infección por *Porphyromonas gingivalis* y cambios de la microbiota) y epigenéticos (10 regiones de metilación de ADN y varios microARN [miR146a y miR155]; v. fig. e82-3). La interacción entre estos factores da lugar a un evento clave, la citrulinación de diversas proteínas (p. ej., vimentina, α-enolasa, fibronectina, fibrinógeno, histonas y colágeno de tipo II). La citrulinación tiene lugar principalmente en el aparato respiratorio y está mediada por enzimas liberadas por los macrófagos activados (p. ej., por nicotina) o por bacterias (p. ej., *P. gingivalis*). Estas proteínas citrulinadas promueven la síntesis de anticuerpos (ACPA y factor reumatoide). Ambos tipos de anticuerpos son responsables de la activación directa o indirecta (a través de inmunocomplejos) de macrófagos, linfocitos T y sinoviocitos. En lo que respecta a los linfocitos T existe un patrón característico, con estimulación de linfocitos Th17 (y sus citocinas derivadas) y una inhibición de los linfocitos Treg. Las células activadas liberan múltiples citocinas (especialmente IL-1 y TNF-α), responsables de los efectos locales (reclutamiento de neutrófilos, angiogénesis, liberación de proteasas, activación de osteoclastos) y sistémicos.

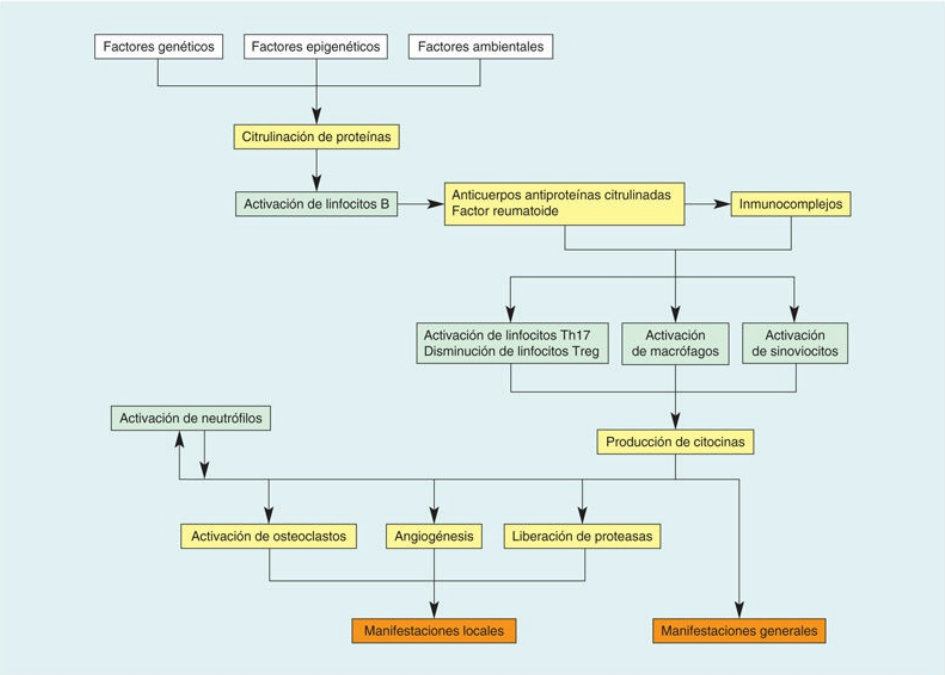


FIGURA E82-3 Patogenia y fisiopatología general de la artritis reumatoide.

Consecuencias y manifestaciones

La inflamación de la membrana sinovial articular origina *manifestaciones clínicas,* tanto locales como generales.

Las manifestaciones locales de las sinovitis son las propias de la inflamación, es decir, aumento de tamaño, enrojecimiento, calor local y dolor, tanto de forma espontánea como en la palpación o al intentar realizar movimientos. Como consecuencia, aparece impotencia funcional y la adopción de una posición característica, la posición antiálgica, que es aquella en la que la cápsula está relajada y suele ser en flexión ligera.

Las sinovitis pueden adoptar dos patrones fundamentales: monoarticular o poliarticular (fig. 82-3). Las *formas monoarticulares* con frecuencia corresponden a causas traumáticas, infecciosas o microcristalinas. Además, en algunos casos existe una selectividad de la articulación afectada (p. ej., la primera articulación metatarsofalángica en la gota, la rodilla en la seudogota y el hombro en la artritis por hidroxiapatita). Las *formas poliarticulares* tienen un carácter simétrico y afectan principalmente a las articulaciones de las extremidades y, en algunos casos, a otras articulaciones sinoviales como la articulación atloaxoidea y parte de la sacroilíaca. Un dato característico de algunas sinovitis (p. ej., en la artritis reumatoide) es la «rigidez matutina», que cede con el ejercicio, atribuible a la acumulación de exudado inflamatorio durante la noche, reabsorbido al iniciar la actividad por la mañana. Además, en caso de que la afectación articular sea extensa, en las formas poliarticulares aparecerán manifestaciones sistémicas (p. ej., fiebre, anorexia, malestar general) derivadas de la liberación de citocinas proinflamatorias.

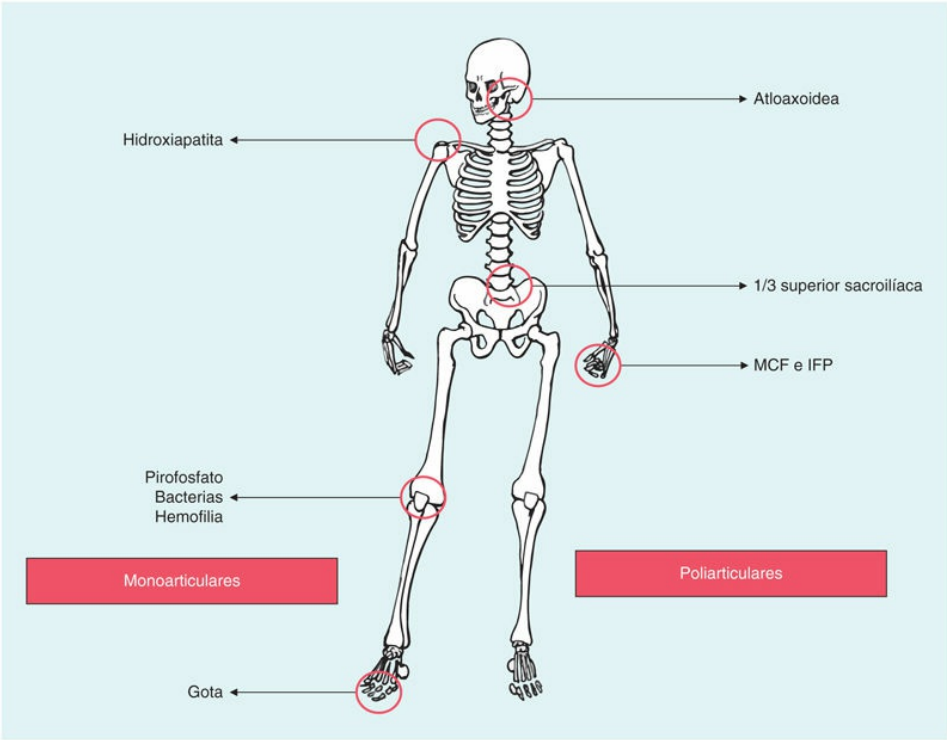


FIGURA 82-3 Patrones de sinovitis.

La secuela cicatricial de la inflamación articular «curada» puede suponer la pérdida de la movilidad o anquilosis por la fusión de los extremos óseos —en la artritis también está lesionado el cartílago— y por la retracción de los tejidos articulares blandos.

Los *exámenes complementarios* demuestran alteraciones características tanto en los estudios de imagen o en los estudios analíticos sanguíneos como en el análisis del líquido sinovial.

Los *datos radiológicos* característicos, justificados por las lesiones descritas, son los siguientes (fig. 82-4): *a)* aumento de las partes blandas, ya que, debido a la inflamación, son de mayor tamaño y densidad radiológica que en condiciones normales, por lo que proyectan una sombra fusiforme; *b)* modificaciones de la hendidura articular, inicialmente aumentada por la acumulación de líquido y posteriormente reducida por la destrucción del cartílago; *c)* presencia de erosiones del hueso subcondral, que aparecen preferentemente en la periferia de las superficies articulares, que es donde la sinovial contacta con el hueso, y *d)* osteoporosis de las epífisis yuxtaarticulares, derivada de productos de las células inflamatorias, como prostaglandinas y citocinas activadoras de los osteoclastos.

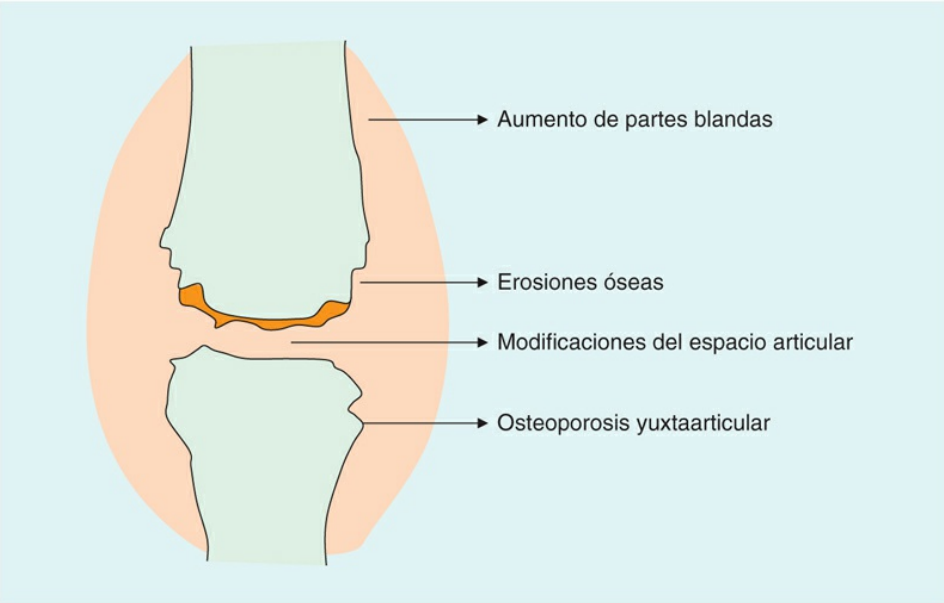


FIGURA 82-4 Signos radiológicos característicos de las sinovitis.

Los *estudios analíticos sanguíneos* demuestran las anormalidades comunes a todos los procesos inflamatorios: anemia, leucocitosis, velocidad de sedimentación globular (VSG) acelerada y aumento de los reactantes de fase aguda.

Algunos datos sanguíneos pueden orientar hacia el origen de la artritis. Así, a modo de ejemplo, la hiperuricemia en este contexto sugiere una artritis gotosa; un título alto de antiestreptolisina es índice de una infección estreptocócica reciente y apoya el diagnóstico de fiebre reumática; la presencia de factor reumatoide y/o anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado en el suero orienta hacia una artritis reumatoide, y los títulos elevados de anticuerpos antinucleares sugieren un lupus eritematoso sistémico.

El *estudio del líquido sinovial* presenta anomalías características en el aspecto (rojo en el hemartros, turbio o purulento en las inflamaciones bacterianas o microcristalinas). La detección de microcristales (y el estudio de sus características) o la presencia de microorganismos permiten el diagnóstico, respectivamente, de artritis microcristalina y séptica.

Entesopatías (entesitis)

El fenómeno común de este grupo de artritis es la inflamación de la unidad relacional, es decir, la entesis o zona de inserción de los ligamentos y los tendones en los huesos. Estas formas de artritis con frecuencia afectan a la columna vertebral, por lo que también reciben la denominación de espondiloartropatías.

Mecanismos y causas

En este grupo se incluyen procesos inflamatorios primarios (espondilitis anquilosante) o secundarios (artropatía psoriásica, artropatía asociada a enfermedades inflamatorias intestinales y artritis reactivas). Las artritis reactivas aparecen de forma secundaria a la infección por diferentes microorganismos (p. ej., *Yersinia* spp., *Campylobacter* spp., enterobacterias), aunque no es posible detectarlos en sangre ni en el líquido articular.

La patogenia de estos trastornos es inmunológica, y desempeñan un papel importante la presencia de HLA-B27 (v. cap. 14) y la vía IL-23/IL-17 (v. fig. e82-4). En los individuos genéticamente predispuestos, la exposición a antígenos bacterianos (conocidos o no) que acceden a partir de la piel (psoriasis) o del intestino (enfermedad inflamatoria intestinal y artritis reactivas) desencadena una respuesta inflamatoria principalmente mediada por TNF-α y por el eje IL-23/IL-17. Además de la inflamación, se estimula la destrucción de hueso por la producción de RANKL y DKK (v. cap. 81). Tras la destrucción ósea, tiene lugar un ciclo de reparación mediado por un aumento de Wnt y BMP *(bone morphogenetic proteins)* y un descenso de DKK. La repetición de «ciclos» lleva a la osteoproliferación con aparición de osteófitos.

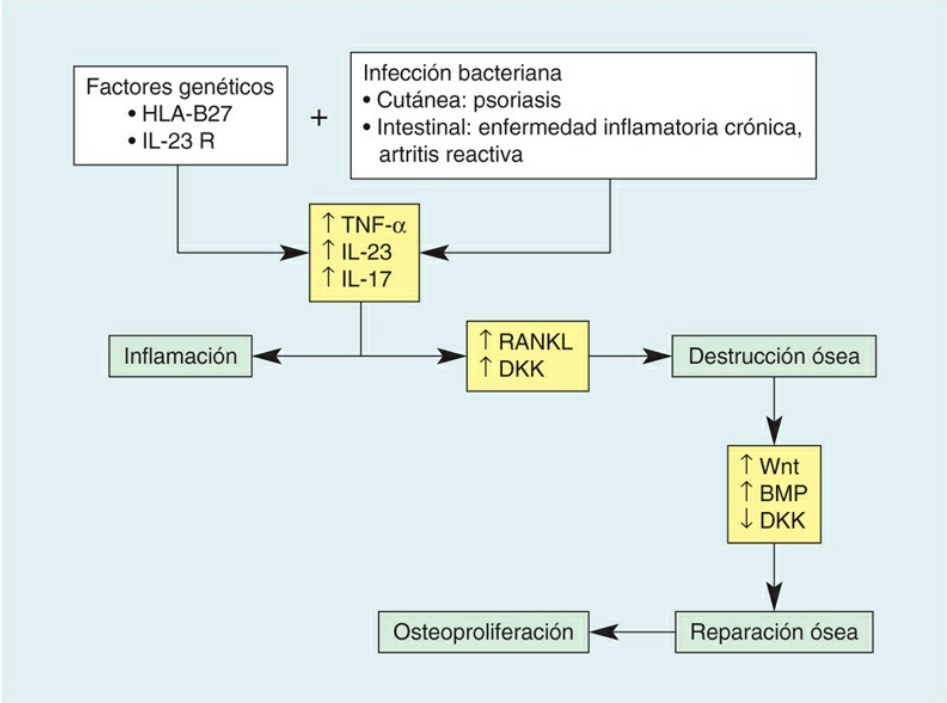


FIGURA E82-4 Patogenia y fisiopatología general de las espondiloartropatías.

Consecuencias y manifestaciones

La entesitis explica, de forma unificadora, las principales manifestaciones clínicas de las espondiloartropatías (fig. 82-5).

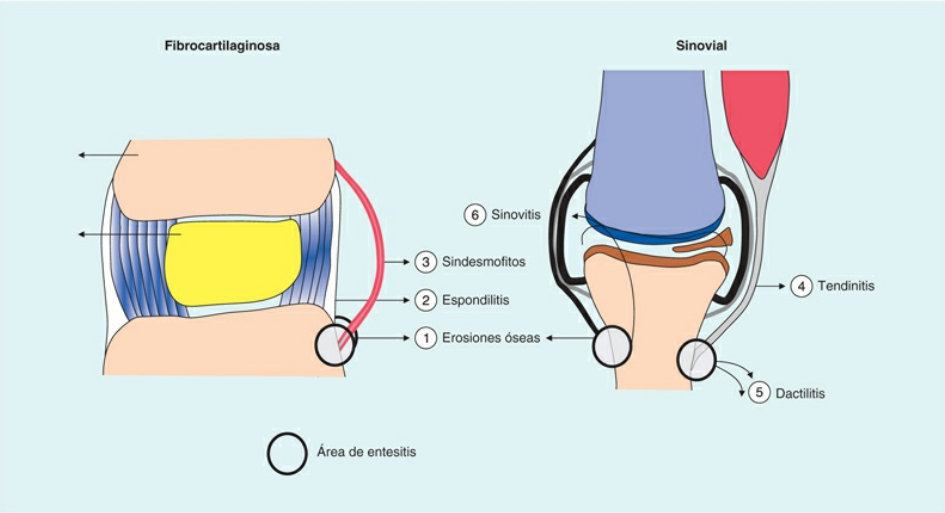


FIGURA 82-5 Fisiopatología general de las entesitis.

Así, la inflamación de la entesis, con producción local de citocinas y otros factores inflamatorios, explica directamente la presencia de *erosiones óseas* en los lugares de inserción, que se pueden extender al resto del hueso (sobre todo en las falanges distales). La afectación por continuidad de los ligamentos interóseos de las articulaciones intervertebrales y sacroilíacas explica, respectivamente, la *espondilitis* y la *sacroileítis* que se manifiesta por dolor e impotencia funcional. La calcificación de la parte externa del anillo fibroso secundaria a la inflamación produce la formación de *sindesmofitos,* visibles en la radiografía simple de columna, a la que dan un aspecto «en caña de bambú». Por otro lado, la extensión de la inflamación a los tendones es responsable de la *tendinitis* (p. ej., del tendón de Aquiles). La exudación de líquido al espacio subcutáneo es la responsable, en parte, de la *dactilitis* («dedos en salchicha»). Finalmente, con cierta frecuencia se da la *coexistencia con sinovitis,* aunque asimétrica y explicable como epifenómeno por la producción de citocinas en la entesitis.

Artrosis

La lesión característica de esta artropatía es la degeneración del cartílago de las articulaciones sinoviales y fibrocartilaginosas.

En sentido estricto, la artrosis no es un proceso *exclusivamente* degenerativo, ya que, como veremos más adelante, coexisten fenómenos degenerativos y regenerativos (hiperplasia de condrocitos, formación de osteófitos), por lo que realmente sería un *trastorno de la regulación* del cartílago articular.

Mecanismos y causas

Realmente, la artrosis es un síndrome en el que diferentes factores conducen a un fenómeno básico: la degeneración del cartílago. De hecho, en la actualidad se definen diferentes «fenotipos» de artrosis.

Fenotipo «mecánico»

Es uno de los factores más importantes y las pruebas de esta afirmación son de varios tipos: *a)* la aparición de artrosis en edades avanzadas, ya que el individuo ha sometido sus articulaciones a sobrecargas mecánicas durante más tiempo; *b)* la mayor frecuencia de artrosis en articulaciones sometidas a estrés mecánico, como las de las extremidades inferiores de los obesos, las de las extremidades superiores de los operarios que manejan martillos neumáticos o las caderas de bailarines de *ballet*, y *c)* la menor frecuencia de artrosis en articulaciones sometidas a poca presión (p. ej., tobillo).

Los mecanismos exactos por los que la sobrecarga de presión ocasiona la lesión articular son diversos. En primer lugar, está comprobado que es más importante la repetición de microtraumatismos que la presión constante. Estos microtraumatismos lesionan el cartílago de forma directa e indirecta (ya que las microfracturas en el hueso subcondral, al ser reparadas, lo transforman en rígido y, por lo tanto, menos apto para absorber los choques y descargar al cartílago).

La *lesión directa* del cartílago altera todos sus componentes: celulares (condrocitos) y extracelulares (colágeno y proteoglucanos). En lo que respecta a los condrocitos, se comprueba un aumento de su número y de su actividad funcional, ya que sintetizan más enzimas destructivas y más componentes del tejido extracelular. Cuando se produce un desequilibrio entre ambos, a favor de las enzimas catabólicas, se inicia la destrucción del cartílago. En la artrosis también se alteran tanto el contenido y la calidad de fibras de colágeno como los de proteoglucanos. La causa inmediata de esta destrucción es el incremento de la actividad proteásica por acción de metaloproteasas (MMP de tipos 1, 3 y 13) y agrecanasas (ADAMTS 4 y 5) que degradan los componentes extracelulares. Los principales factores que estimulan la liberación enzimática por los condrocitos son las citocinas proinflamatorias TNF-α e IL-1 liberadas por la inflamación sinovial concomitante. De esta forma, se establecería un círculo vicioso, por el cual la agresión traumática inicial ocasionaría una liberación de proteasas, que darían lugar a una inflamación sinovial, responsable de la producción de citocinas, incrementando la liberación de más cantidad de enzimas.

Fenotipo «metabólico»

El depósito de productos extraños por trastornos metabólicos (p. ej., de cristales de urato en la hiperuricemia o de ácido homogentísico en la alcaptonuria; v. cap. 65) altera la biología del cartílago y conduce a su degeneración. Estos productos extraños actúan agrediendo a los condrocitos y/o modificando las propiedades físicas de la matriz del cartílago y, por lo tanto, disminuyendo su capacidad para soportar presiones.

Fenotipo «endocrinológico»

La participación de las hormonas en la aparición de artrosis es indudable, ya que es más frecuente en las mujeres después de la menopausia y en los pacientes con acromegalia. No obstante, se desconoce el mecanismo exacto por el que estas alteraciones hormonales facilitan el desarrollo de artrosis.

Fenotipo «genético»

Es importante en las formas primarias de artrosis asociadas a la aparición de nódulos de Heberden (en las articulaciones interfalángicas distales) y de Bouchard (en las articulaciones interfalángicas proximales).

Fenotipo «inflamatorio»

Es especialmente relevante en las formas secundarias a artritis y, como hemos señalado previamente, contribuye a la agresión del cartílago en otras formas de artrosis.

Consecuencias y manifestaciones

La artrosis, a diferencia de las artritis, se expresa únicamente por *manifestaciones clínicas locales.* Los principales datos clínicos son el dolor, las deformidades, las crepitaciones y la limitación de la motilidad.

El *dolor* es muy característico, pues aparece al iniciar los movimientos, puede disminuir o desaparecer si prosiguen —mejora al «calentarse» la articulación— y también aumentar o aparecer de nuevo si son persistentes. En su génesis intervienen varios factores: *a)* la irritación mecánica ejercida por los osteófitos (v. más adelante); *b)* una sinovitis discreta, provocada por los productos resultantes de la degradación del cartílago; *c)* microfracturas subcondrales, y *d)* un aumento de la presión medular por la distorsión de los vasos.

Las *deformidades* se deben a la presencia de osteófitos y al engrosamiento de la cápsula articular.

Las *crepitaciones* son percibidas si se palpa la articulación mientras se la moviliza y son el resultado del deslizamiento de las superficies articulares, rugosas por la lesión del cartílago, y del roce de las zonas de hueso denudadas.

La *limitación de la movilidad* es consecuencia del impedimento mecánico que supone la ampliación de las superficies articulares y de la retracción de la cápsula por la inflamación secundaria.

Los principales *exámenes complementarios* útiles en la evaluación de las artrosis son los de imagen, ya que no se alteran los estudios analíticos sanguíneos y el análisis del líquido articular no demuestra, en general, alteraciones.

Las manifestaciones radiológicas características, esquematizadas en la figura 82-6, son: *a)* el *estrechamiento de la hendidura articular,* debido a la destrucción del cartílago, por lo que los extremos óseos se encuentran en contacto; *b)* la *condensación de las superficies óseas subcondrales,* debida a las

microfracturas reparadas; *c)* el *engrosamiento capsular* secundario a la inflamación sinovial; *d)* las *imágenes quísticas subcondrales,* debidas a la penetración de líquido sinovial a presión a través de las soluciones de continuidad del cartílago o por necrosis focal del hueso, y *e)* la *proliferación ósea* en los extremos óseos *(osteófitos)*.

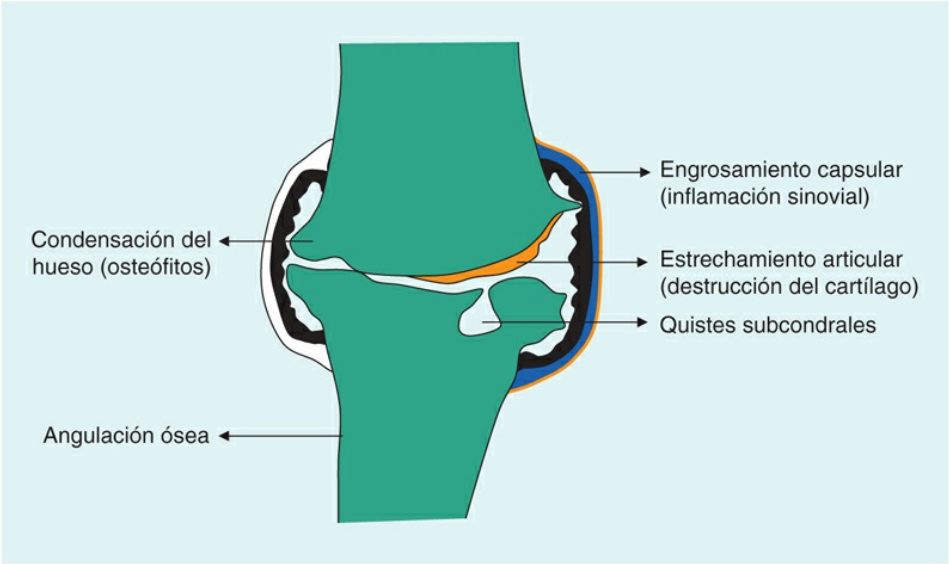


FIGURA 82-6 Signos radiológicos característicos de la artrosis.

Los osteófitos («picos de loro») son neoformaciones óseas que aparecen en los extremos óseos y cuya interpretación teleológica es que la presión local disminuye al aumentar la superficie articular. El mecanismo de producción parece ser la estimulación, por fragmentos de cartílago lesionado, de las células pluripotenciales localizadas en la unión del cartílago y la membrana sinovial. Esta interpretación se basa en la posibilidad de inducir experimentalmente osteófitos mediante la inyección intraarticular de lisados de cartílago. Las células pluripotenciales generarían inicialmente cartílago que, posteriormente, se osificaría.

A pesar de su denominación similar, los sindesmofitos propios de las entesopatías tienen un mecanismo de producción y un significado biológico totalmente diferentes a los de los osteófitos.

Bibliografía de la parte 11

Aljuani F, Tournadre A, Cecchetti S, Soubrier M, Dubost JJ. Macro-creatine kinase: a neglected cause of elevated creatine kinase. *Intern Med J*. 2015;45:457–459.

Appelman-Dijkstra NM, Papapoulos SE. Paget's disease of bone. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;32:657–668.

Buckley L, Humphrey MB. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2018;379:2547–2556.

Calabresi E, Petrelli F, Bonifacio AF, Puxeddu I, Alunno A. One year in review 2018: pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36:175–184.

Dalakas MC. Inflammatory Muscle Diseases. *N Engl J Med*. 2015;373:393–394.

Drake MT, Clarke BL, Lewiecki EM. The Pathophysiology and Treatment of Osteoporosis. *Clin Ther*. 2015;37:1837–1850.

Duan P, Bonewald LF. The role of the wnt/β-catenin signaling pathway in formation and maintenance of bone and teeth. *Int J Biochem Cell Biol*. 2016;77(Pt A):23–29.

Elder CJ, Bishop NJ. *Rickets. Lancet*. 2014;383:1665–1676.

Gilhus NE. Myasthenia Gravis. *N Engl J Med*. 2016;375:2570–2581.

Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol*. 2015;14:1023–1036.

Glyn-Jones S, Palmer AJ, Agricola R, Price AJ, Vincent TL, Weinans H, et al. Osteoarthritis. *Lancet*. 2015;386:376–387.

Greenblatt MB, Tsai JN, Wein MN. Bone Turnover Markers in the Diagnosis and Monitoring of Metabolic Bone Disease. *Clin Chem*. 2017;63:464–474.

Lerner UH, Ohlsson C. The WNT system: background and its role in bone. *J Intern Med*. 2015;277:630–649.

Martel-Pelletier J, Barr AJ, Cicuttini FM, Conaghan PG, Cooper C, Goldring MB, et al. Osteoarthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16072.

Mercuri E, Muntoni F. Muscular dystrophies. *Lancet*. 2013;381:845–860.

Mirza F, Canalis E. Management of endocrine diseases: Secondary osteoporosis: pathophysiology and management. *Eur J Endocrinol*. 2015;173:R131–R151.

Nishimune H, Shigemoto K. Practical Anatomy of the Neuromuscular Junction in Health and Disease. *Neurol Clin*. 2018;36:231–240.

Orimo H. Pathophysiology of hypophosphatasia and the potential role of asfotase alfa. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:777–786.

Polyzos SA, Cundy T, Mantzoros CS. Juvenile Paget disease. *Metabolism*. 2018;80:15–26.

Pruijn GJ. Citrullination and carbamylation in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Front Immunol*. 2015;6:192.

Rosenthal AK, Ryan LM. Calcium Pyrophosphate Deposition Disease. *N Engl J Med*. 2016;374:2575–2584.

Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet*. 2017;390:73–84.

Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388:2023–2038.

Suetterlin K, Männikkö R, Hanna MG. Muscle channelopaties: recent advances in genetics, pathophysiology and therapy. *Curr Opin Neurol*. 2014;27:583–590.

Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis. *N Engl J Med*. 2016;374:2563–2574.

Vallet M, Ralston SH. Biology and Treatment of Paget's Disease of Bone. *J Cell Biochem*. 2016;117:289–299.

Van Spil WE, Kubassova O, Boesen M, Bay-Jensen AC, Mobasheri A. Osteoarthritis phenotypes and novel therapeutic targets. *Biochem Pharmacol*. 2019: (en prensa).

Yokose C, Chen M, Berhanu A, Pillinger MH, Krasnokutsky S. Gout and Osteoarthritis: Associations, Pathophysiology and Therapeutic Implications. *Curr Rheumatol Rep*. 2016;18:65.

Zhu Z, Li J, Ruan G, Wang G, Huang C, Ding C. Investigational drugs for the treatment of osteoarthritis, an update on recent developments. *Expert Opin Investig Drugs*. 2018;27:881–900.

Zutt R, van der Kooi AJ, Linthorst GE, Wanders RJ, de Visser M. Rhabdomyolysis: review of the literature. *Neuromuscul Disord*. 2014;24:651–659.

Autoevaluación

Preguntas

1. ¿Cuál de las siguientes articulaciones es una anfiartrosis (fibrocartilaginosa)?
    a) Atloaxoidea
    b) Interapofisarias vertebrales
    c) Codo
    d) Tercio superior de la articulación sacroilíaca
    e) Sínfisis del pubis
2. ¿Cuál de las siguientes moléculas es la más abundante en el cartílago?
    a) Condrocitos
    b) Agua
    c) Colágeno de tipo I
    d) Agrecano

e) Ácido hialurónico

3. Entre los mecanismos causales de sinovitis, no se encuentra:
   a) Depósito de microcristales
   b) Infecciones
   c) Sobrecarga mecánica
   d) Mecanismos inmunológicos
   e) Hemorragia intraarticular
4. La dactilitis aparece de forma característica en:
   a) Sinovitis
   b) Entesitis
   c) Artrosis
   d) Todas las anteriores
   e) Ninguna de las anteriores
5. El aumento de anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado en sangre en un paciente con sinovitis poliarticular sugiere una de las siguientes posibilidades:
   a) Gota
   b) Seudogota
   c) Infección bacteriana
   d) Artritis reumatoide
   e) Lupus eritematoso sistémico
6. Los nódulos de Heberden y Bouchard son un dato característico de:
   a) Gota
   b) Artritis reumatoide
   c) Artrosis
   d) Espondilitis anquilopoyética
   e) Artropatía psoriásica
7. La localización característica de las artritis por hidroxiapatita es:
   a) Cadera
   b) Rodilla
   c) Tobillo
   d) Hombro
   e) Codo
8. En la patogenia de la artritis reumatoide, no se ha implicado:
   a) Asociación a infección por *Porphyromonas gingivalis*
   b) Asociación con HLA-DRB1
   c) Hábito tabáquico
   d) Anticuerpos antinucleares
   e) Activación local de linfocitos T
9. En la artrosis, la principal estructura afectada es:
   a) Membrana sinovial
   b) Entesis
   c) Hueso
   d) Cartílago
   e) Ninguno de los anteriores

10. Los sindesmofitos son característicos de:
    a) Sinovitis
    b) Entesitis
    c) Artrosis
    d) Cualquiera de las anteriores
    e) Ninguna de las anteriores

Respuestas

1. Respuesta correcta: e.

Respuesta razonada: todas las articulaciones señaladas son sinoviales, excepto la sínfisis del pubis.

2. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: el componente extracelular del cartílago incluye agua (60%) y elementos sólidos (20%). Dentro de estos últimos, los más importantes son las fibras de colágeno, los proteoglucanos y las glucoproteínas. La forma principal de colágeno en el cartílago es el tipo II, que forma una red que da forma al tejido cartilaginoso.

3. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: la sobrecarga mecánica es un mecanismo básico en la artrosis, no en las artritis.

4. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: la dactilitis es una de las manifestaciones características de las entesitis, inhabitual en el resto de los síndromes de lesión articular.

5. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: algunos datos sanguíneos pueden orientar hacia el origen de la artritis. Así, a modo de ejemplo, la hiperuricemia en este contexto sugiere una artritis gotosa; un título alto de antiestreptolisina es índice de una infección estreptocócica reciente y apoya el diagnóstico de fiebre reumática; la presencia de factor reumatoide y/o anticuerpos antipéptido cíclico citrulinado en el suero orienta hacia una artritis reumatoide, y los títulos elevados de anticuerpos antinucleares sugieren un lupus eritematoso sistémico.

6. Respuesta correcta: c.

Respuesta razonada: en las formas primarias de artrosis aparecen de forma característica nódulos de Heberden (en las articulaciones interfalángicas distales) y de Bouchard (en las articulaciones interfalángicas proximales).

7. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: las formas monoarticulares con frecuencia corresponden a causas traumáticas, infecciosas o microcristalinas. Además, en algunos casos existe una selectividad de la articulación afectada (p. ej., la primera articulación metatarsofalángica en la gota, la rodilla en la seudogota y el hombro en la artritis por hidroxiapatita).

8. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: la artritis reumatoide constituye el paradigma de las sinovitis mediadas inmunológicamente. En su patogenia intervienen tres grupos de factores: genéticos (los principales identificados son HLA-DR4 y Wnt5, una molécula que estimula la vía no canónica Wnt [v. cap. 81]), exógenos (tabaco, infección por *Porphyromonas gingivalis* y cambios de la microbiota) y epigenéticos (10 regiones de metilación de ADN y varios microARN [miR146a y miR155]). La interacción entre estos factores da lugar a un evento clave, la citrulinación de diversas proteínas (p. ej., vimentina, α-enolasa, fibronectina, fibrinógeno, histonas y colágeno de tipo II). La citrulinación tiene lugar principalmente en el aparato respiratorio y está mediada por enzimas liberadas por los macrófagos activados (p. ej., por nicotina) o por bacterias (p. ej., *P. gingivalis*). Estas proteínas citrulinadas promueven la síntesis de anticuerpos (ACPA y factor reumatoide). Ambos tipos de anticuerpos son responsables de la activación directa o indirecta (a través de inmunocomplejos) de macrófagos, linfocitos T y sinoviocitos.

9. Respuesta correcta: d.

Respuesta razonada: la artrosis es un síndrome en el que diferentes factores conducen a un fenómeno básico: la degeneración del cartílago.

10. Respuesta correcta: b.

Respuesta razonada: la calcificación de la parte externa del anillo fibroso secundaria a la inflamación en las entesitis produce la formación de sindesmofitos, visibles en la radiografía simple de columna, a la que dan un aspecto «en caña de bambú».

Exámenes complementarios

Ideas generales

- El término *exámenes complementarios* hace referencia a pruebas analíticas, estudios de imagen, registros eléctricos, métodos endoscópicos y técnicas microbiológicas o anatomopatológicas empleadas en la confirmación de un diagnóstico sindrómico o etiológico sugerido por la historia clínica (anamnesis y exploración física).
- La *interpretación* de los exámenes complementarios siempre debe realizarse de acuerdo con los datos de la historia clínica.
- Los exámenes complementarios se clasifican de forma arbitraria en dos tipos: sistemáticos y dirigidos.
- Los *exámenes complementarios sistemáticos* habituales incluyen un estudio analítico básico, una radiografía de tórax y un electrocardiograma (ECG). La idea básica es obtener información de órganos o sistemas que resultaría poco accesible o imposible mediante la exploración física.
- Los *exámenes complementarios dirigidos* deben realizarse solo en algunos enfermos, dependiendo de la información obtenida en la historia clínica y/o en los exámenes complementarios sistemáticos. Por su especial interés, se indicarán dos tipos de exámenes complementarios especiales: los marcadores tumorales y los autoanticuerpos.
- En la elección de los *estudios analíticos básicos* existen preferencias personales. No obstante, los indicados en la tabla suelen constituir la combinación más frecuente.
- En la lectura de una *radiografía simple de tórax* debe evaluarse inicialmente la calidad técnica (placas escasa o excesivamente penetradas) y el centrado (valoración de las apófisis espinosas y la simetría de las clavículas).
- El *registro electrocardiográfico* suele realizarse sobre papel milimetrado, que se desplaza a una velocidad de 25 mm/s.
- Los *electrodos de miembros* empleados en el ECG se colocan en las cuatro extremidades siguiendo la regla mnemotécnica «RANA verde» (rojo, amarillo, negro y verde), comenzando por la extremidad derecha *(right)* y siguiendo una «Z» imaginaria (extremidades superior derecha, superior izquierda, inferior derecha e inferior izquierda). La posición de los *electrodos precordiales* se detalla en la figura 26-10).

Estudio analítico básico

Grupo	Prueba
Hemograma	
Hemostasia	Tiempo de protrombina Tiempo de tromboplastina parcial activado
Marcadores inflamatorios	Velocidad de sedimentación globular (VSG)
Electrólitos y metabolitos en sangre	Glucosa Urea Creatinina Ácido úrico Osmolalidad Sodio Potasio Cloro Calcio total Fosfato inorgánico
Pruebas «hepáticas»	Bilirrubina total LDH ALAT (GPT) ASAT (GOT) GGT Fosfatasa alcalina
Pruebas «cardíacas/musculares»	Creatina cinasa
Lípidos	Triacilglicéridos Colesterol total LDL-colesterol
Proteínas	Proteínas totales Proteinograma
Hormonas	TSH
Sistemático y sedimento de orina	

Lectura sistemática de una radiografía de tórax

Región a evaluar	Datos a evaluar
Partes óseas	Anomalías morfológicas
	Lesiones: • «Muescas costales» • Fracturas óseas • Lesiones líticas • Lesiones blásticas
Tejidos blandos	Presencia de gas Aumento de la grasa Calcificaciones
Seno costofrénico	Profundidad
Seno cardiofrénico	Ocupación
Diafragma	Morfología Posición
Campos pulmonares	Lesiones elementales: • Nódulos/masas • Condensaciones • Opacidad del hemitórax • Hiperclaridad del hemitórax
Pleura	Hiperclaridad Opacificación Calcificación

Hilios	Tamaño Posición
Silueta cardíaca	Cardiomegalia Bordes de la silueta Calcificaciones
Mediastino	Posición Ensanchamiento Presencia de gas

Lectura sistemática de un electrocardiograma

Datos a evaluar	**Valores normales**
Ritmo	Sinusal
Frecuencia	60-100 latidos/min
Eje QRS	0-90°
Onda P	Altura < 2,5 mm Anchura < 2,5 mm (0,1 s)
Intervalo PR (en DII)	0,12-0,2 s
Segmento PR	Paralelo a la línea de base
Onda QRS:	
• Voltaje (mínimo)	En derivaciones de miembros Σ DI+ DII+ DIII > 15 mm En V1 y V6 ≥ 5 mm En V2 y V5 ≥ 7 mm En V3 y V4 ≥ 9 mm
• Anchura	Límite máximo: 0,11 s
Onda Q normal	Estrecha: < 0,04 s Poco profunda: < 2 mm < 25% de la onda R siguiente
Deflexión intrinsecoide	Valor máximo: 0,045 s
Segmento ST	Paralelo a la línea de base o desnivel < 0,5 mm
Onda T	Ascenso lento y descenso rápido Positiva en DI y precordiales V3-V6 Voltaje < 6 mm en derivaciones de miembros Voltaje < 10 mm en derivaciones precordiales
Intervalo QT	QT absoluto: < 440 ms QT medido comprendido entre ±15% del QTc

Valores analíticos de referencia

Aspectos generales

- Se expresan en *unidades convencionales,* las más utilizadas en España. En algunas referencias bibliográficas se emplea el *sistema internacional de unidades;* la conversión entre unidades es sencilla.
- La mayor parte de los datos se expresa como concentración (masa o moles por unidad de volumen). Sin embargo, los valores enzimáticos normales se expresan como *actividad.*
- La sigla para expresar «*litro*» se escribe en mayúsculas (L) para evitar confusiones con el número 1.
- Los valores sanguíneos, excepto la gasometría, se determinan habitualmente en *sangre venosa.*
- Los valores plasmáticos o séricos son entre un 60 y un 100% superiores a los valores de sangre total (si la concentración intraeritrocitaria es escasa).
- En las tablas siguientes, habitualmente se indican los *datos de referencia en la población.* Sin embargo, en algunas magnitudes, los valores óptimos son diferentes a los «normales» (p. ej., colesterol).
- En algunas magnitudes, en vez del valor normal, se indica el *punto de corte* que sugiere la presencia de una determinada enfermedad o síndrome (p. ej., pro-BNP).
- Los valores de referencia suelen ser los incluidos entre la *media y 2 desviaciones típicas.* Por tanto, comprenden al 95% de la población normal o, lo que es lo mismo, un 5% de la población normal presenta valores «anormales». Si aumenta el número de pruebas realizadas, aumenta la probabilidad de encontrar valores «anormales». A modo de ejemplo, si se solicitan 20 pruebas, en un 64% de las personas normales se obtiene al menos un resultado «anormal».
- Los valores de laboratorio pueden presentar *variaciones* dependiendo de la técnica empleada, factores fisiológicos (edad, sexo, masa corporal), consumo de sustancias (p. ej., la cafeína disminuye la actividad GPT) o enfermedades no relacionadas con la utilidad habitual de la prueba (p. ej., la actividad de transaminasas aumenta en la enfermedad celíaca y disminuye en la uremia).
- En algunas determinaciones analíticas existe una *fluctuación temporal* en el mismo individuo.
- Algunas determinaciones analíticas son interpretadas erróneamente por una *inadecuada traducción.* Por ejemplo, el BUN *(blood urea nitrogen)* es aproximadamente la mitad de los valores de urea. Exactamente, BUN (mg/dL) = urea (mg/dL) × 0,46.
- No existen valores «normales» en los líquidos pleural, peritoneal,

pericárdico o articular, ya que el hecho de poder obtener una muestra de ellos es indicativo de que existe una alteración.

Grupo	Muestra	Determinación	Valor normal	
SANGRE-I				
Hemograma	Sangre anticoagulada (EDTA)	Hemoglobina	Varón: 13-18 g/dL Mujer: 12-16 g/dL	
		Hematocrito	Varón: 42-52% Mujer: 37-48%	
		Número de eritrocitos	Varón: 4,5-5,0 millones/µL Mujer: 4,0-4,5 millones/µL	
		Volumen corpuscular medio (VCM)	80-100 fL	
		Hemoglobina corpuscular media (HCM)	27-32 pg	
		Concentración media de hemoglobina por corpúsculo (CMHC)	31-37 g/dL	
		Amplitud de distribución eritrocitaria (ADE)	11,5-14,5%	
		Número total de leucocitos	4.000-11.000/µL	
		Recuento diferencial leucocitario:	%	Total
		• Neutrófilos	50-60	1.500-7.500/µL
		• Linfocitos	20-50	1.000-5.000/µL
		• Monocitos	3-7	150-1.000/µL
		• Eosinófilos	0-4	0-450/µL
		• Basófilos	0-1	0-150/µL
		Número total de plaquetas	150.000-400.000/µL	
		Volumen plaquetario medio (VPM)	7,5-10,5 fL	
SANGRE-II				
Hemostasia*	—	Tiempo de hemorragia (Ivy)	3-9,5 min	
	Sangre anticoagulada (citrato 1:9)	Tiempo de protrombina (TP)	12-14 s	
		Índice de Quick	80-120%	
		Cociente del tiempo de protrombina (ratio TP)	0,8-1,2	

		Tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA)	22-35 s
		Cociente del tiempo de tromboplastina parcial activado (ratio TTPA)	0,8-1,2
		Tiempo de trombina	16-24 s
		Fibrinógeno	150-400 mg/dL
		Antitrombina III (antigénica)	22-30 mg/dL
		Dímero D	< 0,5 µg/mL
	Sangre anticoagulada (inhibidor de tripsina de soja)	Productos de degradación del fibrinógeno (PDF)	< 10 µg/mL
SANGRE-III			
Marcadores inflamatorios	Sangre anticoagulada (citrato 1:3)	Velocidad de sedimentación globular (VSG)	Dependen de la edad y el sexo
	Suero (sangre sin anticoagulante)	Proteína C reactiva	< 1 mg/dL
		Procalcitonina	< 0,5 ng/mL
SANGRE-IV			
Electrólitos, metabolitos y metales traza	Suero (sangre sin anticoagulante)[†]	Glucosa (en ayunas)UreaCreatinina	80-110 mg/dL20-40 mg/dL0,8-1,2 mg/dL
		Ácido úrico	Varón: 2,0-7,0 mg/dL Mujer: 2,0-6,0 mg/dL
		Osmolalidad	285-295 mOsm/kg
		Sodio	135-145 mEq/L
		Potasio	3,5-5 mEq/L
		Cloro	98-106 mEq/L
		Lactato[†]	5-15 mg/dL
		Calcio total	8,5-10,5 mg/dL
		Fosfato inorgánico	2,5-4,5 mg/dL
		Magnesio	1,8-3,6 mg/dL
		Hierro	Varón: 70-180 µg/dL Mujer: 60-170 µg/dL
		Cobre	70-140 µg/dL
		Cinc	80-150 µg/dL
SANGRE-V			

Equilibrio ácido-básico y gasometría	Sangre anticoagulada (heparina de litio) Traslado rápido refrigerado	$pHpO_2$	7,35-7,45 Arterial: 80-100 mmHg Venoso: 30-50 mmHg
		pCO_2	Arterial: 35-45 mmHg Venoso: 40-50 mmHg
		Bicarbonato	22-26 mEq/L
SANGRE-VI			
Pruebas «hepáticas»	Suero (sangre sin anticoagulante)	Bilirrubina totalBilirrubina directa	0,3-1 mg/dL0,1-0,3 mg/dL
		LDH	100-190 U/L
		ALAT (GPT)	0-35 U/L
		ASAT (GOT)	0-35 U/L
		γ-glutamiltranspeptidasa (GGT)	10-85 U/L
		Fosfatasa alcalina	50-136 U/L
	Plasma (EDTA o heparina) Traslado rápido refrigerado	Amonio	40-70 μg/dL
SANGRE-VII			
Pruebas «cardíacas/musculares»	Suero (sangre sin anticoagulante)	Creatina cinasaCreatina cinasa MB (masa)	21-232 U/L0-6,0 ng/mL
		Mioglobina	12-92 ng/mL
		Troponina I	0-0,16 ng/mL
	Plasma (EDTA)	BNP	< 100 pg/mL
	Plasma (heparina)	Pro-BNP	< 125 pg/mL
SANGRE-VIII			
Proteínas	Suero (sangre sin anticoagulante)	Proteínas totalesProteinograma:	6,0-8,0 g/dL
		• Albúmina	3,5-5,5 g/dL
		• α_1-globulinas	0,2-0,4 g/dL
		• α_2-globulinas	0,4-0,8 g/dL
		• β-globulinas	0,6-1,0 g/dL
		• γ-globulinas	1,0-1,5 g/dL
		IgG	750-1.500 mg/dL
		IgM	50-300 mg/dL

		IgA	150-300 mg/dL
		Factor C3 del complemento	80-180 mg/dL
		Factor C4 del complemento	15-45 mg/dL
		Transferrina	200-400 mg/dL
		Ferritina	Varón: 30-300 ng/mL Mujer: 20-200 ng/mL
		Ceruloplasmina	20-35 mg/dL
		α_1-antitripsina	80-200 mg/dL
		Amilasa	60-180 U/L
		Lipasa	0-200 U/L
		Fosfatasa ácida	0-11 U/L
		Prealbúmina	20-40 mg/dL
		Proteína fijadora del retinol	3-6 mg/dL
SANGRE-IX			
Lípidos	Suero (sangre sin anticoagulante) Es importante mantener las condiciones de ayuno	TriacilglicéridosColesterol total	40-160 mg/dL Óptimo: < 200 mg/dL Intermedio: 200-240 mg/dL Elevado: > 240 mg/dL
		LDL-colesterol	Óptimo: < 100 mg/dL Intermedio: 101-129 mg/dL Elevado: > 130 mg/dL
		HDL-colesterol	Disminuido: < 40 mg/dL Intermedio: 41-59 mg/dL Elevado: > 60 mg/dL
SANGRE-X			
Vitaminas	Suero (sangre sin anticoagulante)	Vitamina AÁcido fólico (vitamina B_9) (suero)	30-65 µg/dL3-20 ng/mL
	Sangre anticoagulada (EDTA)	Ácido fólico (vitamina B_9) (eritrocitos)	200-600 ng/mL
	Suero (sangre sin anticoagulante)	Vitamina B_{12}	200-800 pg/mL
	Plasma (EDTA o	Vitamina C (ácido ascórbico)	0,4-1,5 mg/dL

	heparina) Es importante preservar de la luz y refrigerado		
	Suero (sangre sin anticoagulante)	Vitamina D (25-OH colecalciferol)	8-40 ng/mL
		Vitamina E	0,5-2 mg/dL
SANGRE/ ORINA-XI			
Hormonas (hipófisis y suprarrenal)	Suero	GH (inhibición)GH (estimulación)	< 0,3 ng/mL> 3-5 ng/mL
		IGF-1 (somatomedina C)	Variable dependiendo de la edad y el sexo (ng/mL)
		Prolactina	5-14 ng/mL
		Aldosterona en suero (con dieta normal de sodio)	Posición ortostática: 40-300 pg/mL Posición supina: 17-130 pg/mL
		Cortisol en sangre	Matutina: 5-25 µg/dL Vespertina: 3-13 µg/dL
		DHEA-S (deshidroepiandrosterona sulfato)	0,8-4,4 µg/mL
	Plasma Anticoagulante EDTA Traslado rápido refrigerado	ACTHADH (vasopresina)Actividad de renina plasmática (con dieta normal de sodio)	20-80 pg/mL0,2-3,8 ng/dL Posición ortostática: 1,3-4 ng/mL/h Posición supina: 0,2-2,3 ng/mL/h
	Orina (24 h)	Cortisol en orina	20-100 µg/24 h
		Aldosterona en orina	5-20 µg/24 h
		Catecolaminas en orina‡	< 100 µg/24 h
		Metanefrinas en orina‡	0,3-0,9 mg/24 h
		Ácido vainillilmandélico en orina‡	1,5-7,5 mg/24 h
SANGRE-XII			
Hormonas (sexuales)	Suero	Testosterona	Varón: 4-11 ng/mL

			Mujer: 0,2-1 ng/mL
		Dihidrotestosterona	Varón: 0,4-0,8 ng/mL Mujer: 0,04-0,2 ng/mL
		FSH	Varón: 1-8 UI/L Mujer: • Fase folicular: 1,8-10,5 UI/L • Pico ovulatorio: 4,5-18,0 UI/L • Fase luteínica: 1,0-8,0 UI/L • Menopausia: > 30 UI/L
		Inhibina B	Varón: 25-325 pg/mL Mujer: • Edad fértil: < 341 pg/mL • Tercer día del ciclo hasta 273 pg/mL • Menopausia: < 10 pg/mL
		LH	Varón: 0,6-12,0 UI/L Mujer: • Fase folicular: 0,5-5,0 UI/L • Pico ovulatorio: 5,0-30 UI/L • Fase luteínica: 0,5-5,0 UI/L • Menopausia: > 12 UI/L
		17-β-estradiol	Varón: hasta 80 pg/mL Mujer:

			• Fase folicular: 20-227 pg/mL • Pico ovulatorio: 127-476 pg/mL • Fase luteínica: 20-277 pg/mL • Embarazo: 500-26.600 pg/mL • Menopausia: hasta 92 pg/mL
		Progesterona	Varón: hasta 1,2 ng/mL Mujer: • Fase folicular: hasta 1,6 ng/mL • Fase luteínica: 1,6-23 ng/mL • Embarazo: 7,4-110 ng/mL • Menopausia: hasta 0,9 ng/mL
		SHBG	Varón: 20-60 nmol/L Mujer: 40-120 nmol/L
SANGRE-XIII			
Hormonas (tiroideas)	Suero (sangre sin anticoagulante)	TSHT_4 total	0,5-7,5 µUI/mL4-11 µg/dL
		T_3 total	75-195 ng/dL
		T_4 libre	0,6-1,6 ng/dL
		TBG	1,3-2 mg/dL
		Tiroglobulina	<50 ng/mL
SANGRE-XIV			
Hormonas (otras)	Suero (sangre sin anticoagulante)	PTHCalcitonina	10-70 pg/mL0-28 pg/mL
		Gastrina	< 100 pg/mL
		Insulina	3,0-25,0 µU/mL

ORINA-I			
Sistemático	Orina limpia en micción única	DensidadpH	1,001-1,0304,5-8
		Glucosa	Negativa (< 50 mg/dL)
		Cuerpos cetónicos	Negativos
		Proteínas	Negativas (< 30 mg/dL)
		Urobilinógeno	Negativo (< 1 mg/dL)
		Bilirrubina	Negativa
		Eritrocitos/hemoglobina	Negativos
		Leucocitos	Negativos
		Nitritos	Negativos
Sedimento		Eritrocitos	0-2/campo§
		Leucocitos	0-4/campo§
		Cilindros hialinos	0-5/campo§
		Otros cilindros	Ausentes
		Cristales	Ausentes
		Bacterias	Ausentes
ORINA-II			
Bioquímica urinaria	Orina de 24 h	Acidez titulable	20-50 mmol/24 h
		Ácido úrico (con dieta normal)	250-1.000 mg/24 h
		Amonio	20-70 mg/24 h
		Amilasa	< 400 U/L
		Calcio (con dieta de 200 mg/24 h)	< 300 mg/24 h
		Creatinina	1,0-1,6 g/24 h
		Fosfato	600-1.200 mg/24 h
		Microalbuminuria	0-30 mg/24 h
		Oxalato	2-60 mg/24 h
		Potasio	Depende de la ingesta
		Proteínas	< 150 mg/24 h
		Sodio	Depende de la ingesta
LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO			
Estudios del líquido	Directa	AspectoPresión de apertura	«Agua de roca»10-

cefalorraquídeo			20 cmH_2O
		Proteínas	15-40 mg/dL
		γ-globulinas	3-12% de las proteínas
		Glucosa	> 40% de la plasmática
		Leucocitos	< 5/μL (mononucleares)
		Eritrocitos	< 5/μL
		Adenosina desaminasa (ADA)	< 6 U/L
		Lactato	1,1-2,4 mmol/L

* La dosificación de factores de coagulación, factor de von Willebrand, anticoagulación y fibrinólisis también se realiza en sangre anticoagulada con citrato.

† La determinación de lactato debe realizarse en plasma empleando como anticoagulante fluoruro o lactato.

‡ En los 3 días previos evitar consumir fruta fresca, frutos secos, chocolate, té o refrescos de cola, y productos que puedan contener vainilla (galletas, helados, flanes). Mantener refrigerada y añadir ácido clorhídrico concentrado (15 mL de ClH 6N).

§ Por campo de alta resolución (hpf).

Marcadores tumorales

Principios generales

- *Ningún «marcador tumoral» es específico,* tanto en lo que se refiere a la lesión de un órgano o tejido como en lo que se refiere a la presencia de una neoplasia. De todos ellos, el más específico de órgano, que no de neoplasia, es el PSA *(prostate-specific antigen).*
- *Una única prueba alterada no posee valor diagnóstico.* Las hiperplasias de determinados tejidos ocasionan elevaciones transitorias de estas pruebas. Por el contrario, las neoplasias ocasionan incrementos persistentes y progresivos.
- *Los resultados de diferentes pruebas comerciales presentan valores desiguales.*
- Es preciso *determinar estos marcadores antes de emprender cualquier maniobra terapéutica.*
- En el seguimiento de la evolución de una determinada enfermedad, es preciso *esperar al menos 2 semanas (y preferiblemente 1 mes) para repetir su determinación,* debido a su larga vida media.
- En presencia de *insuficiencia hepatocelular y/o renal,* la concentración sérica de algunos marcadores tumorales puede aumentar de forma espuria.
- El *empleo combinado* de algunos de estos «marcadores» aumenta su sensibilidad y especificidad.
- Una vez identificado el tumor original y *para evaluar la recurrencia tumoral, es preferible utilizar marcadores menos específicos* (p. ej., LASA-P), pero más económicos.
- En presencia de enfermedad tumoral muy extendida, *el exceso de antígeno puede llevar a falsos negativos* (por un efecto «prozona»). Por ello, en estos casos es útil efectuar la determinación tanto en el suero sin diluir como tras una dilución 1:10.
- *La máxima elevación de estos marcadores aparece en presencia de metástasis.*

Estudios específicos

- **α-fetoproteína.** Especialmente elevada en el carcinoma hepatocelular.
- **CA 125.** Especialmente elevado en neoplasias ováricas y uterinas.
- **CA 15-3.** Especialmente elevado en neoplasias de mama. También se eleva en otros adenocarcinomas (pulmón, colon, ovario y páncreas) y procesos benignos.
- **CA 19-9.** Especialmente elevado en neoplasias de páncreas y de

estómago. También puede elevarse en carcinoma hepatocelular, colestasis de cualquier origen y neoplasias de colon.
- **CA 50.** Similar al CA 19-9.
- **CA 72-4.** Especialmente elevado en neoplasias gástricas.
- **CEA (antígeno carcinoembrionario).** Especialmente elevado en neoplasias de colon y recto, aunque también en otros adenocarcinomas y procesos no neoplásicos.
- **Calcitonina.** Elevada en presencia de metástasis óseas de cualquier origen, en carcinomas broncogénicos y en el carcinoma medular de tiroides.
- **Coriogonadotropina humana (hCG).** Elevada durante el embarazo, los tumores trofoblásticos y las neoplasias gonadales (testículo u ovario).
- **Cromogranina A.** Elevada en neoplasias neuroendocrinas (feocromocitoma, carcinoides y carcinoma microcítico de pulmón).
- **CYFRA 21.1.** Elevado en el carcinoma pulmonar no microcítico.
- **Enolasa neuronal específica.** Elevada en neoplasias neuroendocrinas (p. ej., carcinoides y carcinoma microcítico de pulmón).
- **HE4** ***(human epidermidis protein 4).*** Elevada en neoplasias de ovario y endometrio.
- **Inhibina B dimérica.** Elevada en neoplasias testiculares y ováricas.
- **LASA-P** ***(lipid-associated sialic acid-P).*** Es un marcador inespecífico que se incrementa en múltiples procesos inflamatorios y neoplásicos.
- **ProGRP** ***(progastrin releasing peptide).*** Elevado en carcinomas microcíticos pulmonares y neuroendocrinos.
- **PSA** ***(prostate-specific antigen).*** Elevado en grado variable en alteraciones prostáticas.
- **SCC** ***(squamous cell carcinoma).*** Elevado en carcinomas epidermoides, independientemente de su localización.
- **Tiroglobulina.** Elevada en el carcinoma tiroideo.
- **TPA** ***(tissue polypeptide antigen).*** Marcador inespecífico de progresión neoplásica. Puede ayudar en la distinción entre colangiocarcinoma (TPA –) y hepatocarcinoma (TPA +).

Autoanticuerpos

Los autoanticuerpos son inmunoglobulinas dirigidas frente a estructuras del hospedador. Pueden distinguirse dos tipos principales: los que aparecen en las enfermedades autoinmunes y los relacionados con síndromes paraneoplásicos, especialmente, neurológicos.

Autoanticuerpos y enfermedades autoinmunes

Antígeno	Abreviatura	Utilidad diagnóstica/seguimiento
21-hidroxilasa		Adrenalitis autoinmune
Acuaporina 4	NMO	Neuromielitis óptica
Actina		Hepatitis crónica autoinmune Enfermedad celíaca
Cápsulas suprarrenales		Adrenalitis autoinmune
Cardiolipina		Sífilis Síndromes antifosfolípido Lupus eritematoso sistémico Fiebre Q
Centrómero		Síndrome CREST (calcinosis, Raynaud, alteración esofágica, esclerodactilia, telangiectasias)
Citoplasma de neutrófilos:	ANCA	
• Proteinasa 3	c-ANCA	Enfermedad de Wegener
• Mieloperoxidasa	p-ANCA	Poliangeítis microscópica
Cocleares	HSP-70	Enfermedad del oído interno inmunomediada
Desmosomas		Penfigoide
ADN nativo	ADNbc	Lupus eritematoso sistémico
Endomisio	EMA	Enfermedad celíaca
Espermatozoides		Infertilidad
Factor intrínseco		Gastritis crónica autoinmune Anemia perniciosa
Fibrilarina	U3-RNP	Esclerodermia
Gangliósidos	GM 1	Síndrome de Guillain-Barré
	GQ1b	Síndrome de Miller Fisher
Gliadina		Enfermedad celíaca
Hemidesmosomas		Pénfigo
Hipófisis		Hipofisitis autoinmune
Glutamato descarboxilasa	GAD	Diabetes mellitus de tipo 1 Atrofia cerebelosa
Histonas		Lupus eritematoso por fármacos
Islotes de Langerhans	IA-2	Diabetes mellitus de tipo 1
Jo-1		Síndrome antisintetasa
Microsomales de hígado y riñón	LKM	Hepatitis crónica autoinmune de tipo II
Mielina (glucoproteína asociada a)	MAG	Polineuropatía autoinmune
Membrana basal glomerular	MBG	Enfermedad de Goodpasture
Mi1/Mi2		Dermatomiositis
Mitocondriales (AMA)	AMA (2, 4, 9)	Cirrosis biliar primaria
Músculo estriado		*Miastenia gravis*
Cinasa específica de músculo estriado	MuSK	*Miastenia gravis*

Nucleosomas		Lupus eritematoso sistémico
Proliferación celular, antígeno	PCNA	Lupus eritematoso sistémico
Péptido cíclico citrulinado	CCP	Artritis reumatoide
Péptidos desaminados de gliadina	DGP	Enfermedad celíaca
PL7/PL12		Síndrome antisintetasa
PM-Scl	PM1	Síndrome *overlap* polimiositis/esclerodermia
Receptor nicotínico de acetilcolina		*Miastenia gravis*
Receptor de TSH	TRAb	Enfermedad de Graves-Basedow
Reticulina		Enfermedad celíaca
Ribosomal		Lupus eritematoso sistémico
ARN polimerasa		Enfermedad mixta del tejido conectivo
Ro-52		Síndrome de Sjögren. Lupus eritematoso sistémico
Saccharomyces cerevisiae	ASCA	Enfermedad de Crohn
Scleroderma 70	SCl 70	Esclerodermia
Smith	Sm	Lupus eritematoso sistémico
Soluble hepático/pancreático	Anti-SLA/LP	Hepatitis autoinmune de tipo I
Signal recognition particle	SRP	Miositis necrotizante
SSA-60	Ro	Lupus eritematoso sistémico Síndrome de Sjögren
SSB	La	Síndrome de Sjögren
Th/To	7-2 RNP	Esclerodermia
Tiroglobulina	Tg	Seguimiento del cáncer de tiroides
Tiroperoxidasa	TPO	Enfermedad de Hashimoto
Tirosina fosfatasa	IA-2	Diabetes mellitus de tipo 1
Titina	MGT30	*Miastenia gravis*
Transglutaminasa		Enfermedad celíaca

Autoanticuerpos y síndromes paraneoplásicos

Antígeno	**Síndrome**	**Neoplasias asociadas**
Anfifisina	Síndrome de la persona rígida	Mama Pulmón (microcítico)
ANNA-3	Neuropatía sensitiva Encefalomielitis	Pulmón
VGCC (canales del calcio dependientes del voltaje)	Síndrome de Eaton-Lambert	Pulmón (microcítico)
VGKC (canales del potasio dependientes del voltaje)	Neuromiotonía o síndrome de Isaac	Timoma Pulmón (microcítico)
CV2 (CRMP5)	Neuropatías paraneoplásicas (múltiples)	Timoma Pulmón (microcítico)
ANNA-1 (Hu)	Neuropatías paraneoplásicas (múltiples)	Pulmón (microcítico) Próstata Neuroblastoma
Ma-1 (Ta)	Encefalitis de tronco/cerebelo	Pulmón
Ma-2	Encefalitis límbica	Testículo
MAG	Neuropatía periférica	Macroglobulinemia de Waldenström
mGluR1	Degeneración cerebelosa	Enfermedad de Hodgkin
Receptor NMDA	Encefalitis autoinmune	Ovario (teratomas)
PCA-2	Neuropatías paraneoplásicas (múltiples)	Pulmón (microcítico)
Recoverina	Retinopatía	Pulmón (microcítico) Melanoma
Ri	Ataxia ± *opsoclonus/mioclonus*	Mama Pulmón

		Vejiga
Tr	Degeneración cerebelosa paraneoplásica	Enfermedad de Hodgkin
PCA-1 (Yo)	Degeneración cerebelosa paraneoplásica	Ovario Mama Pulmón

Bibliografía general

Libros
Se indican atendiendo al año de publicación, en orden descendente y, dentro de cada año, por orden alfabético. Únicamente se incluyen las referencias de los últimos 5 años.

Lerma EV, Sparks MA, Topf JM. *Nephrology Secrets*. 4.ª ed. Philadelphia: Elsevier; 2019.

Levine GN. *Cardiology Secrets*. 5.ª ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.

Aster JC, Bunn HF. *Pathophysiology of Blood Disorders*. 2.ª ed. New York: McGraw-Hill; 2017.

Braun CA, Anderson CM, eds. *Applied Pathophysiology. A conceptual approach to the mechanisms of disease*. 3.ª ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2017.

Kass JS, Mizrahi EM. *Neurology Secrets*. 6.ª ed. Philadelphia: Elsevier; 2017.

West JB, Luks AM. *West's Pulmonary Pathophysiology*. 9.ª ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2017.

Des Jardins T. *Clinical Manifestations and Assessment of Respiratory Disease*. 7.ª ed. Philadelphia: Elsevier; 2016.

Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. *Principios de Medicina Interna*. 19.ª ed. México D. F.: McGraw-Hill; 2016.

Silbernagl S, Lang F. *Color Atlas of Pathophysiology*. 3.ª ed. New York: Thieme Publishers; 2016.

Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Inmunología celular y molecular*. 8.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2015.

García-Conde J, Merino Sánchez J, González-Macías J, eds. *Semiología y fisiopatología*. Madrid: Marban; 2015.

Laso Guzmán FJ. *Introducción a la Medicina Clínica. Fisiopatología y semiología*. Barcelona: Elsevier; 2015.

Prieto Valtueña JM, Yuste Ara JR, eds. *Balcells. La clínica y el laboratorio*. 22.ª ed. Barcelona: Elsevier-Masson; 2015.

Barrett KE. *Gastrointestinal Physiology*. 2.ª ed. New York: McGraw-Hill; 2014.

Felner EI, Umpierrez GE. *Endocrine Pathophysiology*. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2014.

Mohrman DE, Heller LJ. *Cardiovascular Physiology*. New York: McGraw-Hill; 2014.

Rennke HG, Denker BM, eds. *Renal Pathophysiology: The Essentials*. 4.ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014.

Rothemberg MA, Hill J. *Pathophysiology. A Plain English Approach*. 2.ª ed. Wisconsin: PESI Publishing & Media; 2014.

Rothemberg MA, Smith SG. *Laboratory Test Made Easy. A Plain English Approach*. 2.ª ed. Wisconsin: PESI Publishing & Media; 2014.

Eaton D, Pooler J. *Vander's Renal Physiology*. 8.ª ed. New York: McGraw-Hill; 2013.

Levitzky MG, ed. *Pulmonary Physiology*. 8.ª ed. New York: McGraw-Hill; 2013.

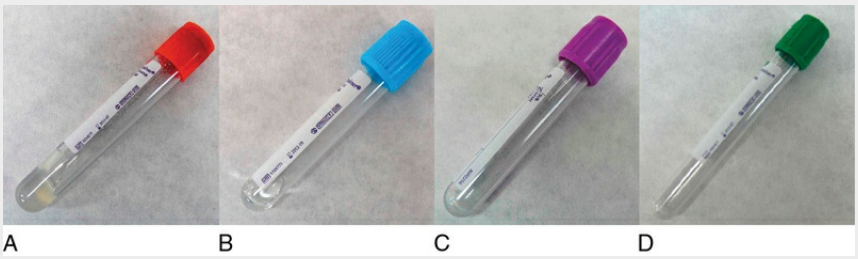
Pastrana J, García de Casasola G. *Fisiopatología y patología general básicas*. Barcelona: Elsevier; 2013.

Autoevaluación con imágenes

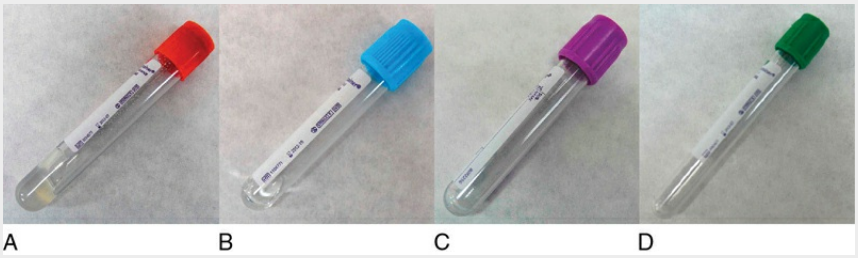
Autoevaluación con imágenes

Preguntas

1. ¿Cuál de los siguientes tubos empleará para la realización de un estudio convencional de coagulación?
    a. A
    b. B
    c. C
    d. D
    e. Ninguno de los anteriores



2. ¿Cuál de los siguientes tubos tiene como anticoagulante EDTA?
    a. A
    b. B
    c. C
    d. D
    e. Ninguno de los anteriores



3. En un paciente se solicitan diversas determinaciones analíticas en sangre. ¿Cuál de los siguientes tubos rellenará en primer lugar?
    a. A
    b. B

c. C
d. D
e. Es igual el orden



A B C D

4. En un paciente adulto, que nunca ha sido sometido a extracción de sangre, ¿qué material de extracción elegiría?
    a. A
    b. B
    c. C
    d. D
    e. Ninguna de las anteriores

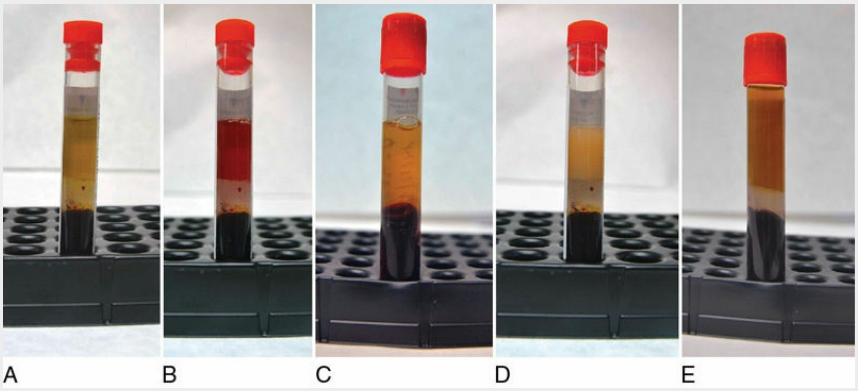


A B

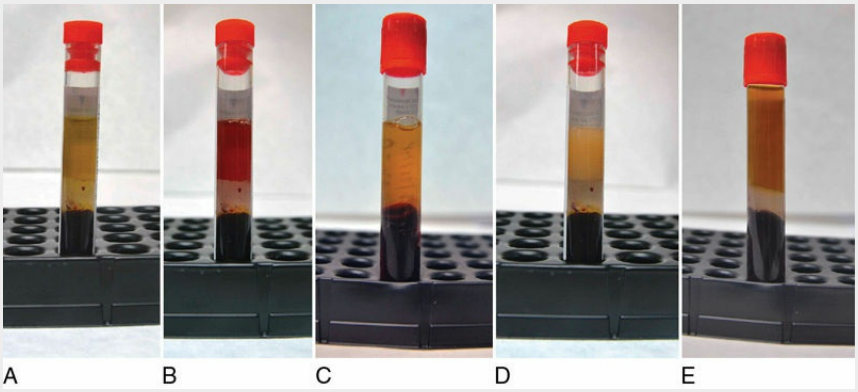


C D

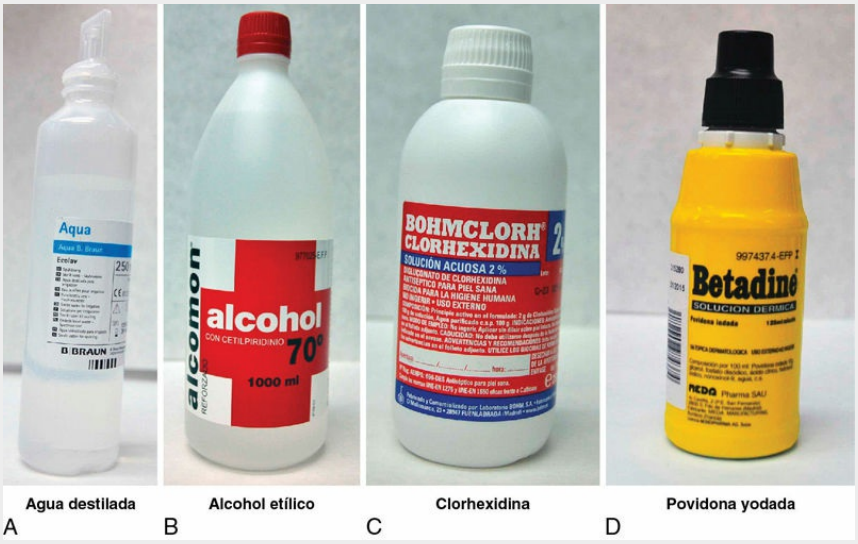
5. ¿Cuál de los siguientes tubos correspondería a un paciente con una hepatitis aguda?
    a. A
    b. B
    c. C
    d. D
    e. E



6. En un paciente se realiza una analítica de control en la que se observa un aumento de la potasemia y de la actividad LDH. ¿Cuál de los siguientes tubos sería el analizado?
    a. A
    b. B
    c. C
    d. D
    e. E



7. Antes de proceder a una extracción de sangre, NO emplearía en la limpieza de la piel una de las siguientes sustancias ya que puede elevarse de forma espuria la concentración de potasio, fosfato y ácido úrico:
    a. A
    b. B
    c. C
    d. D
    e. Es irrelevante



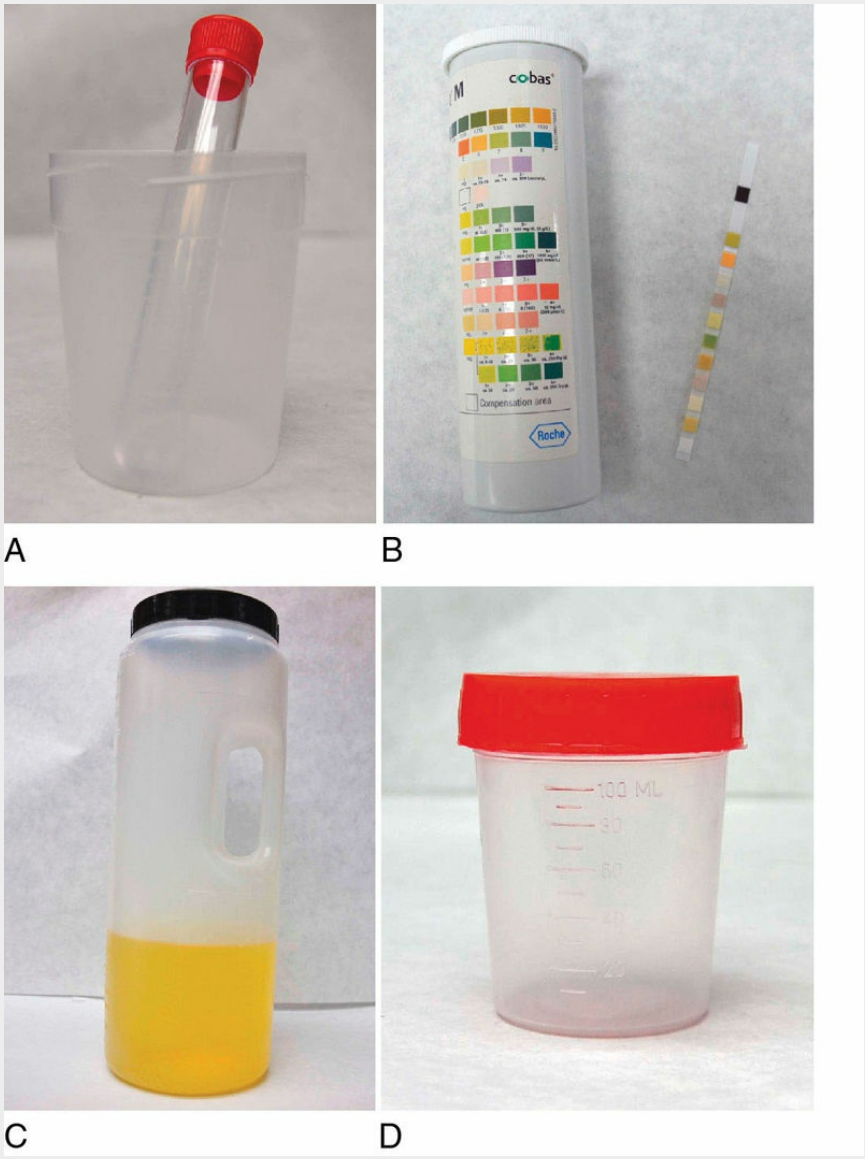
8. La muestra de sangre enviada de la forma indicada en la imagen será utilizada en la determinación de:
    a. Amonio
    b. Catecolaminas
    c. Gastrina
    d. ACTH
    e. Crioglobulinas



9. El siguiente material se emplea en la realización de una gasometría. ¿Cuál es el anticoagulante que debe emplearse?
    a. Citrato
    b. Oxalato
    c. EDTA
    d. Heparina
    e. No precisa anticoagulante



10. ¿Cuál de los siguientes recipientes es preciso para la determinación de la proteinuria de 24 h?
    a. A
    b. B
    c. C
    d. D
    e. E



11. Se muestra la exploración de las manos de una persona. ¿Cuál es su interpretación?
    a. Se trata de una exploración normal
    b. Indica la presencia de cianosis
    c. Es característica de un fenómeno de Raynaud
    d. Indica una entesopatía
    e. Ninguna de las anteriores



12. Tras la observación de la imagen de la pregunta anterior, ¿cuál sería su actitud, además de la anamnesis y exploración física?
    a. Ninguna
    b. Ingresar al paciente para estudio
    c. Realizar una radiografía de tórax
    d. Realizar una biopsia de hígado
    e. Solicitar la determinación de crioglobulinas y HLA B27



13. En un paciente usuario de drogas por vía parenteral ingresado por fiebre se realiza una exploración física del cuello. ¿Cuál es su interpretación?
    a. Se trata de una exploración normal

b. Se observa una ingurgitación yugular
c. Se observa una hipertrofia carotídea
d. Se observa bocio
e. Se observan adenopatías



14. Tras la observación de la imagen de la pregunta anterior, ¿cuál sería su actitud, además de la anamnesis y exploración física?
    a. Ninguna
    b. Realizar un cateterismo cardíaco
    c. Biopsiar
    d. Realizar un ecocardiograma
    e. Realizar un estudio hormonal tiroideo



15. Se muestra la exploración facial de una paciente. ¿Cuál es su interpretación?
    a. Se trata de una exploración normal
    b. Muestra una irritación conjuntival
    c. Muestra un exoftalmos
    d. Muestra una parálisis facial
    e. Muestra una afectación del trigémino



16. Se muestra la exploración del cuello de una paciente. ¿Cuál es su interpretación?
    a. Infección meníngea
    b. Ingurgitación yugular

c. Hipertrofia carotídea
d. Bocio
e. Adenopatías



17. Se muestra la exploración del cuello de un paciente. ¿Cuál es su interpretación?
    a. Infección meníngea
    b. Ingurgitación yugular
    c. Hipertrofia carotídea
    d. Bocio
    e. Adenopatías



18. Se muestra la exploración del abdomen de un paciente. ¿Cuál es su interpretación sindrómica?
    a. Apendicitis aguda
    b. Obstrucción intestinal
    c. Pancreatitis crónica
    d. Pancreatitis aguda
    e. Hipertensión portal



19. Se muestra la exploración de la extremidad de una paciente. ¿Cuál es el mecanismo patogénico más probable?
    a. Infección
    b. Inflamación
    c. Neoplasia
    d. Isquemia
    e. Ninguno de los anteriores



20. Se muestra la exploración facial de un paciente. ¿Cuál de las siguientes pruebas analíticas le parece más probable que esté afectada?
    a. Creatina cinasa
    b. Bilirrubina total
    c. Transaminasas
    d. Fosfatasa alcalina
    e. Natremia



21. Se muestra la exploración torácica de un paciente. ¿Cuál es el mecanismo patogénico más probable?
    a. Disminución de TSH
    b. Aumento de andrógenos
    c. Aumento de GH
    d. Disminución de ADH
    e. Aumento de estrógenos

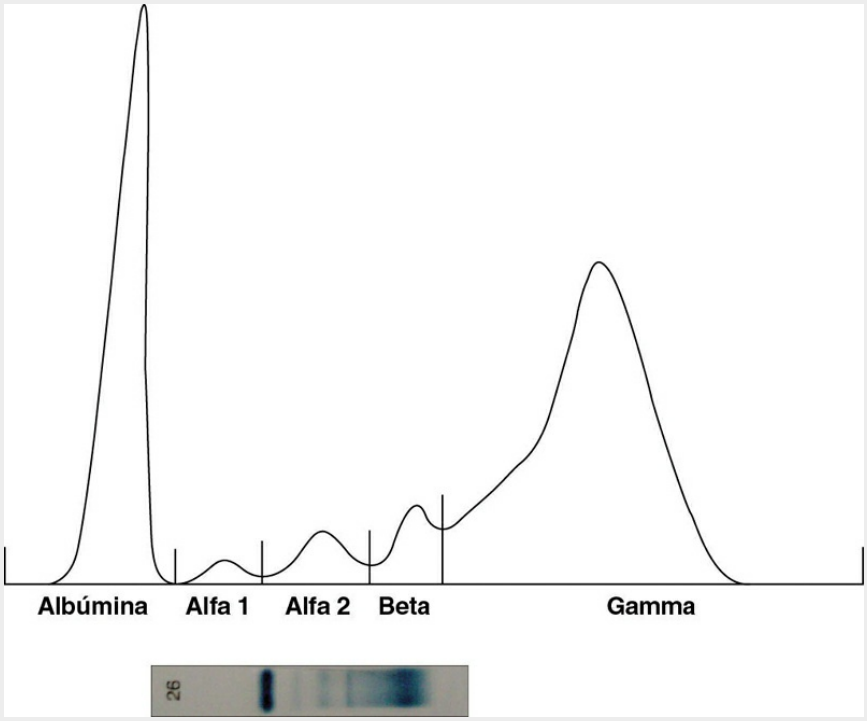


22. Se muestra la exploración torácica de un paciente. ¿Cuál es el mecanismo patogénico más probable?
    a. Disminución de TSH
    b. Aumento de andrógenos
    c. Aumento de GH
    d. Disminución de ADH
    e. Aumento de estrógenos

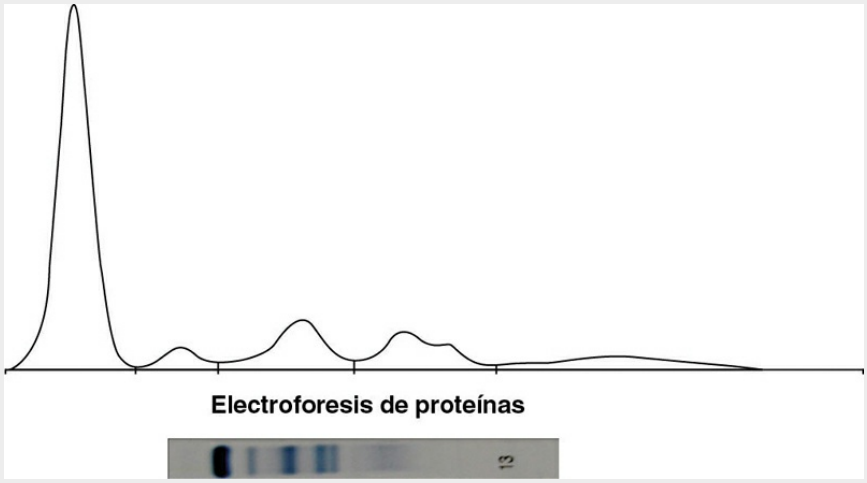


23. Se muestra el proteinograma de un paciente. ¿Cuál es el proceso básico más probable?
    a. Una hepatopatía crónica
    b. Una inflamación crónica

c. Una inmunodeficiencia
d. Una proliferación monoclonal de linfocitos B
e. Ninguna de las anteriores



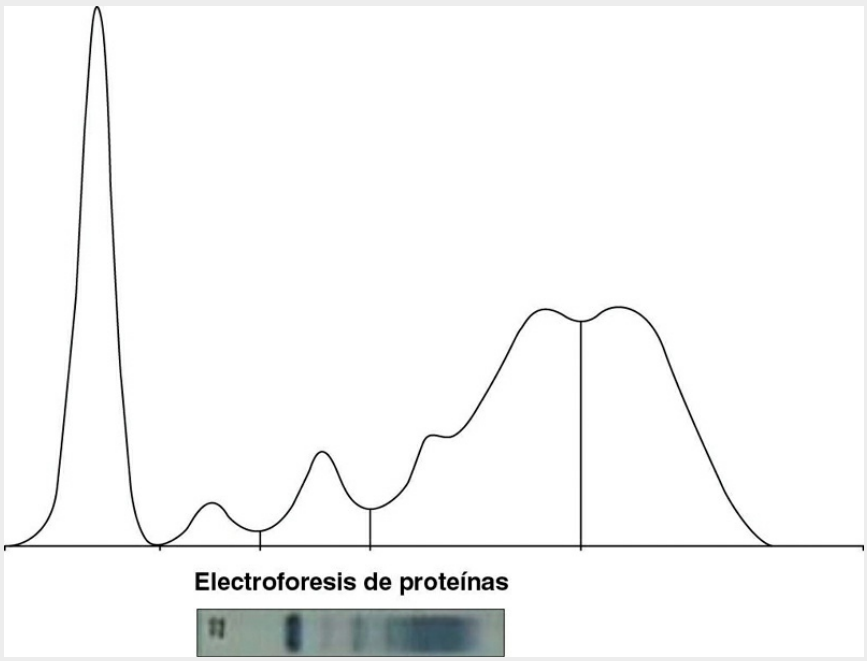
24. Se muestra el proteinograma de un paciente. ¿Cuál es el proceso básico más probable?
    a. Una hepatopatía crónica
    b. Una inflamación crónica
    c. Una inmunodeficiencia
    d. Una proliferación monoclonal de linfocitos B
    e. Ninguna de las anteriores



25. Se muestra el proteinograma de un paciente. ¿Cuál es el proceso básico

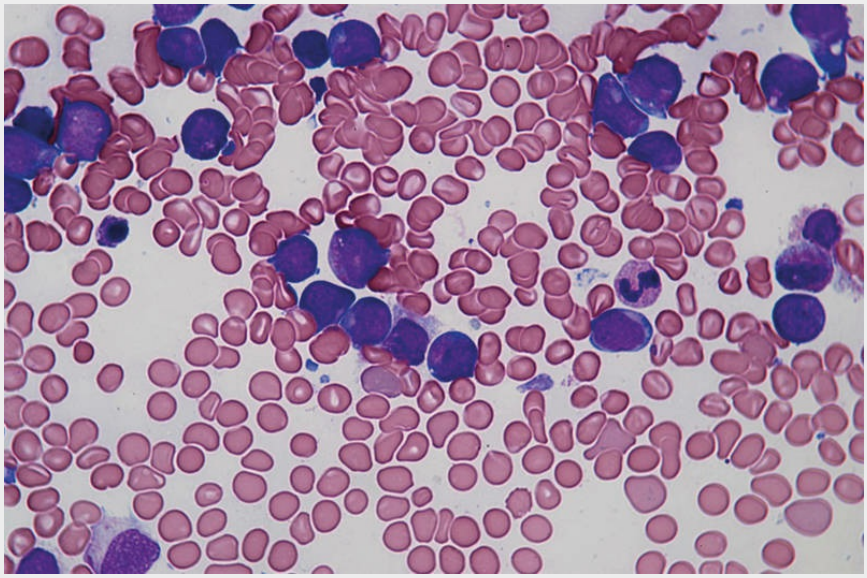
más probable?

a. Una hepatopatía crónica
b. Una inflamación crónica
c. Una inmunodeficiencia
d. Una proliferación monoclonal de linfocitos B
e. Ninguna de las anteriores

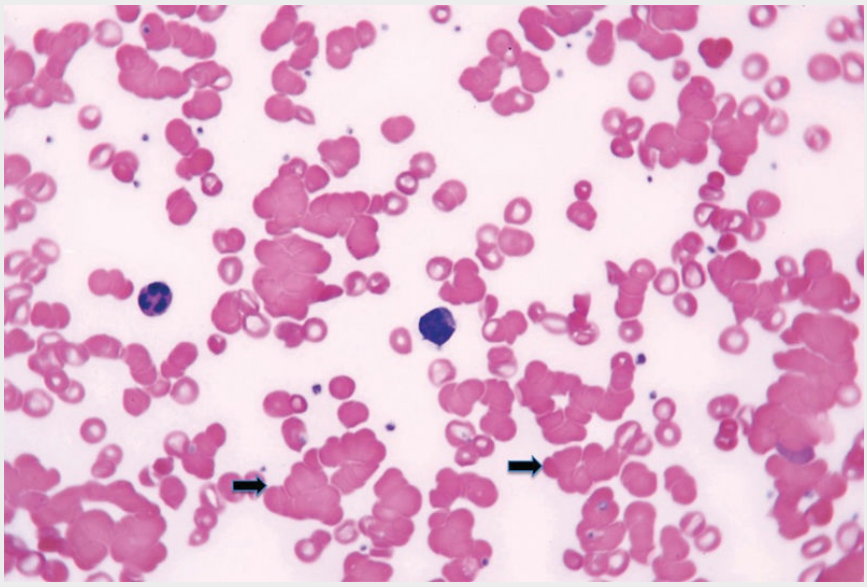


26. Paciente que acude a urgencias con epistaxis y gingivorragias, fiebre y palidez cutánea. En el frotis se observa la imagen adjunta. ¿Cuál es la principal posibilidad sindrómica?

a. Anemia megaloblástica
b. Aplasia medular
c. Anemia hemolítica
d. Leucemia aguda
e. Ninguna de las anteriores

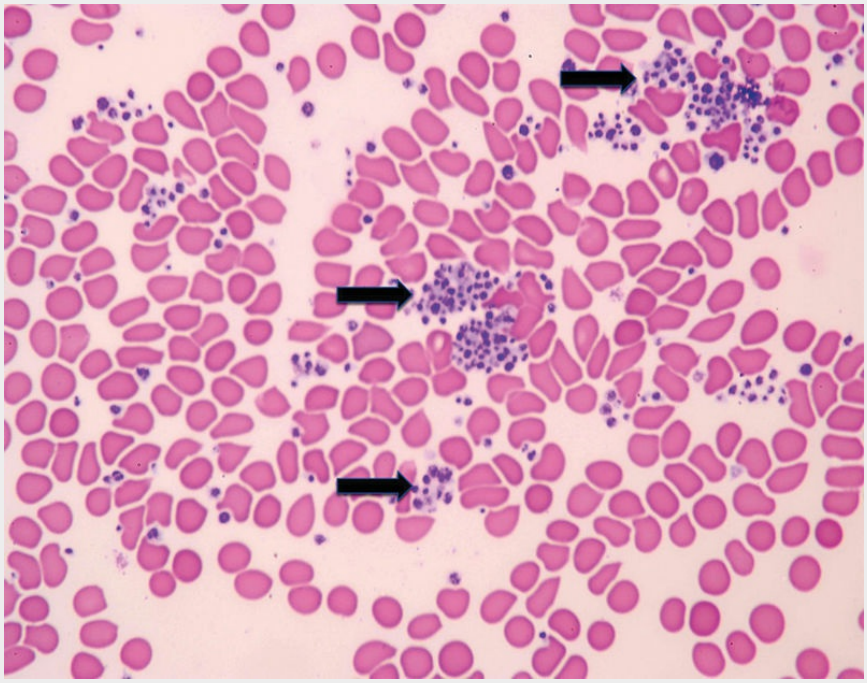


27. Paciente con fenómeno de Raynaud. En el frotis sanguíneo se observan las imágenes indicadas por flechas. ¿Qué examen complementario solicitaría?
    a. Haptoglobina
    b. LDH
    c. Crioglobulinas
    d. Urobilinógeno
    e. Aspirado de médula ósea

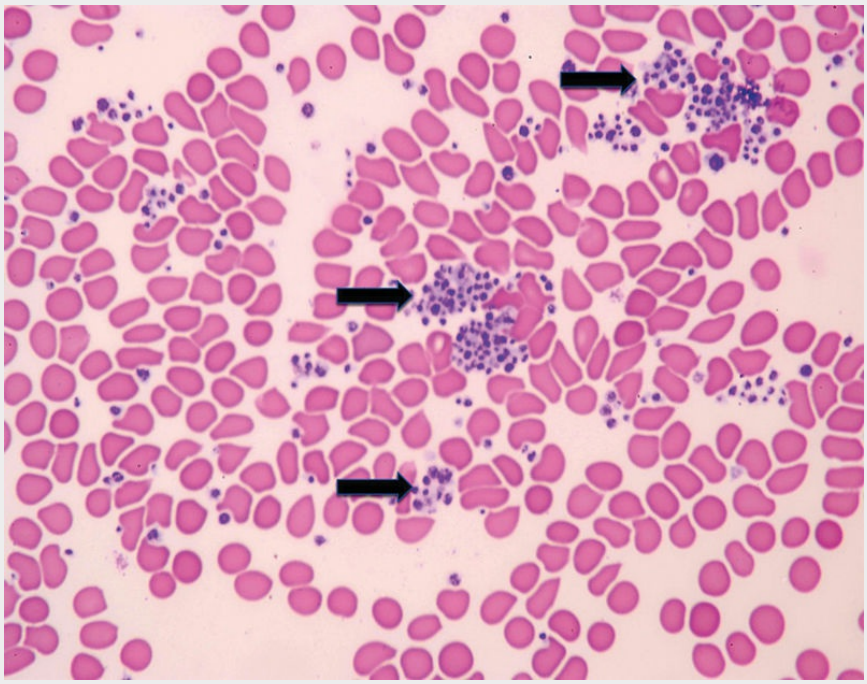


28. Paciente que acude a urgencias por cefalea. En el hemograma se detecta trombopenia y se realiza un frotis sanguíneo. ¿Cuál es la principal posibilidad sindrómica?
    a. Anemia megaloblástica
    b. Aplasia medular
    c. Anemia hemolítica

d. Leucemia aguda
e. Ninguna de las anteriores

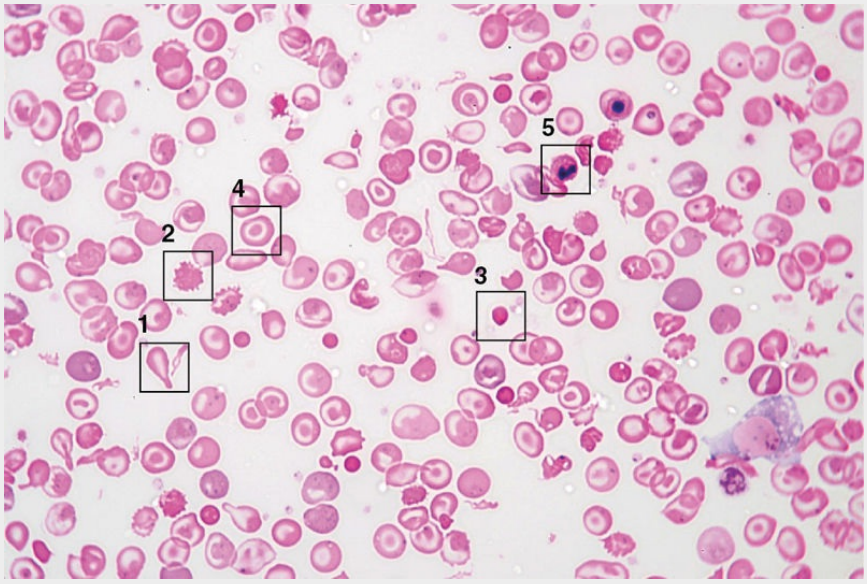


29. En el caso de la pregunta anterior, ¿cuál sería su primera actitud?
a. Medir niveles de vitamina B_{12} y ácido fólico
b. Realizar un aspirado medular
c. Medir reticulocitos
d. Medir trombopoyetina
e. Ninguna de las anteriores



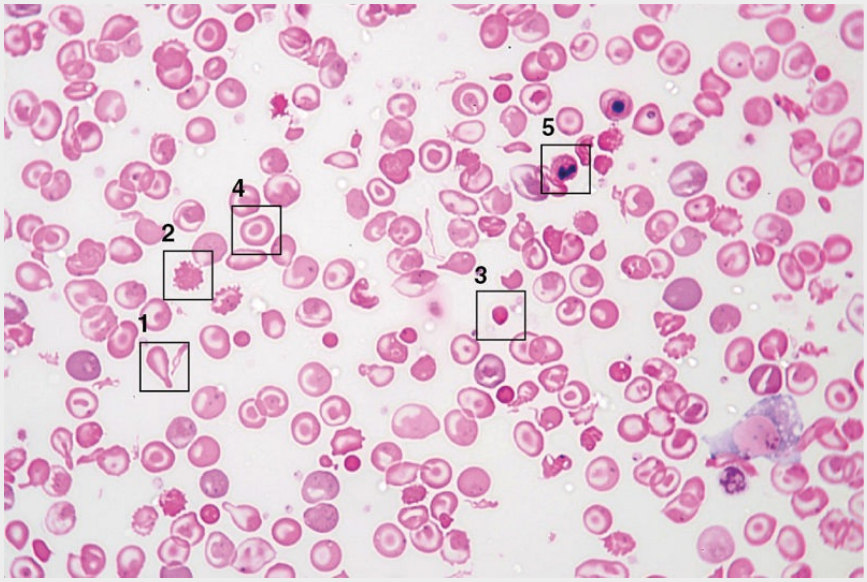
30. En el siguiente frotis sanguíneo existen múltiples alteraciones eritrocitarias. ¿Cuál es la que corresponde a un esquistocito?

a. 1
b. 2
c. 3
d. 4
e. 5

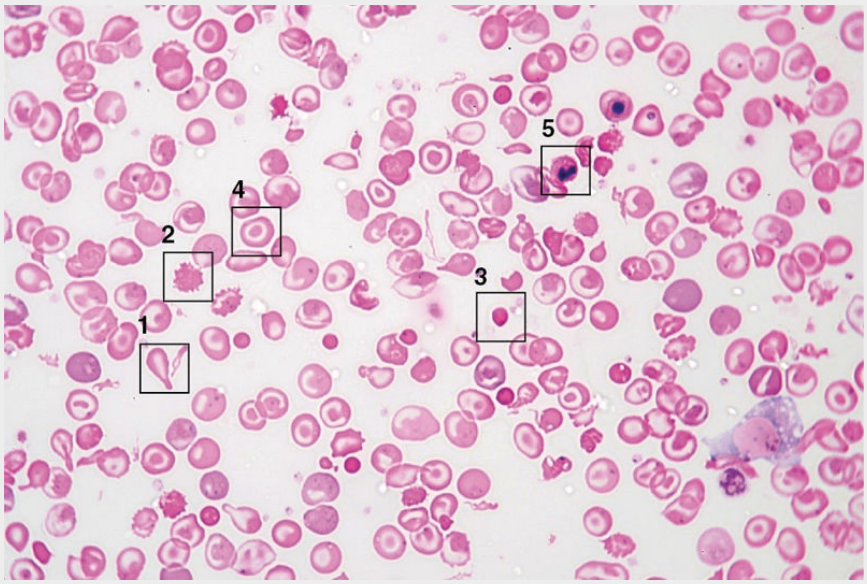


31. En el síndrome de Kasabach-Merrit esperaría encontrar alteraciones eritrocitarias del tipo:

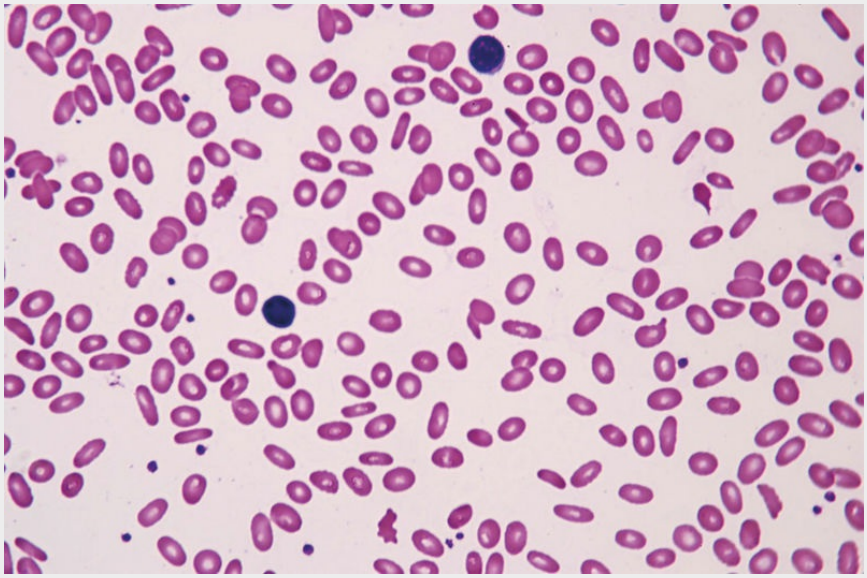
a. 1
b. 2
c. 3
d. 4
e. 5



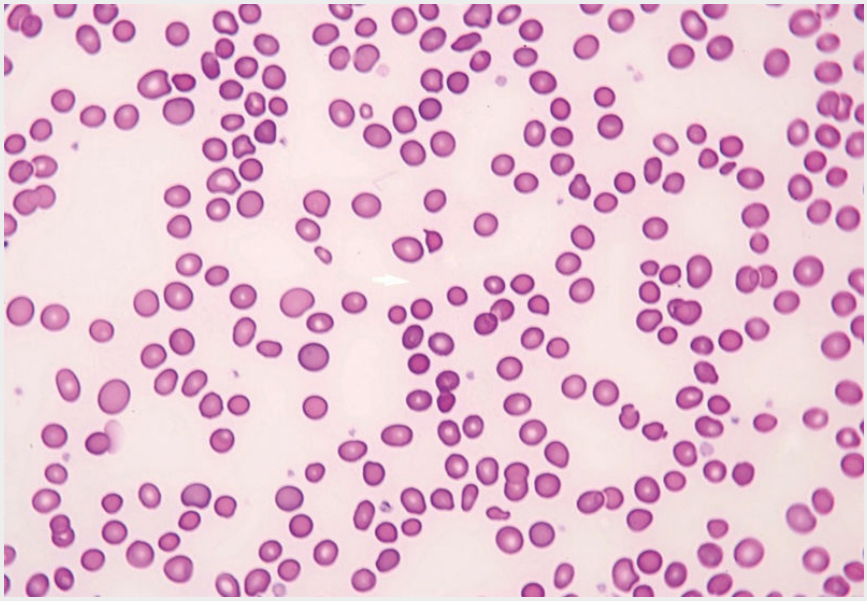
32. En un paciente con aumento de la hemoglobina S esperaría encontrar alteraciones eritrocitarias del tipo:
    a. 1
    b. 2
    c. 3
    d. 4
    e. 5



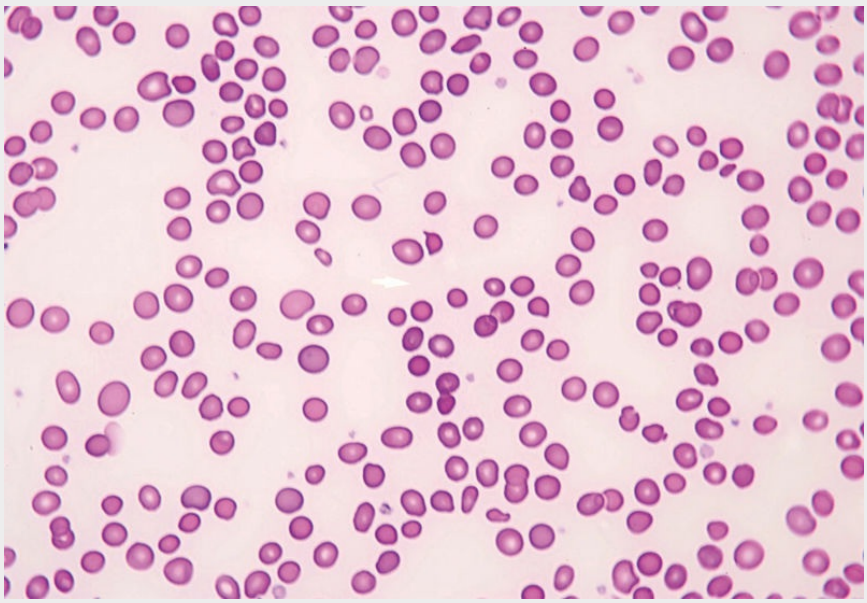
33. ¿Cómo denominaría a los eritrocitos del frotis mostrado?
    a. Acantocitos
    b. Estomatocitos
    c. Esquistocitos
    d. Eliptocitos
    e. Esferocitos



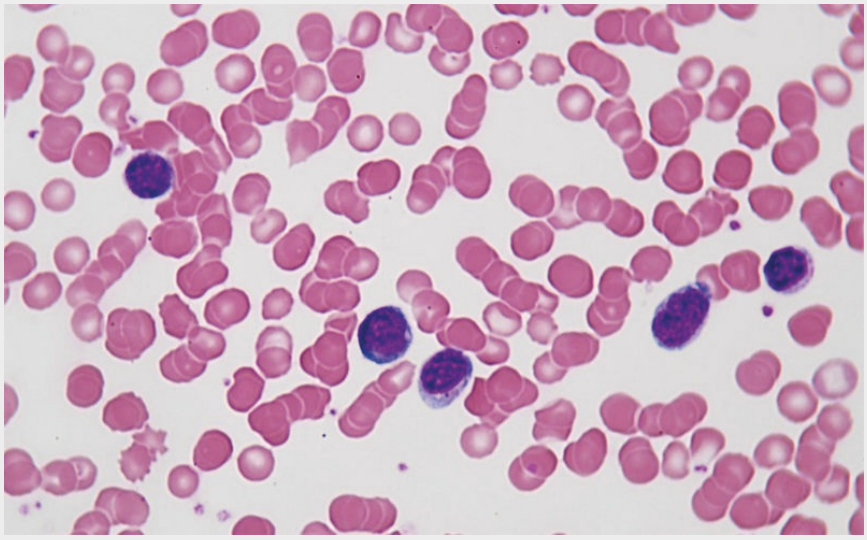
34. ¿Cómo denominaría a los eritrocitos del frotis mostrado?
    a. Acantocitos
    b. Estomatocitos
    c. Esquistocitos
    d. Eliptocitos
    e. Esferocitos



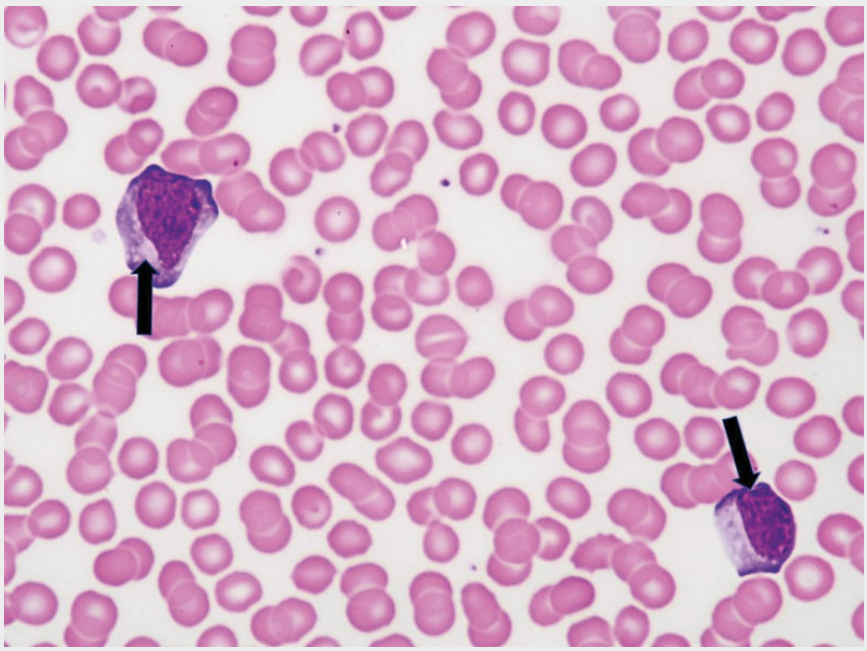
35. En el paciente cuyo frotis se muestra en la pregunta anterior, la prueba de Coombs directa es positiva. Su diagnóstico es:
    a. Enfermedad de Minkowski- Chauffard
    b. Enfermedad de Bassen-Kornzweig
    c. Enfermedad de Griscelli
    d. Anemia hemolítica autoinmune
    e. Enfermedad de Glanzmann



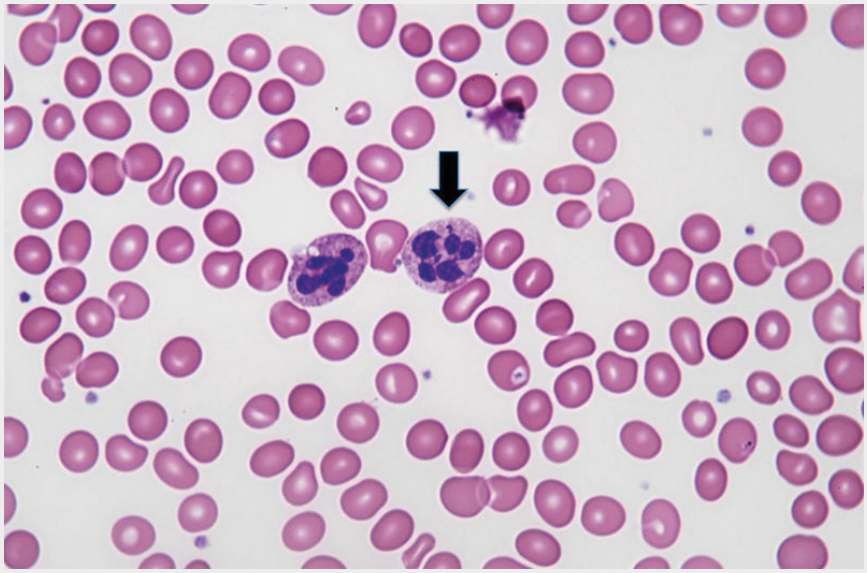
36. En un frotis observa esta imagen. El diagnóstico sindrómico es:
    a. Eosinofilia
    b. Neutrofilia
    c. Basofilia
    d. Linfocitosis
    e. Monocitosis



37. Paciente con fiebre, adenopatías laterocervicales y linfocitosis en el hemograma. En el frotis se observan las células indicadas mediante flechas. ¿Cuál es su primera posibilidad diagnóstica?
    a. Enfermedad de Niemann Pick
    b. Síndrome mononucleósico
    c. Leucemia aguda
    d. Leucemia crónica
    e. Linfoma

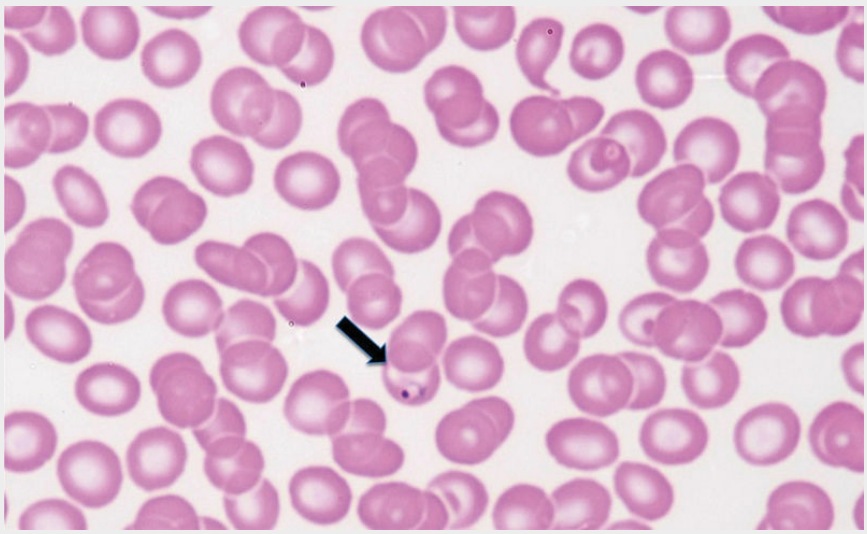


38. En un paciente gastrectomizado se observa en el frotis sanguíneo la imagen indicada. El diagnóstico sindrómico más probable es:
    a. Anemia megaloblástica
    b. Aplasia medular
    c. Anemia hemolítica
    d. Leucemia aguda
    e. Anemia ferropénica

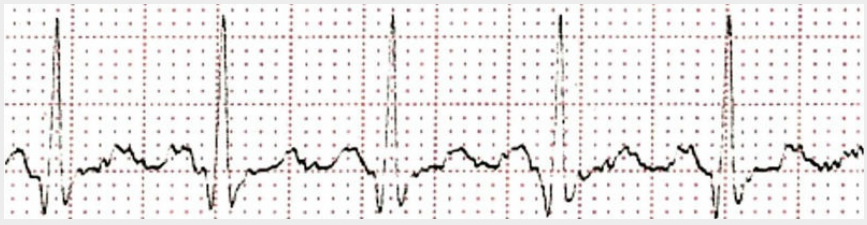


39. Paciente con fiebre. En el frotis se observa la imagen indicada. El diagnóstico sindrómico más probable es:
    a. Artefacto
    b. Infección bacteriana
    c. Infección viral
    d. Infección parasitaria

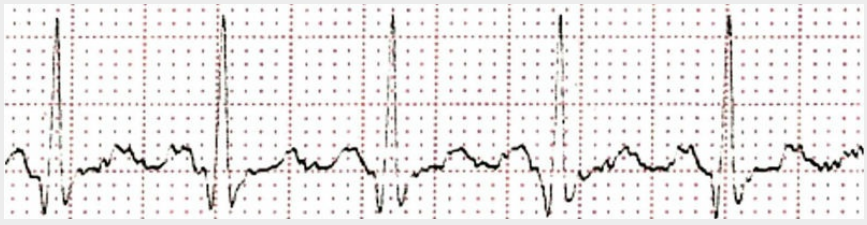
e. Neoplasia



40. ¿Cuál es la frecuencia ventricular media en este paciente?
    a. 450
    b. 300
    c. 150
    d. 120
    e. 75



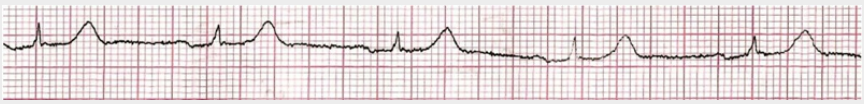
41. ¿Cómo definiría el ritmo cardíaco de este paciente?
    a. Normal
    b. Taquicardia sinusal
    c. Bradicardia sinusal
    d. Fibrilación auricular
    e. Fibrilación ventricular



42. En un paciente con hipertensión intracraneal se realiza un ECG que se

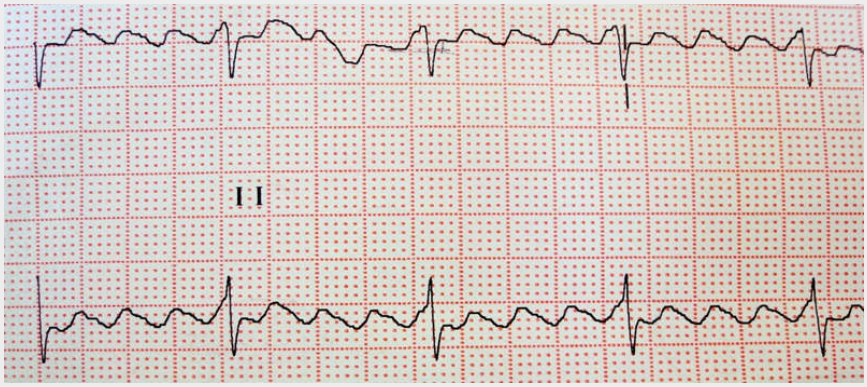
muestra en la imagen. ¿Cómo definiría el ritmo cardíaco de este paciente?

a. Normal
b. Taquicardia sinusal
c. Bradicardia sinusal
d. Fibrilación auricular
e. Fibrilación ventricular



43. ¿Cómo definiría el ritmo cardíaco de este paciente?

a. Fibrilación auricular
b. Fibrilación ventricular
c. Taquicardia sinusal
d. *Flutter* auricular
e. Taquicardia paroxística supraventricular



44. ¿Cómo definiría el ritmo cardíaco de este paciente?

a. Normal
b. Fibrilación auricular
c. Fibrilación ventricular
d. Taquicardia sinusal
e. Taquicardia paroxística supraventricular



45. ¿Cómo definiría el ritmo cardíaco de este paciente?

a. Normal
b. Taquicardia sinusal

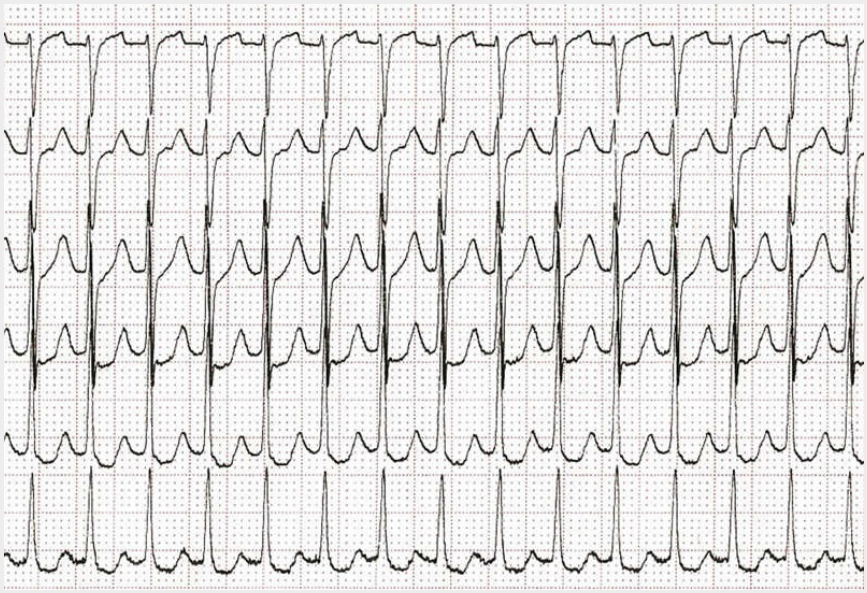
c. Bloqueo AV de primer grado
d. Taquicardia ventricular
e. Taquicardia paroxística supraventricular



46. ¿Cómo definiría el ritmo cardíaco de este paciente?
a. Normal
b. Taquicardia sinusal
c. Bloqueo AV de primer grado
d. Taquicardia ventricular
e. Taquicardia paroxística supraventricular



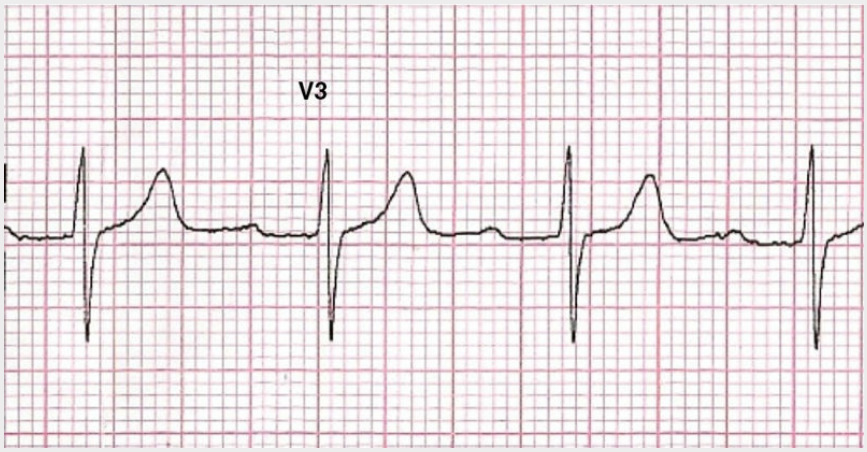
47. ¿Cómo definiría el ritmo cardíaco de este paciente?
a. Normal
b. Taquicardia sinusal
c. Bloqueo AV de primer grado
d. Taquicardia ventricular
e. Taquicardia paroxística supraventricular



48. ¿Cómo definiría el ritmo cardíaco de este paciente?
    a. Normal
    b. Bloqueo sinoauricular
    c. Bloqueo AV de primer grado
    d. Bloqueo AV de segundo grado
    e. Bloqueo AV de tercer grado

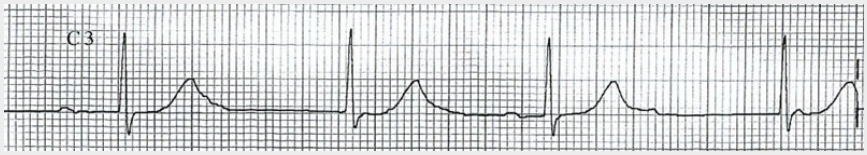


49. ¿Cómo definiría el ritmo cardíaco de este paciente?
    a. Normal
    b. Bloqueo sinoauricular
    c. Bloqueo AV de primer grado
    d. Bloqueo AV de segundo grado
    e. Bloqueo AV de tercer grado



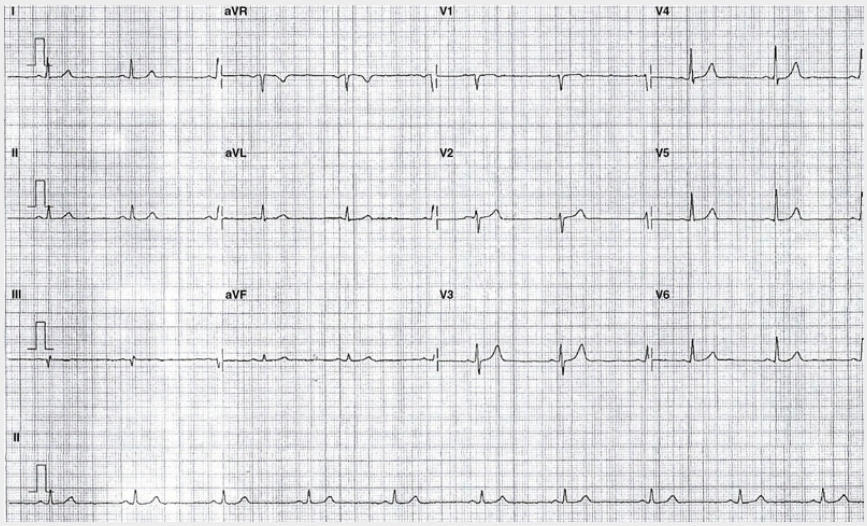
50. ¿Cómo definiría el ritmo cardíaco de este paciente?

a. Normal
b. Bloqueo sinoauricular
c. Bloqueo AV de primer grado
d. Bloqueo AV de segundo grado
e. Bloqueo AV de tercer grado

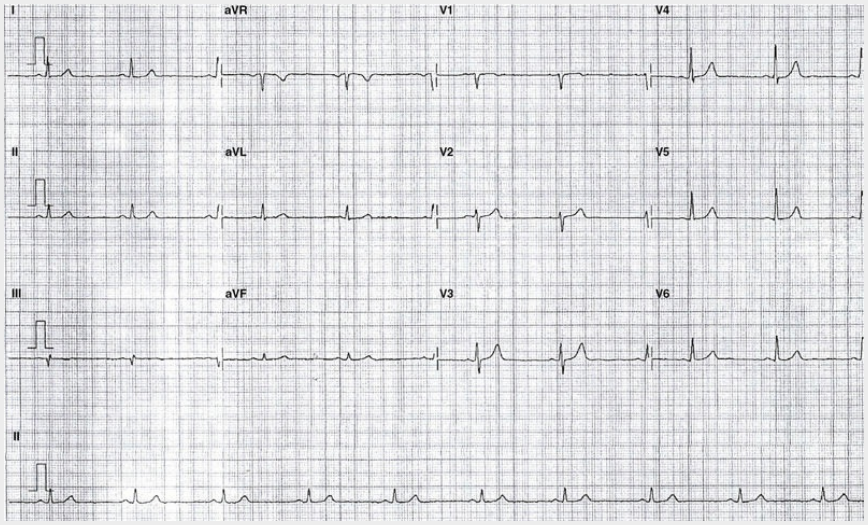


51. ¿Cómo definiría el ritmo cardíaco de este paciente?

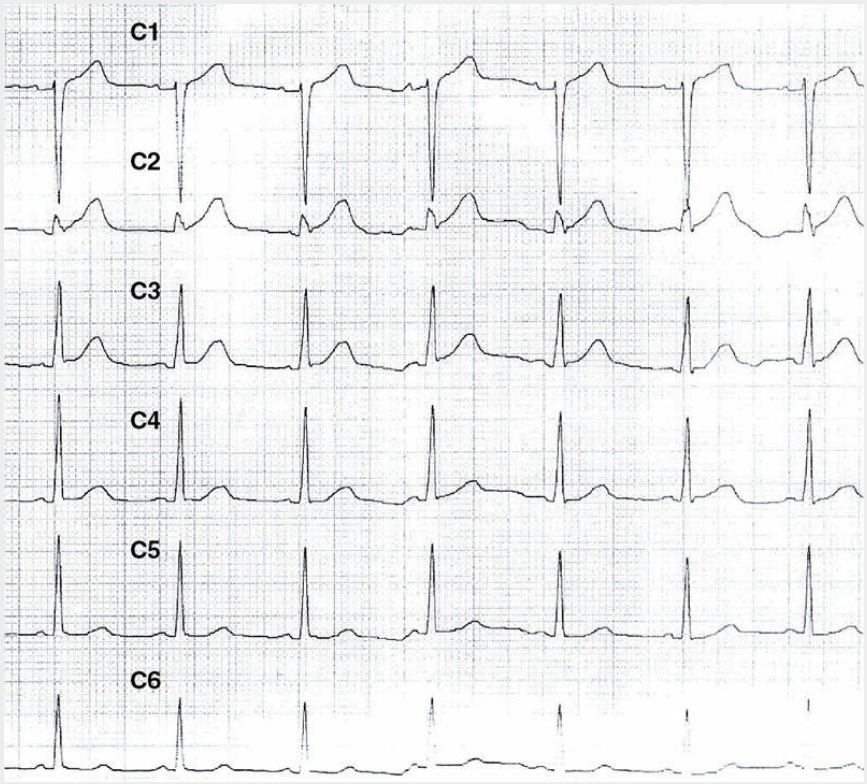
a. Normal
b. Bloqueo sinoauricular
c. Bloqueo AV de primer grado
d. Bloqueo AV de segundo grado
e. Bloqueo AV de tercer grado



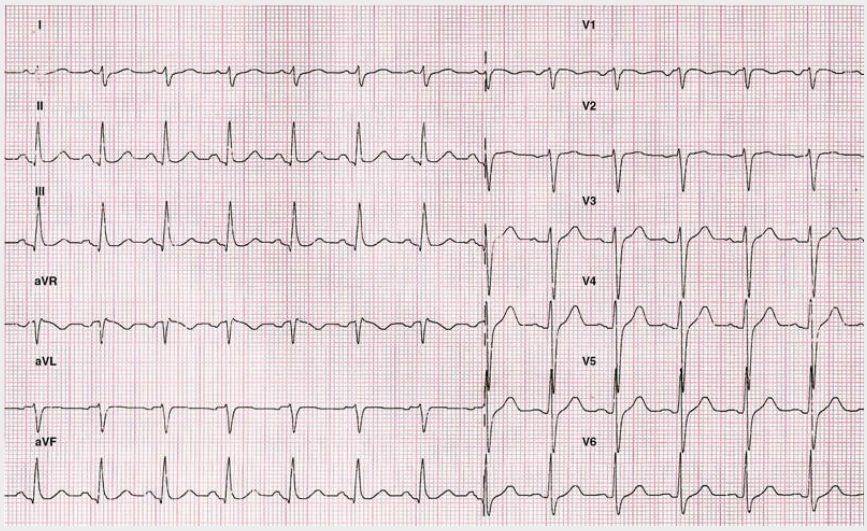
52. El eje cardíaco del ECG en la imagen anterior está:
    a. Entre 0 y +90°
    b. Entre 0 y –90°
    c. Entre 90 y 120°
    d. Entre –90 y –120°
    e. No es posible calcularlo



53. ¿Cuál cree que es principal posibilidad sindrómica en un paciente con este ECG?
    a. Estenosis mitral
    b. Hipertensión arterial sistémica
    c. Enfisema
    d. Infarto agudo de miocardio
    e. Es un ECG normal



54. ¿Cuál cree que es principal posibilidad sindrómica en un paciente con este ECG?
    a. Estenosis mitral
    b. Hipertensión arterial sistémica
    c. Enfisema
    d. Infarto agudo de miocardio
    e. Es un ECG normal

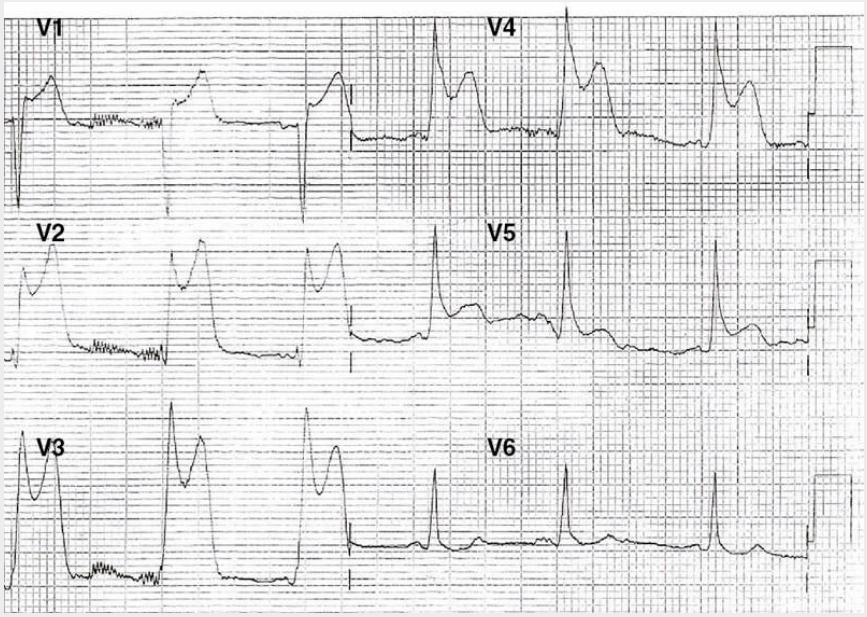


55. Paciente con antecedentes de taquicardia. Se realiza un ECG que se muestra. ¿Cuál es su interpretación?
    a. Presenta un QT alargado

b. Es normal
c. Presenta un bloqueo de rama
d. Presenta un síndrome de preexcitación
e. Ninguno de los anteriores

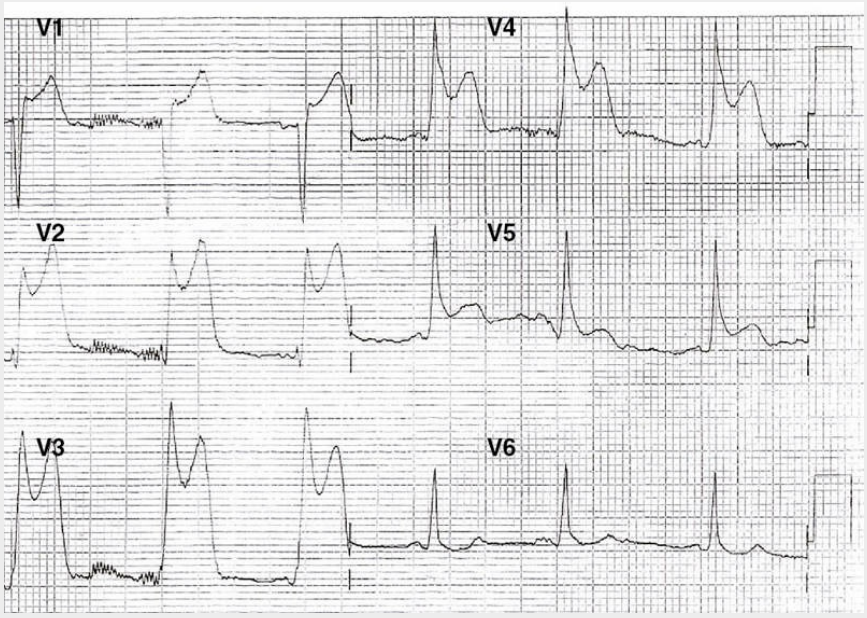


56. Varón con hipercolesterolemia, fumador que presenta dolor torácico de 30 min de duración acompañado de sudación, palidez e hipotensión. Se realiza un ECG que se muestra. ¿Cuál es su opinión?
    a. Es normal
    b. Tiene datos sugerentes de embolismo pulmonar
    c. Tiene datos de pericarditis aguda
    d. Sugiere un crecimiento ventricular
    e. Sugiere un infarto agudo de miocardio

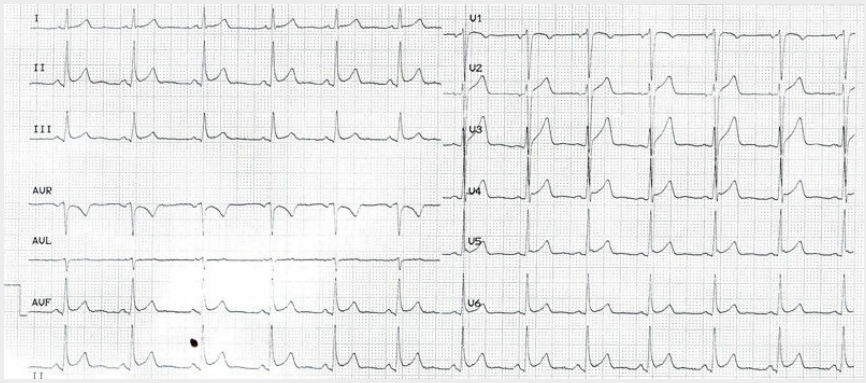


57. En el paciente de la pregunta anterior:
    a. Existe una alteración metabólica
    b. Probablemente exista una condensación pulmonar

c. La auscultación cardíaca demostrará disminución de los tonos cardíacos
d. La afectación afecta a la cara anterior del miocardio
e. Ninguna de las anteriores



58. Mujer de 35 años, con lupus eritematoso sistémico que presenta dolor centrotorácico opresivo. Se realiza un ECG que se muestra. ¿Cuál es la principal posibilidad?
    a. Es normal
    b. Tiene datos sugerentes de embolismo pulmonar
    c. Tiene datos de pericarditis aguda
    d. Sugiere un crecimiento ventricular
    e. Sugiere un infarto agudo de miocardio

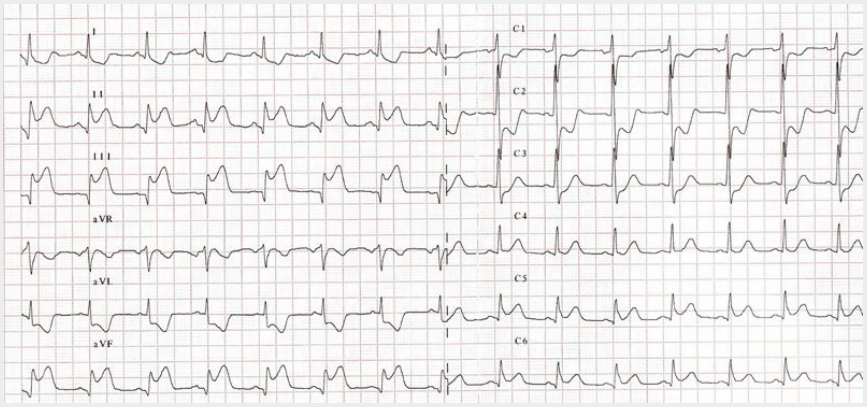


59. Mujer de 80 años, con neoplasia de mama, encamada que refiere dolor torácico súbito. Se muestra una parte del ECG. ¿Cuál es su interpretación?
    a. Es normal

b. Tiene datos sugerentes de embolismo pulmonar
c. Tiene datos de pericarditis aguda
d. Sugiere un crecimiento ventricular
e. Sugiere un infarto agudo de miocardio



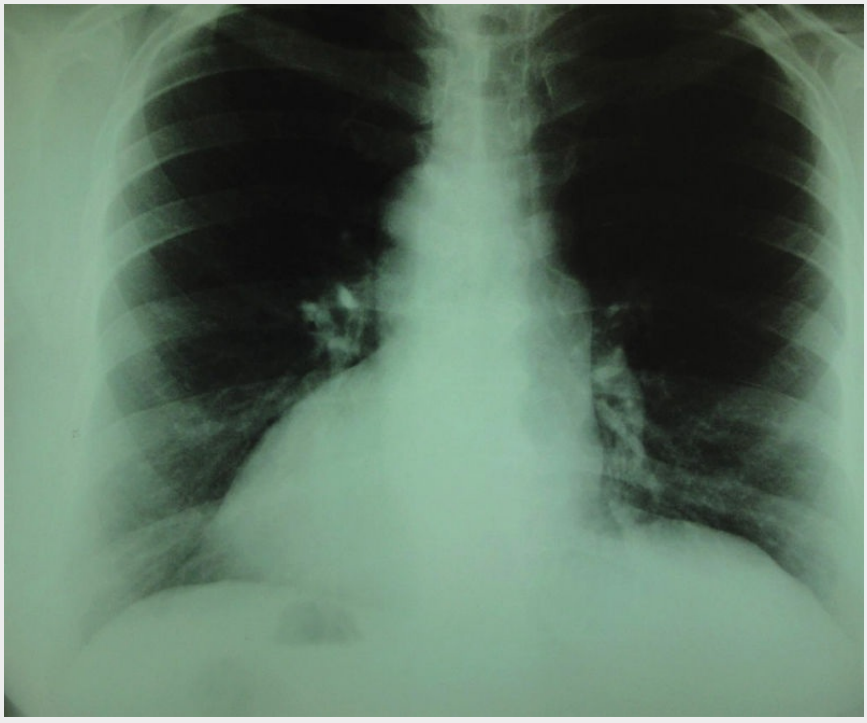
60. Paciente diabético de años de evolución con pérdida de conciencia. No refiere dolor torácico. En el momento de su llegada a urgencias se realiza un ECG que se muestra. ¿Cuál es su interpretación?
    a. Es normal
    b. Tiene datos sugerentes de embolismo pulmonar
    c. Tiene datos de pericarditis aguda
    d. Sugiere un crecimiento ventricular
    e. Sugiere un infarto agudo de miocardio



61. Paciente con tos y expectoración purulenta de varios meses. Se aporta radiografía de tórax. ¿Cuál es la orientación sindrómica?
    a. Atelectasia
    b. Condensación
    c. Enfisema
    d. Nódulo pulmonar solitario
    e. Enfermedad intersticial

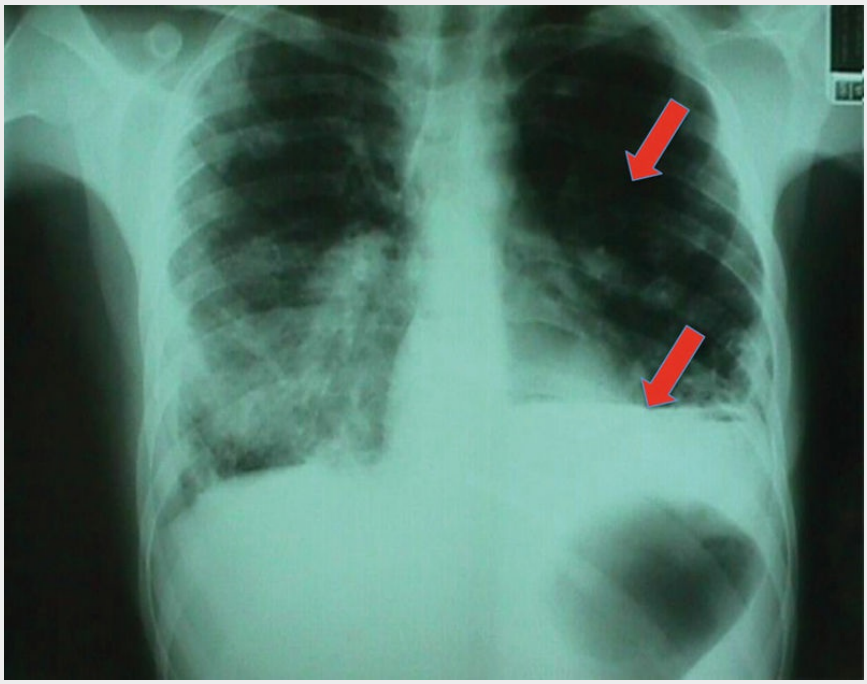


62. Paciente asintomático en el que se realiza una radiografía de tórax. Los datos sugieren:
    a. Crecimiento auricular izquierdo
    b. Crecimiento auricular derecho
    c. Crecimiento ventricular izquierdo
    d. Crecimiento ventricular derecho
    e. Ninguna de las anteriores



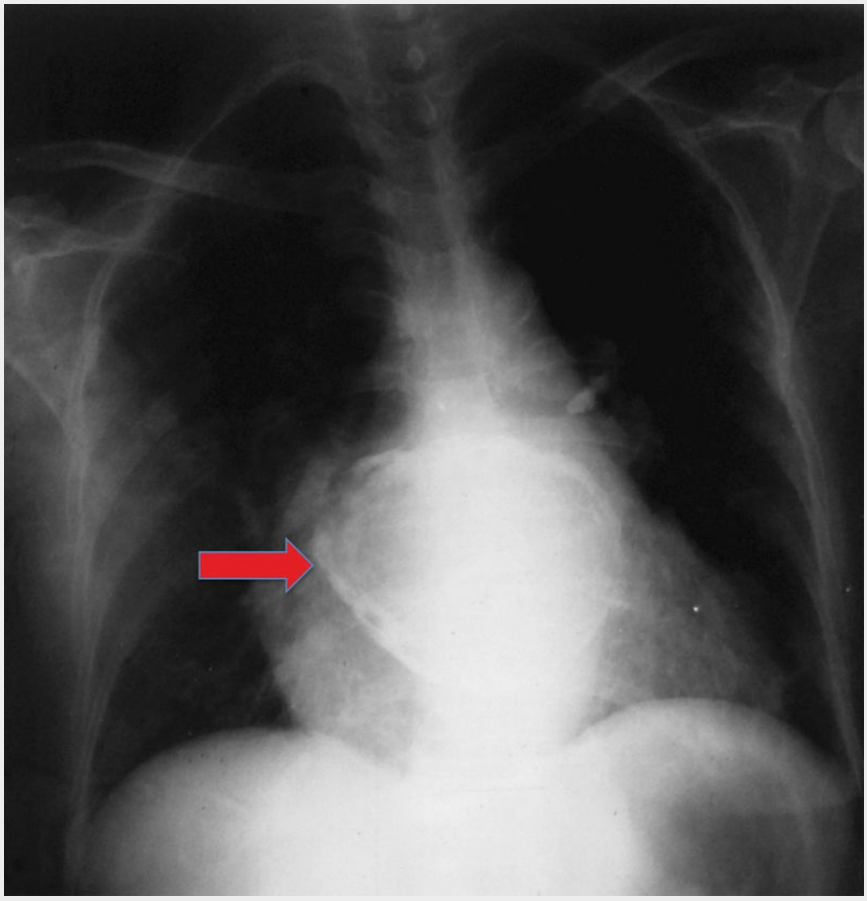
63. En un paciente grave se realiza una radiografía de tórax en la que se observan los datos señalados. ¿Cuál es la orientación sindrómica?

a. Atelectasia
b. Derrame pleural libre
c. Elevación diafragmática
d. Hidroneumotórax
e. Paquipleuritis

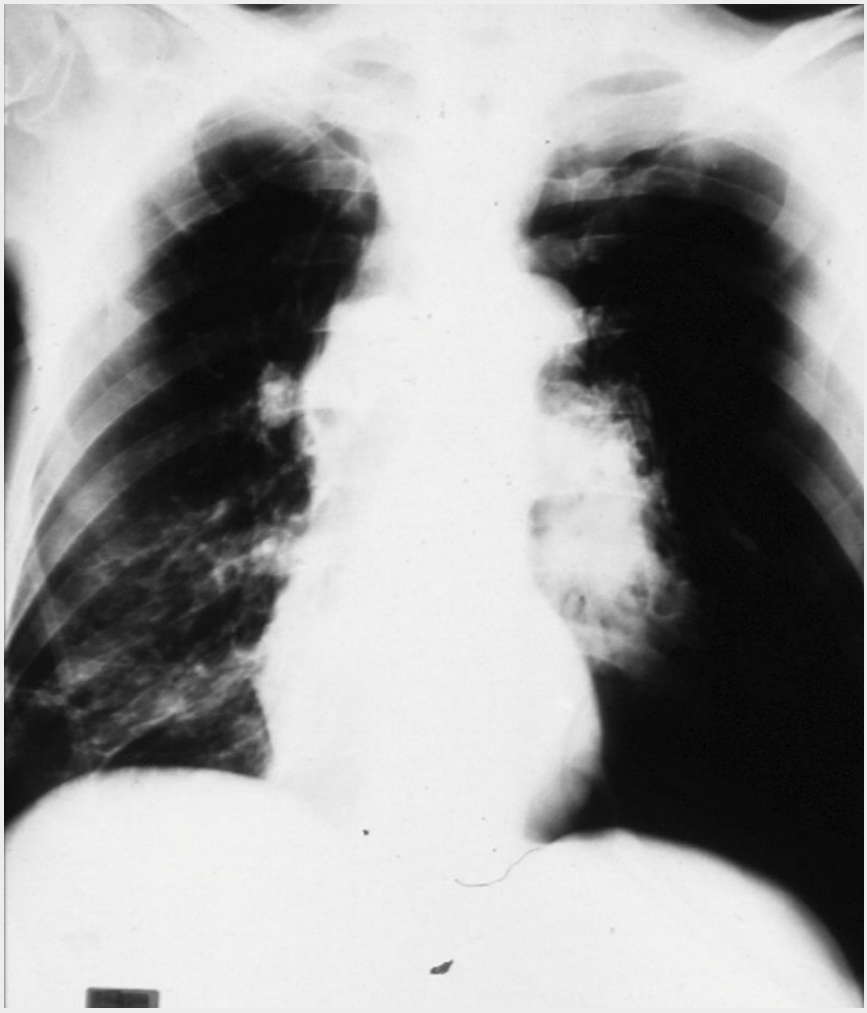


64. ¿Cuál es la estructura anatómica señalada con una flecha?

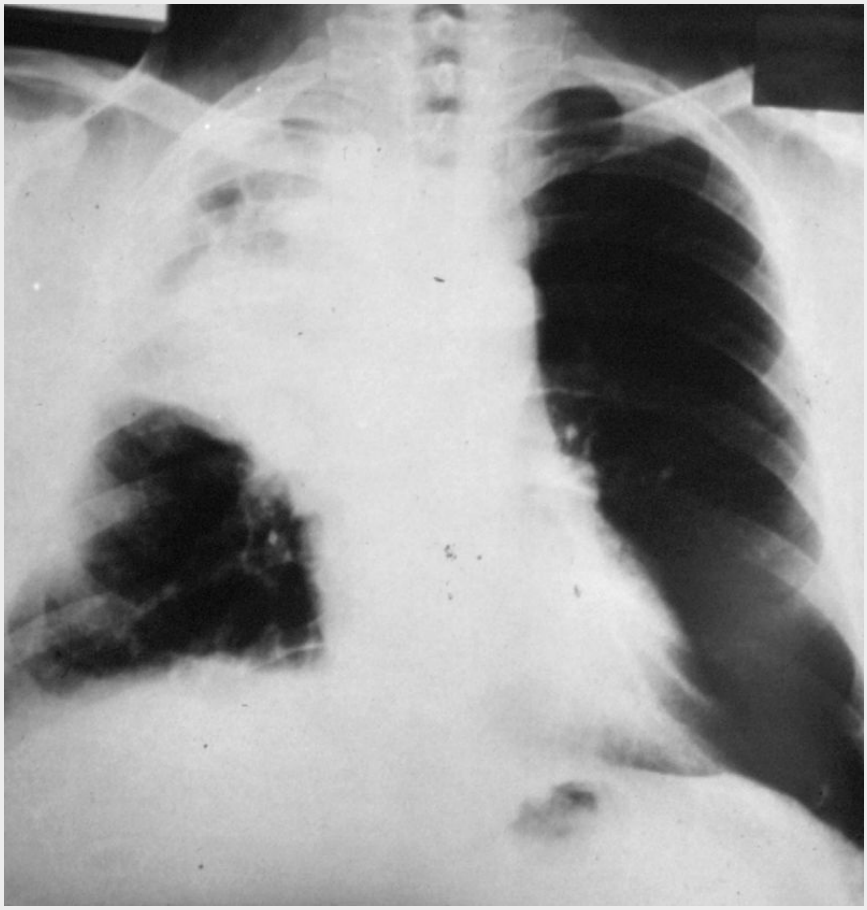
a. Tiroides
b. Aorta
c. Vena cava superior
d. Aurícula izquierda
e. Aurícula derecha



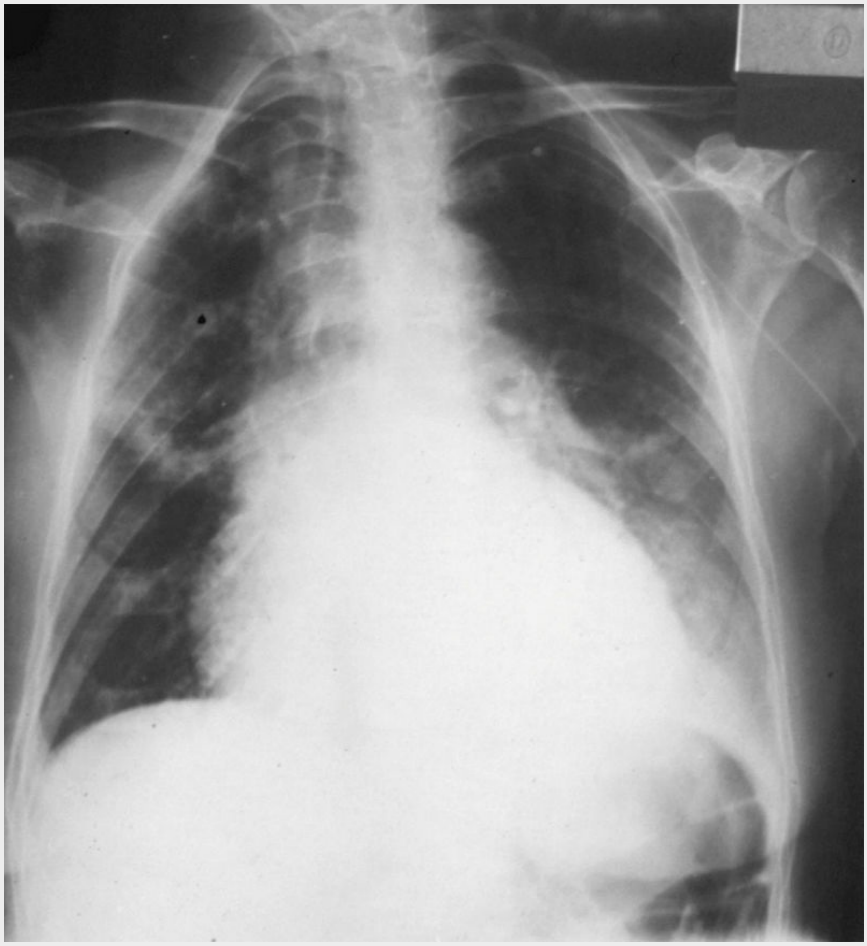
65. Paciente que presenta dolor de inicio súbito en hemitórax izquierdo. Se realiza la radiografía mostrada en la figura. ¿Cuál es su orientación sindrómica?
    a. Derrame pleural
    b. Paquipleuritis
    c. Neumotórax
    d. Infarto agudo de miocardio
    e. Neumonía



66. En un paciente con disnea progresiva se observa la imagen de la radiografía de tórax. Probablemente corresponda a:
    a. Atelectasia
    b. Condensación
    c. Enfisema
    d. Nódulo pulmonar solitario
    e. Enfermedad intersticial

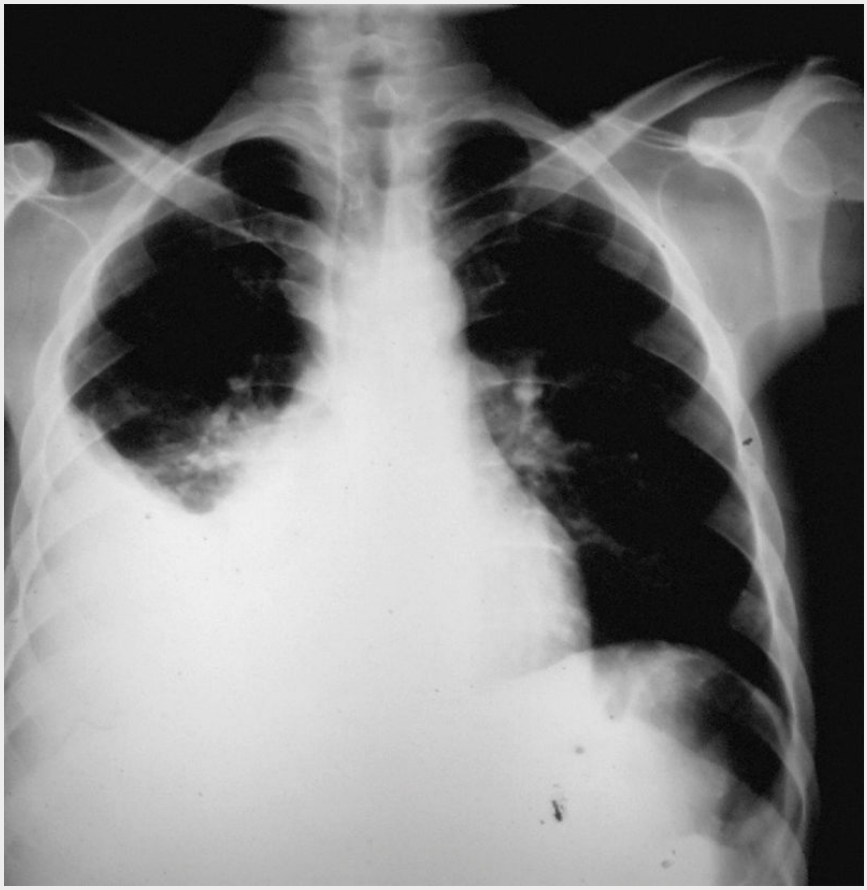


67. En un paciente con disnea progresiva se observa la imagen de la radiografía de tórax. Probablemente corresponda a:
    a. Atelectasia
    b. Condensación
    c. Enfisema
    d. Insuficiencia cardíaca congestiva
    e. Enfermedad intersticial



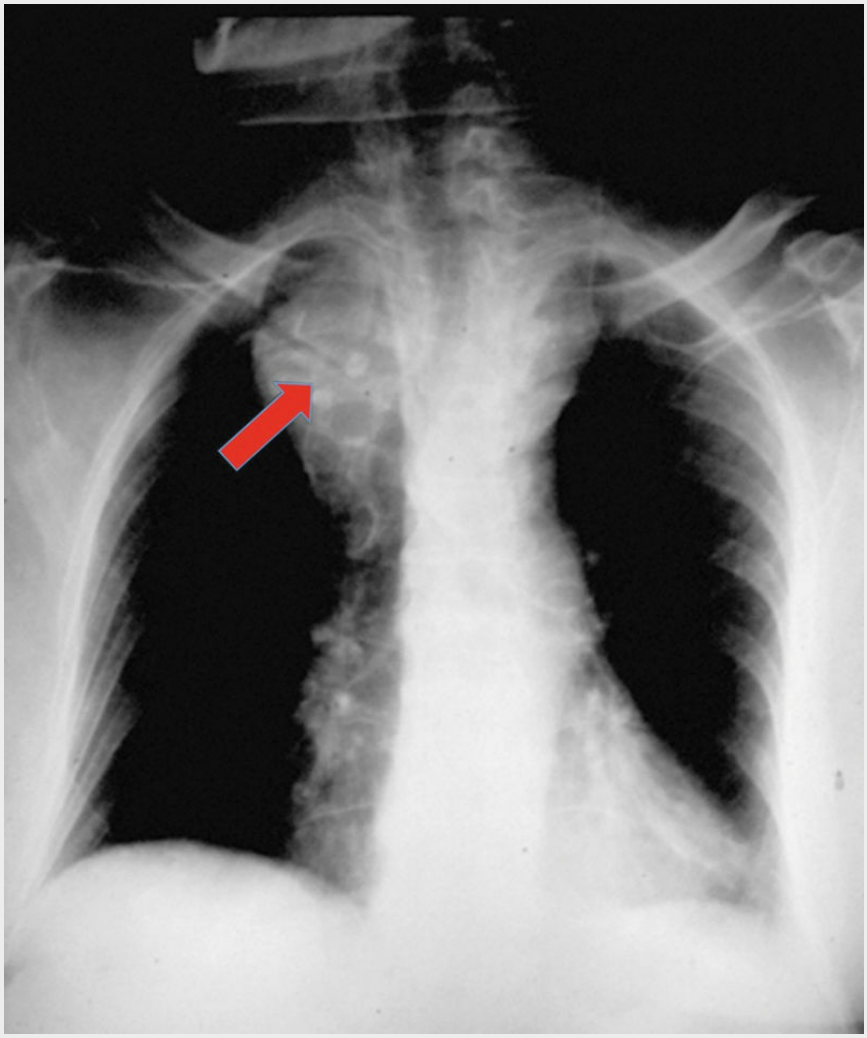
68. ¿Cómo describiría la lesión observable en la radiografía de tórax?

a. Signo extrapleural
b. Derrame pleural libre
c. Derrame subpulmonar
d. Derrame encapsulado
e. Suelta de globos



69. ¿Cuál es la estructura anatómica señalada con una flecha?

a. Mediastino superior
b. Aorta
c. Vena cava superior
d. Tráquea
e. Aurícula derecha

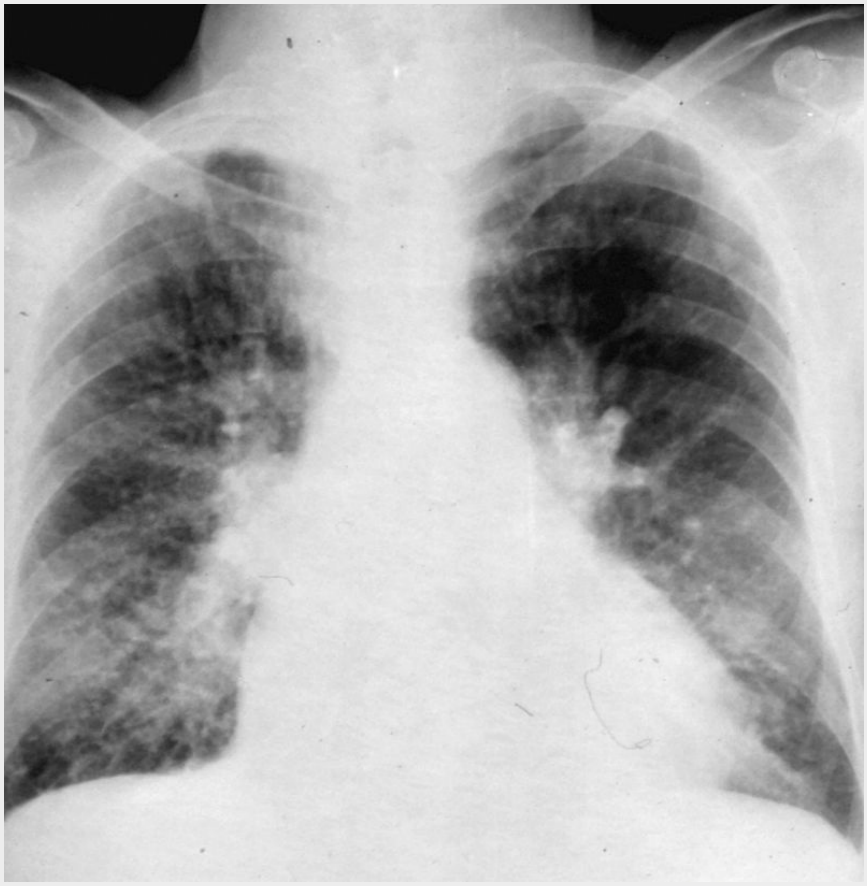


70. ¿Cómo describiría la lesión observable en la radiografía de tórax?

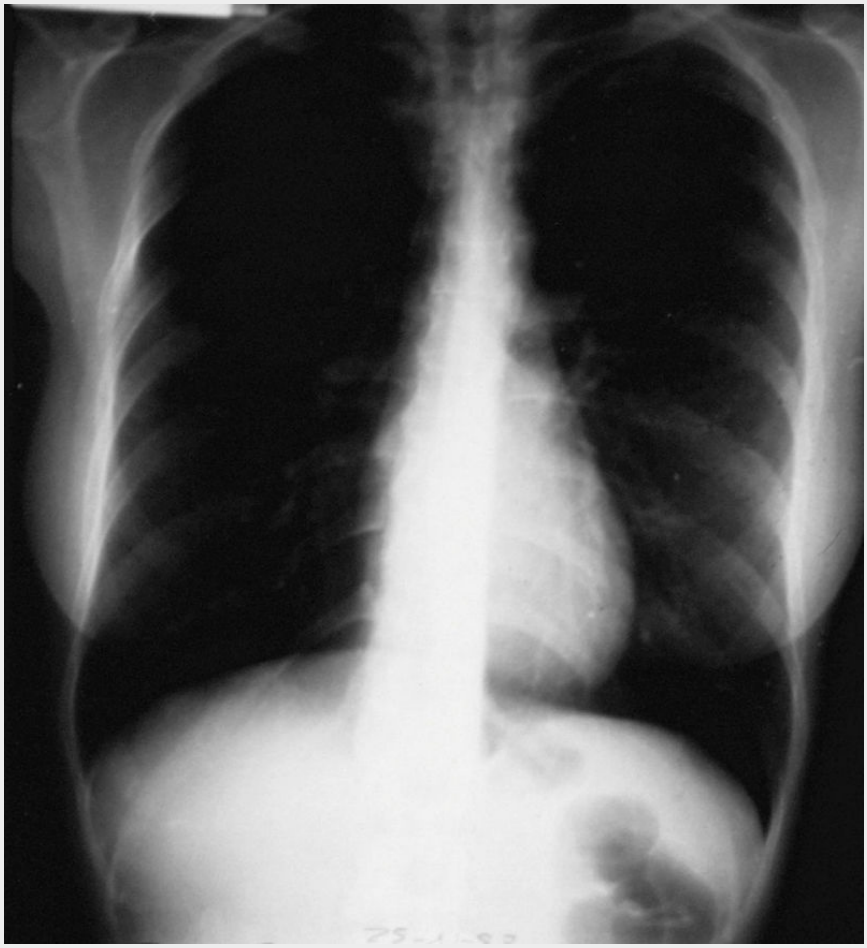
a. Masa pulmonar
b. Derrame pleural libre
c. Nódulo pulmonar solitario
d. Derrame encapsulado
e. Suelta de globos



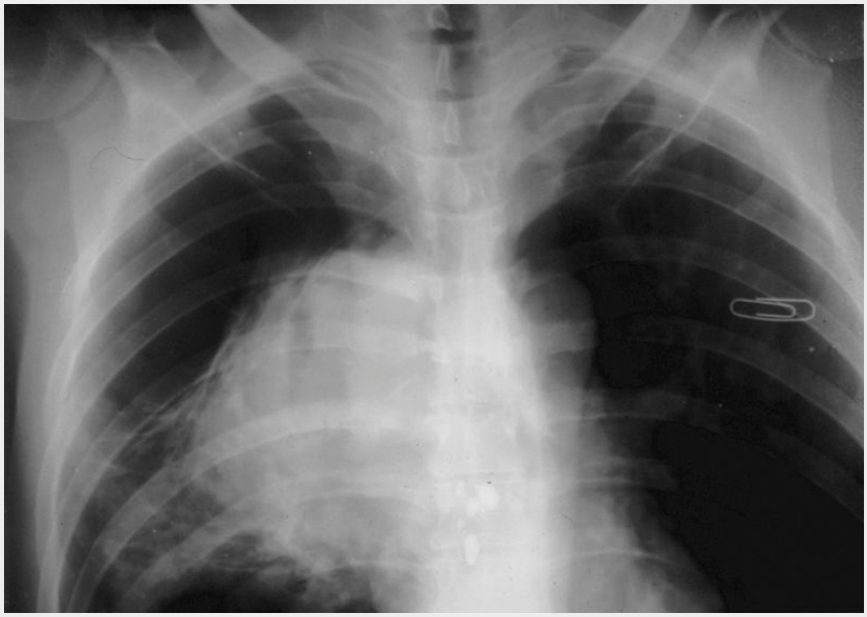
71. En un paciente con disnea progresiva se observa la imagen de la radiografía de tórax. Probablemente corresponda a:
    a. Atelectasia
    b. Condensación
    c. Enfisema
    d. Nódulo pulmonar solitario
    e. Enfermedad intersticial



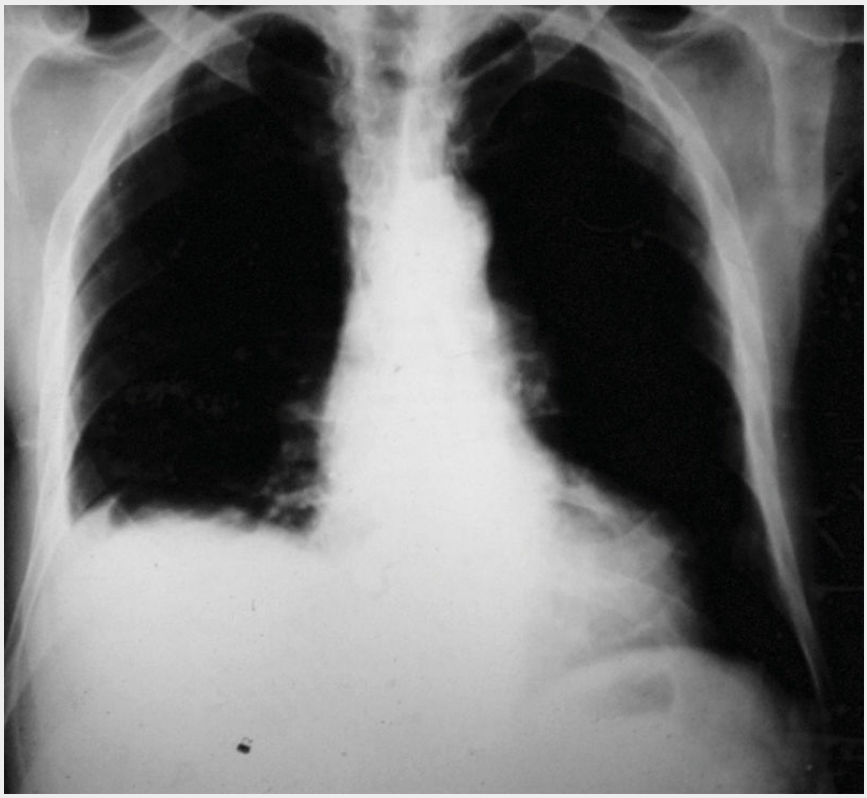
72. En un paciente con disnea progresiva se observa la imagen de la radiografía de tórax. Probablemente corresponda a:
    a. Atelectasia
    b. Condensación
    c. Enfisema
    d. Nódulo pulmonar solitario
    e. Enfermedad intersticial



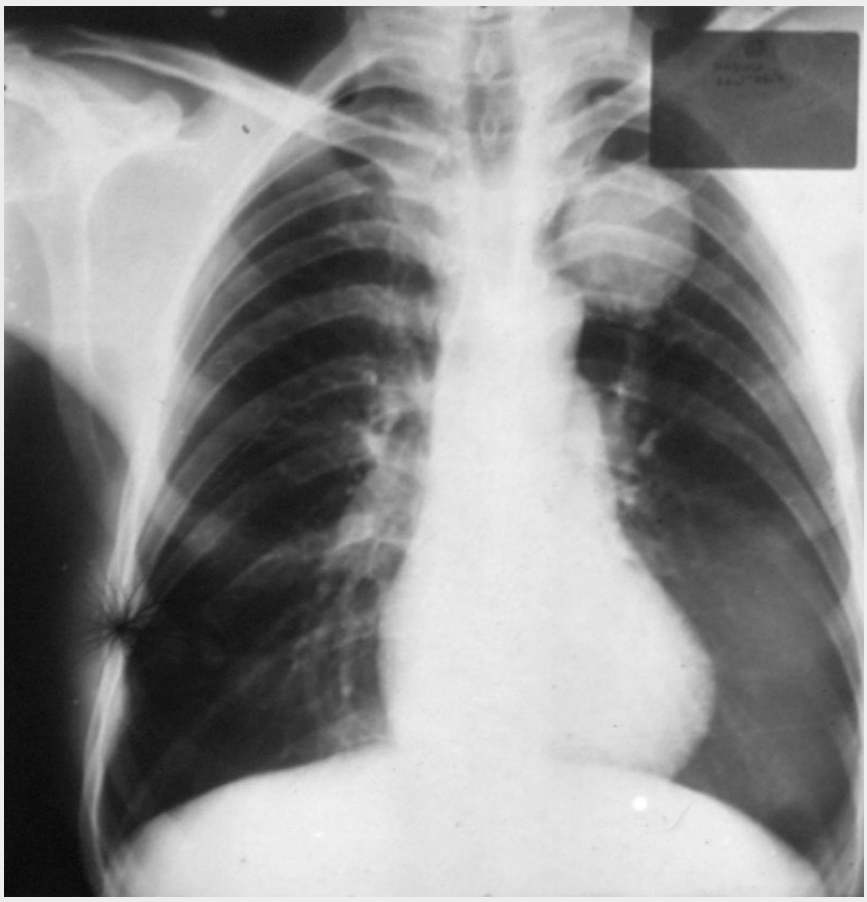
73. ¿Cómo describiría la lesión observable en la radiografía de tórax?
    a. Masa pulmonar
    b. Derrame pleural libre
    c. Nódulo pulmonar solitario
    d. Derrame encapsulado
    e. Suelta de globos



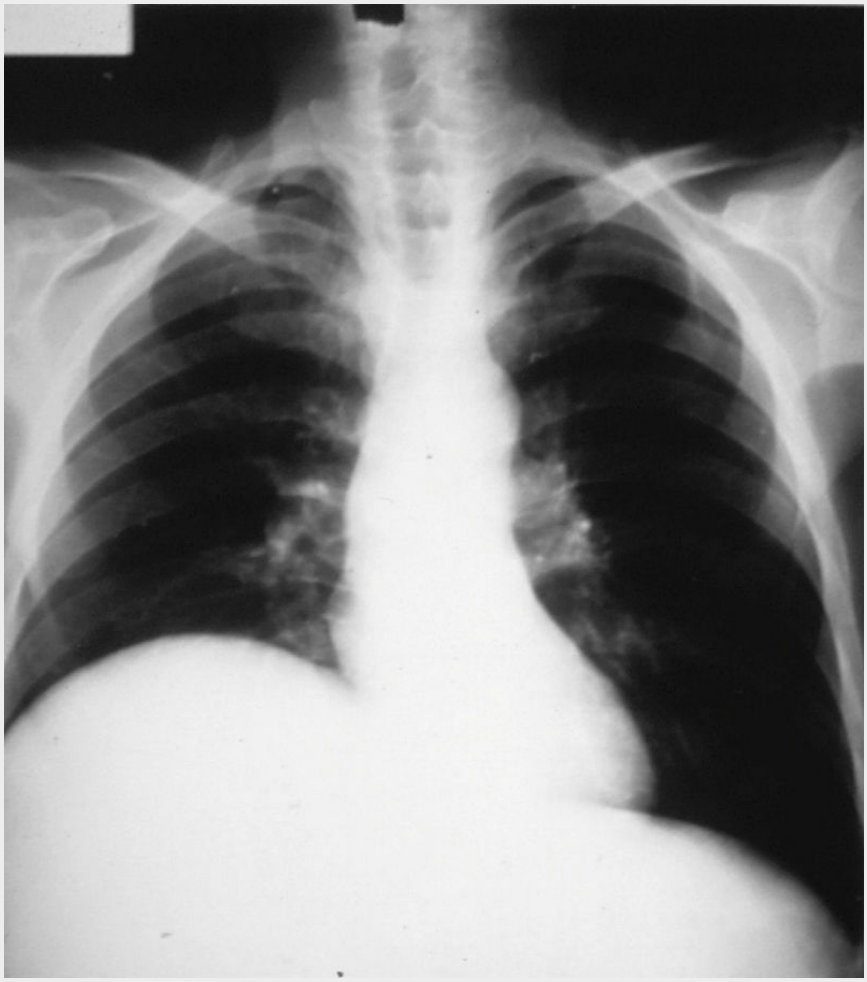
74. El paciente en el que se ha realizado la radiografía siguiente presenta una «elevación del hemidiafragma derecho». ¿Cuál de los mecanismos siguientes le parece más probable?
    a. Atelectasia
    b. Parálisis del nervio frénico
    c. Derrame subpulmonar
    d. Absceso subfrénico
    e. Ninguno de los anteriores



75. ¿Cómo describiría la lesión observable en la radiografía de tórax?
    a. Masa pulmonar
    b. Derrame pleural libre
    c. Nódulo pulmonar solitario
    d. Derrame encapsulado
    e. Suelta de globos

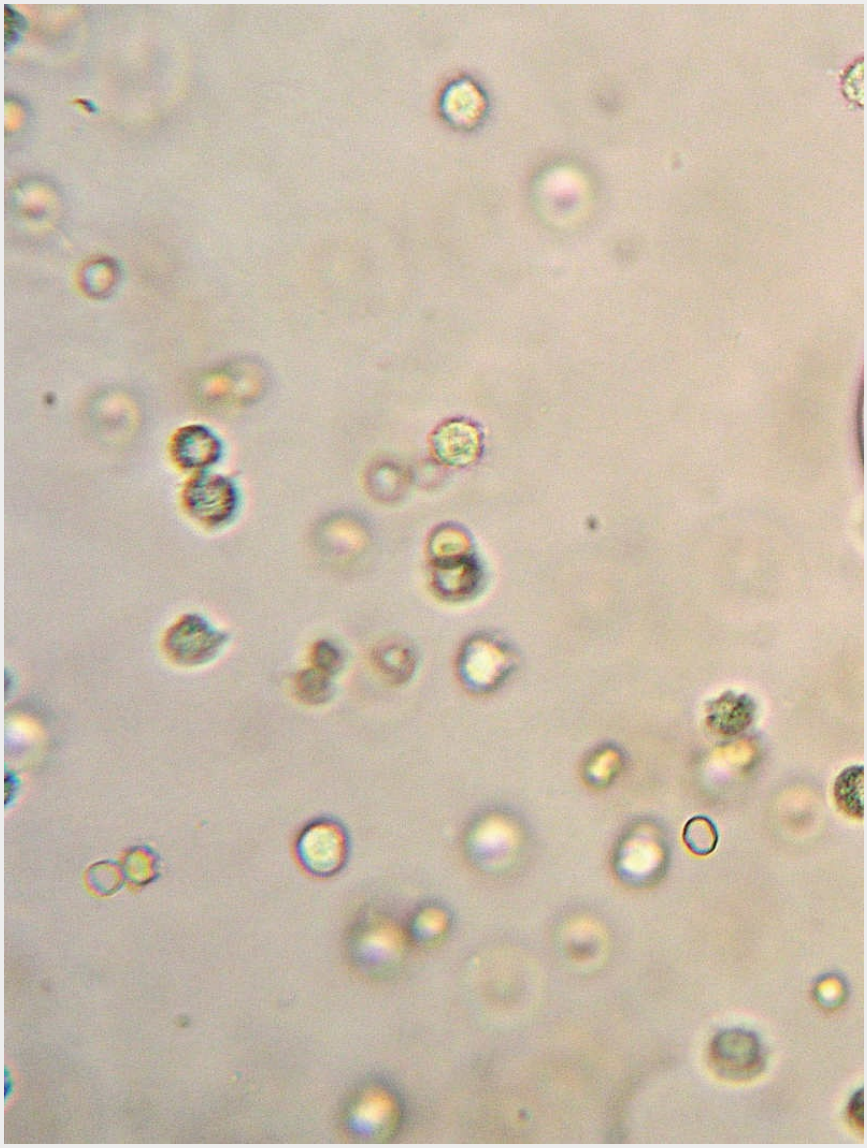


76. El paciente en el que se ha realizado la radiografía siguiente presenta una «elevación del hemidiafragma derecho». ¿Cuál de los mecanismos siguientes le parece más probable?
    a. Atelectasia
    b. Parálisis del nervio frénico
    c. Derrame subpulmonar
    d. Absceso subfrénico
    e. Ninguno de los anteriores



77. En un sedimento de orina se observan estas imágenes. Corresponden a:

a. Eritrocitos
b. Leucocitos
c. Microorganismos
d. Cristales
e. Cilindros

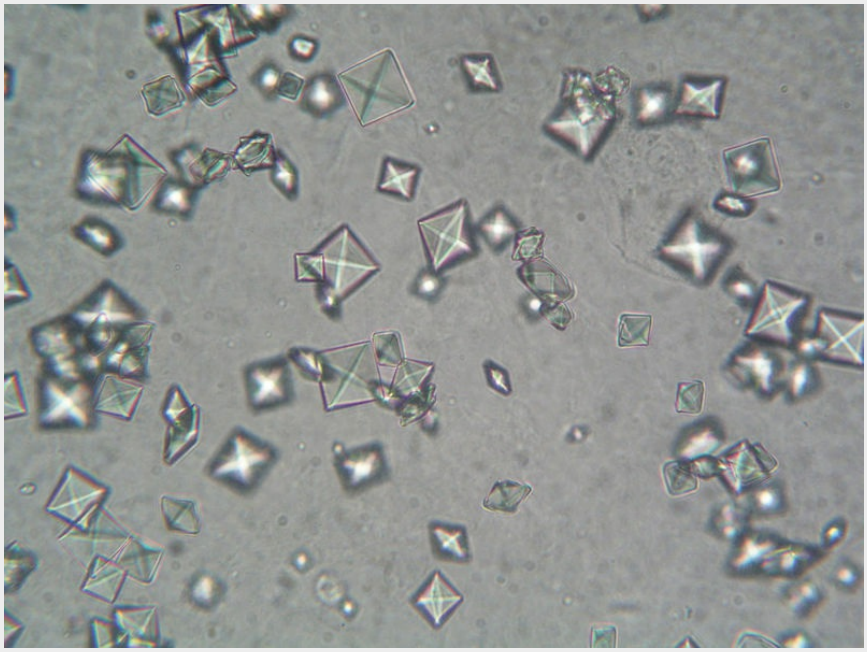


78. En un sedimento de orina se observan estas imágenes. Corresponden a:

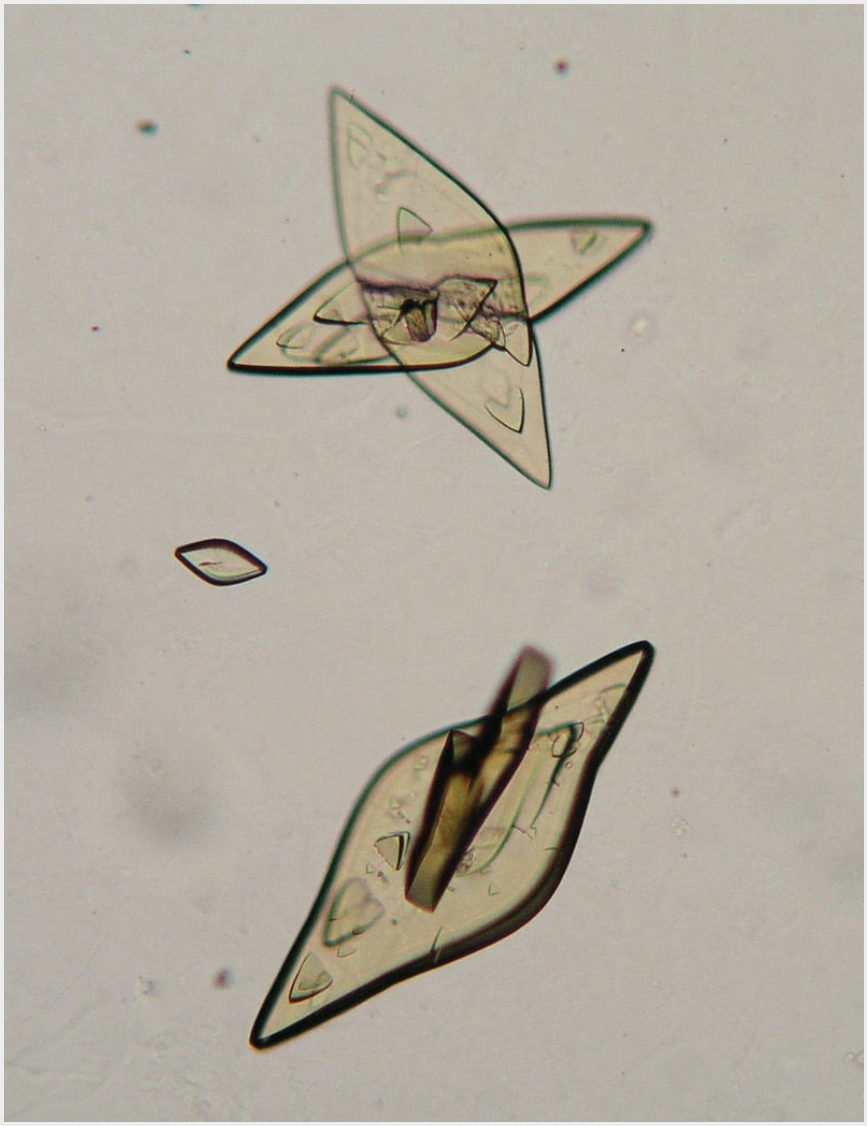
a. Eritrocitos
b. Leucocitos
c. Microorganismos
d. Cristales
e. Cilindros



79. En un sedimento de orina se observan estas imágenes. De las siguientes posibilidades sindrómicas, ¿cuál le parece la más probable?
    a. El paciente tiene una parasitosis
    b. El paciente tiene una infección bacteriana crónica
    c. El paciente tiene una hiperuricosuria
    d. El paciente tiene un síndrome de malabsorción intestinal
    e. El paciente tiene una glomerulonefritis



80. En un sedimento de orina se observan estas imágenes. De las siguientes posibilidades sindrómicas, ¿cuál le parece la más probable?
    a. El paciente tiene una parasitosis
    b. El paciente tiene una infección bacteriana crónica
    c. El paciente tiene una hiperuricosuria
    d. El paciente tiene un síndrome de malabsorción intestinal
    e. El paciente tiene una glomerulonefritis



Respuestas

1. Correcta: *b*. Por convención, los tapones de los diferentes tubos empleados en la extracción de muestras sanguíneas son de diversos colores. El tubo A (tapón rojo) no tiene anticoagulante y se emplea de forma habitual en la medida de magnitudes bioquímicas. El tubo B (azul celeste) lleva citrato 1:9 y se emplea en los estudios de coagulación. El tubo C (tapón malva) lleva EDTA como anticoagulante y se emplea para la realización del hemograma y VSG. El tubo D (tapón verde) lleva heparina de litio como anticoagulante y se emplea para la obtención de plasma.
2. Correcta: *c*. Véase respuesta a pregunta 1.
3. Correcta: *a*. El orden habitual de extracción debe ser: *a)* bioquímica; *b)* coagulación, y *c)* hemograma con el objetivo de evitar contaminar las muestras sucesivas.
4. Correcta: *c*. El dispositivo A es una jeringa y aguja que pueden ser utilizadas en extracción de pequeños volúmenes de sangre. El dispositivo B es una jeringa y aguja de pequeño volumen, habitualmente empleadas en la administración de heparina subcutánea. El dispositivo C es un extractor con sistema de vacío *(holder)* que es útil para la extracción de volúmenes de sangre mayores. El dispositivo D es una «palomilla» empleada en casos de venas de difícil acceso (neonatos, pacientes sometidos a múltiples extracciones).
5. Correcta: *e*. El tubo A muestra un suero normal; el tubo B, una muestra en la que se ha producido un coágulo; el tubo C, un tubo hemolizado; el tubo D, un suero lipémico, y el tubo E, un suero ictérico.
6. Correcta: *c*. Al producirse la hemólisis se libera el contenido de los eritrocitos al suero, aumentando de forma espuria la concentración de potasio y de LDH.
7. Correcta: *d*. Las soluciones de elección para la limpieza de la piel antes de la extracción de sangre son los alcoholes. La povidona yodada puede elevar de forma espuria los niveles de potasio, fosfato y ácido úrico.
8. Correcta: *c*. En algunas determinaciones bioquímicas es esencial la rapidez en el envío al laboratorio y las condiciones de transporte. Así, para la determinación de gastrina es preciso enviar la muestra refrigerada mientras que para la medida de crioglobulinas es preciso mantener la sangre a temperatura corporal.
9. Correcta: *d*. Las muestras extraídas para la realización de una gasometría arterial deben anticoagularse y transportarse de forma rápida al laboratorio. El mejor anticoagulante son bajas

concentraciones de heparina de litio, ya que el citrato tiende a aumentar el pH mientras que el oxalato y el EDTA lo disminuyen.

10. Correcta: *c*. Los dispositivos de la imagen A se emplean en la recogida de orina para la determinación del sistemático y sedimento. En la imagen B se muestra el material preciso para la realización de un sistemático de orina. En la imagen C se muestra un frasco para la recogida de orina de 24 h. La imagen D corresponde a un frasco de urinocultivo.
11. Correcta: *e*. La imagen mostrada corresponde a la presencia de acropaquias (v. cap. 21).
12. Correcta: *c*. La presencia de acropaquias puede ser congénita —sin significado patológico— o adquirido, principalmente en problemas intrapulmonares crónicos (abscesos, tumores, tuberculosis) y más rara vez en otros problemas (cardiopatías congénitas, cirrosis, etc.).
13. Correcta: *b*. La exploración del cuello indica claramente la presencia de ingurgitación yugular.
14. Correcta: *d*. En presencia de una ingurgitación yugular y específicamente en un paciente con fiebre y uso de drogas por vía parenteral, la ecocardiografía permitirá evaluar las válvulas cardíacas del lado derecho.
15. Correcta: *b*. El principal dato observable es la irritación conjuntival bilateral, correspondiente a una conjuntivitis. No existen exoftalmos ni afectación aparente de la motilidad facial. La afectación del trigémino no muestra datos alterados en la inspección.
16. Correcta: *e*. Se trata de una adenopatía inflamatoria, con eliminación espontánea de pus.
17. Correcta: *d*. Corresponde a un paciente con bocio nodular, sin datos de hipertiroidismo.
18. Correcta: *e*. La presencia de ascitis y circulación en cabeza de medusa sugieren una hipertensión portal (en este caso concreto por cirrosis hepática).
19. Correcta: *e*. Se trata de un linfedema congénito (enfermedad de Milroy). En ninguna de las otras posibilidades podría desarrollarse un edema de tal magnitud.
20. Correcta: *b*. El paciente presenta una ictericia conjuntival, por lo que la principal alteración analítica observable en este contexto es una hiperbilirrubinemia.
21. Correcta: *e*. La presencia de arañas vasculares y ginecomastia sugieren un aumento de estrógenos.
22. Correcta: *e*. La presencia de arañas vasculares y ginecomastia sugieren un aumento de estrógenos.
23. Correcta: *b*. El dato más destacado es el aumento policlonal de la fracción de gammaglobulinas, que sugiere una inflamación crónica. En este caso se trataba de una artritis reumatoide.
24. Correcta: *c*. El dato más destacado es la disminución de la fracción γ,

lo que indica una disminución de la síntesis o un aumento de pérdidas de inmunoglobulinas. En este caso correspondía a una inmunodeficiencia variable común.

25. Correcta: *a*. La imagen es característica de un puente β-γ, muy sugerente de hepatopatía crónica.
26. Correcta: *d*. El dato más característico es la presencia de blastos. Las manifestaciones clínicas derivan de la infiltración de la médula ósea: anemia, trombopenia y leucopenia.
27. Correcta: *c*. Las imágenes corresponden a agregados de eritrocitos. Teniendo en cuenta la clínica (síndrome de Raynaud), probablemente sea debida a la presencia de crioaglutininas.
28. Correcta: *e*. Las imágenes corresponden a agregados de plaquetas debido al anticoagulante utilizado en la extracción (EDTA).
29. Correcta: *e*. La seudotrombopenia relacionada con EDTA es un dato de laboratorio sin repercusión clínica. Para confirmarla es preciso extraer sangre con otro anticoagulante (p. ej., citrato).
30. Correcta: *b*. La imagen señalada corresponde a un esquistocito.
31. Correcta: *b*. El síndrome de Kasabach-Merrit es la anemia hemolítica microangiopática secundaria a la lesión mecánica de los eritrocitos en hemangiomas gigantes. La principal forma de expresión de los eritrocitos dañados es la presencia de esquistocitos.
32. Correcta: *a*. La drepanocitosis o anemia de células falciformes (en forma de «hoz») se debe a la acumulación de HbS.
33. Correcta: *d*. La imagen es característica de una eliptocitosis.
34. Correcta: *e*. La imagen es característica de una microesferocitosis.
35. Correcta: *d*. En un paciente con esferocitosis, las dos posibilidades más frecuentes son la anemia hemolítica autoinmune (AHAI) y la microesferocitosis hereditaria. El test de Coombs directo positivo en este contexto indica una AHAI.
36. Correcta: *d*. Existe un aumento de leucocitos, que por las características tintoriales corresponde a una linfocitosis.
37. Correcta: *b*. El cuadro descrito corresponde a un síndrome mononucleósico (fiebre + adenopatías + linfocitos estimulados). Específicamente era una infección por virus de Epstein-Barr.
38. Correcta: *a*. La imagen corresponde a un polimorfonuclear con hipersegmentación nuclear («desviación derecha»). Este dato es muy característico de la megaloblastosis por deficiencia de vitamina B_{12} y/o ácido fólico.
39. Correcta: *d*. La imagen corresponde a una infección por *Plasmodium falciparum*.
40. Correcta: *d*. Existen varios métodos para medir la frecuencia cardíaca. En presencia de un ritmo regular, si el intervalo entre dos latidos está entre dos líneas gruesas (0,2 s), la frecuencia cardíaca es de 300 lat/min (60 s/min dividido por 0,2 s/lat); si está entre tres líneas gruesas, es de 150 lat/min (60 s/min dividido por 0,4 s/lat). Si el ritmo

es irregular, la forma más simple es contar el número de complejos en 6 s (30 líneas gruesas) y multiplicarla por 10. La frecuencia normal está entre 60 y 100 lat/min; una frecuencia inferior a 60 lat/min se considera bradicardia, mientras que una frecuencia superior a 100 lat/min se denomina taquicardia.

41. Correcta: *b*. Se define ritmo sinusal a aquel en el que las ondas P son positivas en DII y aVF, cada onda P es seguida de un complejo QRS y el intervalo PR dura entre 0,12 y 0,2 s.
42. Correcta: *c*. Existen tres grupos de causas de bradicardia sinusal: refleja, secundaria a enfermedades extracardíacas y en el contexto de una cardiopatía estructural. Las causas reflejas se deben a una estimulación vagal excesiva. Dentro de las causas extracardíacas se incluye la hipertensión intracraneal. Las causas cardiológicas aparecen en atletas bien entrenados, el síndrome del seno enfermo y el infarto agudo de miocardio.
43. Correcta: *d*. El ECG del *flutter* auricular es inconfundible por las ondas de activación auricular que, como los dientes de una sierra, tienen la rama ascendente casi vertical y la descendente más oblicua (ondas F).
44. Correcta: *b*. En el ECG de un paciente con fibrilación auricular se observa la sustitución de las ondas P por innumerables y pequeñas oscilaciones de la línea isoeléctrica (ondas «f»); los complejos QRST son de morfología normal por serlo la vía de estimulación de los ventrículos, y se comprueba la existencia de arritmia y taquicardia.
45. Correcta: *d*. En las taquicardias ventriculares (entre 150 y 200 lat/min) existe una desincronización (disociación auriculoventricular) entre la contracción de las aurículas, estimuladas por el nodo sinusal, y los ventrículos.
46. Correcta: *a*. El ritmo es normal. El paciente presenta alteraciones en la onda P que sugieren un crecimiento auricular derecho.
47. Correcta: *e*. El trazado electrocardiográfico corresponde al de una sucesión rápida y rítmica de extrasístoles supraventriculares.
48. Correcta: *e*. En esta circunstancia, ninguno de los impulsos procedentes del nodo sinusal, que activan normalmente a las aurículas, accede a los ventrículos. El obstáculo puede residir en la unión auriculoventricular, en el haz de His o en sus dos ramas. En un principio aparece una asistolia, que puede ser superada si toma el mando de la activación ventricular un centro situado en la unión auriculoventricular (solo en los bloqueos altos) o en la pared ventricular, y respectivamente aparece un ritmo de la unión o un ritmo idioventricular.
49. Correcta: *c*. El BAV consiste en una dificultad de la conducción del estímulo desde las aurículas hasta los ventrículos, pero en la que todos los estímulos acaban accediendo al ventrículo. Solo puede ser descubierto mediante el ECG, en el que aparece prolongado el

intervalo PR (o PQ) (> 0,2 s), que corresponde al tiempo que tarda el estímulo en atravesar la barrera auriculoventricular.

50. Correcta: *d*. *El BAV de segundo grado* se caracteriza por que algunos estímulos, después de haber activado a las aurículas, quedan detenidos y no llegan a los ventrículos. Es posible diferenciar dos formas: *a)* el tipo Mobitz I, o con períodos de Wenckebach, en el que se van alargando progresivamente intervalos PR hasta que una onda P no es conducida a los ventrículos, y el ciclo se repite de forma sucesiva, y *b)* el tipo Mobitz II, en el que los intervalos PR son constantes, pero una de cada dos o tres ondas P no son conducidas a los ventrículos.
51. Correcta: *a*. Se trata de un ECG normal.
52. Correcta: *a*. Normalmente, el eje eléctrico está situado en el cuadrante que va de los 0 a los 90° como en este caso, y se dice que está desviado hacia la derecha o hacia la izquierda cuando se sale de este cuadrante.
53. Correcta: *b*. Existen criterios de crecimiento ventricular izquierdo. Por frecuencia correspondería a una hipertensión arterial sistémica.
54. Correcta: *c*. Existen criterios de crecimiento ventricular derecho. Por frecuencia correspondería a un enfisema pulmonar.
55. Correcta: *d*. El paciente presenta un PR corto con onda δ, lo que sugiere un síndrome de Wolff-Parkinson-White.
56. Correcta: *e*. Los datos son muy sugerentes de infarto agudo de miocardio.
57. Correcta: *d*. Se trata de un infarto agudo de miocardio de la cara anterior del miocardio.
58. Correcta: *c*. La paciente presenta una «elevación» en todas las derivaciones «en guirnalda» sugerente de pericarditis.
59. Correcta: *b*. La historia clínica y el ECG (S1 Q3T3) sugieren un embolismo pulmonar.
60. Correcta: *e*. Los datos indican un infarto agudo de miocardio inferior (DII, DIII y avF) y lateral.
61. Correcta: *b*. Existen datos que sugieren una condensación pulmonar. En este caso correspondía a una tuberculosis pulmonar.
62. Correcta: *e*. Esta radiografía corresponde a un paciente con dextrocardia.
63. Correcta: *d*. Se observa una colección de aire *(flecha superior)* y líquido a tensión *(flecha inferior).* Correspondía a un paciente con embolismos pulmonares sépticos.
64. Correcta: *d*. La zona calcificada corresponde a una aurícula izquierda. Se trataba de una paciente con estenosis mitral de larga evolución.
65. Correcta: *c*. Existe hiperclaridad pulmonar, por lo que en el contexto señalado el diagnóstico presumible es neumotórax.
66. Correcta: *a*. Obsérvese la retracción de la cisura y la elevación hemidiafragmática. El diagnóstico final fue una neoplasia de pulmón

obstructiva.
67. Correcta: *d*. El dato más destacable es la presencia de cardiomegalia, que sugiere una insuficiencia cardíaca congestiva.
68. Correcta: *b*. El borde curvo corresponde a un derrame pleural libre.
69. Correcta: *a*. Se trata de una masa mediastínica superior, en concreto un bocio intratorácico.
70. Correcta: *e*. Se trata de una «suelta de globos» debida a la diseminación por vía hematógena de diversos procesos. El más frecuente es una diseminación metastásica de una neoplasia.
71. Correcta: *e*. Se trata de una enfermedad intersticial con un patrón mixto (micronodular y reticular). El diagnóstico final fue una sarcoidosis.
72. Correcta: *c*. Es evidente la hiperclaridad pulmonar y el descenso de ambos hemidiafragmas.
73. Correcta: *a*. Es una masa pulmonar, que se diferencia del nódulo pulmonar por el diámetro. El diagnóstico final fue neoplasia pulmonar.
74. Correcta: *c*. Se trata de un derrame subpulmonar. Véase la irregularidad del hemidiafragma y la ocupación del espacio costofrénico.
75. Correcta: *c*. Se trata de un nódulo pulmonar solitario. El diagnóstico final fue un hamartoma.
76. Correcta: *d*. El borde del diafragma es nítido y no existen datos de tracción. Se trataba de un absceso subfrénico.
77. Correcta: *b*. Por la morfología y el tamaño comparativo corresponden a leucocitos.
78. Correcta: *c*. Por la morfología y el tamaño comparativo corresponden a huevos de microorganismos (específicamente *Schistosoma haematobium*).
79. Correcta: *d*. El sedimento muestra cristales de oxalato. De todas las posibilidades anteriores, la más plausible es la malabsorción intestinal (v. cap. 38).
80. Correcta: *c*. El sedimento muestra cristales de uratos. De todas las posibilidades anteriores, la más plausible es la hiperuricosuria.

Glosario de helenismos médicos

A

a- (delante de consonante) o -an (delante de vocal): α o αν = prefijo negativo.

acalasia: α = negación, χαλασις = relajación. Se aplica a un fallo en la relajación (habitualmente referido al esófago).

acant- o acanto-: αχανθα = prefijo que significa espina. Se aplica, por ejemplo, a los *acanto*citos, células espinosas.

acinesia: α = negación y κινεω =mover. Disminución de la movilidad.

acro-: ακρος = prefijo que significa extremo, punto culminante.

acromegalia: ακρος = extremo, μεγαλη = grande. Aumento de tamaño de las zonas distales (aplicado a las manifestaciones de la hiperactividad de la hormona del crecimiento en el adulto).

acropaquia: ακρος = extremo, παχυς = grueso, denso. Engrosamiento de las zonas distales de las extremi-dades.

actin-: αχτις = prefijo con dos acepciones: rayo de luz y radio de rueda. Se emplea la primera acepción en la ***actin***omicosis (una enfermedad fúngica en la que la histología muestra un aspecto radiado), y la segunda en la proteína estructural denominada ***actin***a.

aden-: αδην = prefijo que indica glándula. Se aplica (incorrectamente) en la denominación de ***aden***opatías (aumento de tamaño de los ganglios linfáticos, sin función glandular).

adiadococinesia: α = negación, διαδοχο = sucesivo, κινη-σι = movimiento. Se aplica a la incapacidad para realizar movimientos sucesivos rápidamente.

adiastolia: α = negación, διαστολη = diástole; dilatación. Se aplica a un fallo en la relajación ventricular.

aer-: αηρ = prefijo que indica aire.

afasia: α = negación, φασια = palabra. Se aplica a la alteración del lenguaje de

origen central.

ageusia: α = negación, γευσια = gusto. Se aplica a las alteraciones del sentido del gusto.

agnosia: α-γνωσια = conocimiento. Se aplica a las alteraciones de las funciones superiores en las que se altera el reconocimiento del propio cuerpo, de su relación con el exterior o con otros objetos.

agonista: αγωνισητα = luchador. Se aplica a aquellas situaciones en las que un determinado estímulo facilita una acción.

agrafía: α-γραφω = escribir. Se aplica a la alteración del lenguaje escrito.

alergia: αλοος = otro, diferente, ερονν = obra, reacción. Se aplica a la reacción anormal (inmunológica) producida por una determinada sustancia.

alg-: αλγος = prefijo que indica dolor.

alo-: αλλος = prefijo que indica otro, diferente.

alopecia: αλωπεχια = Se aplica a la falta de cabello.

ambliopía: αμβλυ = torpe, ωπια = vista. Se aplica a la ceguera con estructuras oculares normales.

amígdala: αμυγδαλη = almendra. Se aplica a los órganos linfoides secundarios situados en la entrada de la faringe y a múltiples estructuras prominentes del sistema nervioso central.

amil-: α-μυλον = prefijo que indica almidón, pasta que no se muele. Se aplica a la ***amil***oidosis, en la que se acumula material extracelular.

amnesia: α-μνησια = recuerdo. Se aplica a la alteración del lenguaje escrito.

amoníaco: αμμονιακος = referente a la arena. Producto del metabolismo nitrogenado con olor similar a la sal extraída de la «tierra de la arena», la actual Libia.

anábasis: ανα-βασις = fase progresiva. Se aplicaba clásicamente a la fase de ascenso de la fiebre en las enfermedades infecciosas.

analgesia: αν-αλγησις = sin dolor. Pérdida de la sensibilidad al dolor.

anamnesis: ανα-μνησις = recuerdo o reminiscencia. Se aplica al conjunto de datos obtenidos en la historia clínica mediante la conversación con el enfermo.

anasarca: ανα-σαρξ, κος = «hinchazón de la carne». Se aplica al edema

generalizado.

anastomosis: αvα-στομωσις = embocadura. Se aplica a la unión de estructuras anatómicas entre sí.

andro-: ανδρος = prefijo referente a características del hombre.

aneurisma: αν-ευρισμα = dilatación. Se aplica específicamente a la dilatación de las estructuras del sistema cardiovascular.

angi-: αγγειον = vaso. Prefijo aplicado a lesiones de los vasos.

angina: αγΦω = estrechar. Se aplica a dos situaciones: las «***ang***inas» orofaríngeas, es decir, la amigdalitis, y el «***ang***or» o isquemia miocárdica por insuficiencia coronaria.

anhidrosis: αν = prefijo negativo, ιδρως = sudor. Se aplica a la ausencia de la sudación.

aniso-: αν-ισος = prefijo que indica desigual. Se aplica, por ejemplo, en la ***aniso***coria (diferente tamaño pupilar) o en la ***aniso***citosis (presencia de eritrocitos de diferente tamaño).

anofeles: αν-ωφελης = inútil, perjudicial. Esta denominación se aplica al género de algunos dípteros hematófagos implicados en la transmisión del paludismo.

anorexia: αν-ορεξις = apetito. Indica la ausencia de apetito.

anorquia: αν-ορχις = testículo. Significa la ausencia de testículo.

anosmia: αν-οσμη = olor. Se aplica a la ausencia de olfato.

anquil-: αγκυλος = curvo o adherido. Se aplica en ambos sentidos en la denominación de un grupo de nematodos (**Ancylos***tostoma* spp.) y en la ***anquil***osis (imposibilidad de movilidad articular).

antrac (antrax)-: αραξ = carbón. Se aplica en varias entidades, como la ***antrac***osis (presencia de partículas de carbón en el pulmón) y en el carbunco (lesión producida por *Bacillus* **anthrac***is*).

anuria: αν-ουρον = orina. Ausencia de emisión de orina.

apraxia: αν-πραξια = acción. Se aplica a los trastornos de la actividad gestual.

argiro-: αργυρος = plata. Depósito de sales de plata en la piel.

artro-: αρτρον = articulación. Prefijo relativo a la articulación.

ascitis: ασκος = odre. Se aplica a la acumulación excesiva de líquido en la cavidad peritoneal.

asinergia: αν-συν-εργια = cooperación. Se aplica a la alteración en la coordinación de los movimientos.

astenia: α-στενεια = ausencia de vigor. Se aplica al cansancio excesivo para la actividad muscular desarrollada.

astereognosia: α-στερεος = sólido, γνωσι = conocimiento. Se aplica a la dificultad para el reconocimiento de objetos mediante el tacto.

ataxia: α-ταξια = desorden. Se aplica a alteraciones de la coordinación nerviosa.

atelectasia: α-τελης = imperfecto, εκ-τασις = extensión. Se aplica a la dificultad para la expansión del tejido pulmonar.

atropina: ατροπος = una de las Parcas en la mitología griega, que cortaba el hilo de la vida de los hombres. Se aplica a un fármaco con actividad anticolinérgica.

axo-: αξον = eje. Se aplica a la prolongación mayor de las neuronas.

azoemia: α-ζωη = sin vida, nitrógeno, αιμα = sangre. Acumulación de productos nitrogenados en la sangre, propio de la insuficiencia renal.

B

bati-: βαθυς = prefijo que indica profundo. Se utiliza en el término ***bati***pnea o respiración profunda.

biopsia: βιος = vida, οψις = vista. Se aplica a la técnica que permite la escisión de un tejido vivo para estudiar su estructura.

blasto-: βλαστος = germen. Se utiliza en la denominación de múltiples estructuras del desarrollo embrionario.

blefaro-: βλεφαρον = prefijo que significa párpado.

bleno-: βλεννος = prefijo que indica mucosidad. Se emplea en la denominación clásica de la gonococia («***bleno***rragia»).

bradi-: βραδυς = prefijo que indica lentitud. Se utiliza en múltiples términos médicos, como ***bradi***cardia (disminución de la frecuencia cardíaca) o ***bradi***pnea (disminución de la frecuencia respiratoria).

braqui-: βραχυς = prefijo que indica tamaño pequeño. Se aplica en términos como ***braqui***cefalia (cabeza de pequeño tamaño).

bronquiectasias: βρογχος = bronquio, εκ-τασις = extensión. Indica la dilatación permanente del sistema bronquial.

bubón: βουβων = ingle. Inicialmente aplicado a adenopatías inguinales, se ha utilizado en la denominación de adenopatías de gran tamaño en otras localizaciones (p. ej., en la peste ***bubón***ica).

C

caco-: κακος = prefijo que significa malo. Se utiliza en algunos términos médicos como ***caco***smia (perversión del sentido del olfato).

calacio (chalacion): *χαλαζα* = granizo. Se utiliza, por analogía, en la denominación de la inflamación de las glándulas palpebrales.

campilo-: καμπυλος = curvo. Se emplea en la denominación de un género bacteriano (**Campilo***bacter*).

caquexia: κακος -εξια = mala constitución. Se aplica a la alteración nutricional profunda.

carcino-: καρκινος = cangrejo. Prefijo relacionado con procesos neoplásicos malignos, ya que su morfología era similar a la de un cangrejo de mar.

carótidas: καρωτιδες = adormecedoras. Arterias encargadas del aporte sanguíneo, entre otros órganos, al sistema nervioso central. Esta denominación deriva del «adormecimiento» secundario a su compresión.

catamenial: κατα-μηνιος = mensual. Se aplica a procesos con aparición de forma cíclica, habitualmente en relación con la menstruación.

causalgia: καυσις = quemadura, *αλγος* = dolor. Indica la hiperestesia cutánea, con una sensación de quemadura frente al mínimo contacto.

celíaco: κοιλιακος = vientre. Se aplica en algunas estructuras anatómicas (p. ej., tronco ***celíaco***) o en enfermedades (enfermedad ***celíaca*** por hipersensibilidad al gluten).

-centesis: κεωτησις = punción. Este sufijo se aplica a las técnicas de obtención de líquido de diferentes compartimentos corporales: tora***centesis*** (líquido pleural), para***centesis*** (líquido peritoneal), artro***centesis*** (líquido articular).

-cerco: κερκος = cola. Se utiliza en algunas infecciones (p. ej., cisti***cerc***osis o infección por la fase larvaria de *Taenia solium*).

ciano-: κυανος = azul. Se emplea en algunos términos como ***ciano***sis, coloración azulada de piel y mucosas.

cicloplejía: κυκλος = círculo, πκηξις = parálisis. Se aplica a la parálisis de la acomodación ocular.

cifosis: κυφος = curvo. Aplicado a la curvatura excesiva de la columna vertebral.

cirrosis: deriva de dos términos: κιρρος = amarillo/rojizo o σκιρρος = duro. Se aplica a la lesión de órganos, principalmente el hígado, que aumentan su consistencia y modifican su morfología.

cisti-: κυστις = prefijo relativo a la vejiga.

citólisis: κυτος = célula, λυσις = disolución. Esta denominación implica la destrucción celular de un tejido.

clado-: κλαδος = rama. Prefijo aplicado en la denominación de algunos hongos.

-clasto: κλαστος = roto. Sufijo empleado en la denominación de células remodeladoras del tejido óseo (osteo***clast***os).

clonus: κλονος = agitación. Se aplica a la respuesta repetitiva de los reflejos osteotendinosos.

coiloniquia: κοιλος = cóncavo, ονυξ = uña. Aspecto característico de las uñas en la ferropenia.

cole-: χολη = bilis. Prefijo que se aplica a términos como ***cole***stasis (obstrucción del flujo biliar), ***col***uria (coloración oscura de la orina).

colp-: κολπος = seno, repliegue. Prefijo que se aplica habitualmente en relación con la vagina.

coma: aunque existen múltiples acepciones, la más utilizada en medicina es κωμα = sopor. Se aplica a la disminución del nivel de conciencia.

condro-: χονδρο = cartílago. Se utiliza en la denominación de estructuras o alteraciones del cartílago.

copro-: κοπρος = heces. Partícula relativa a las heces.

corea: χορει = baile. Alteración del control del movimiento por alteración de los ganglios de la base.

crea-: κρεας = carne. Prefijo relacionado con las proteínas, que se incluye en

términos como ***creat***inina (producto derivado del metabolismo muscular = carne) o ***creat***orrea (malabsorción proteica).

crio-: κρυος = frío. Prefijo relacionado con el frío, incluido en términos como ***crio***globulinas (inmunoglobulinas que precipitan con el frío).

cripto-: κρυπτω = oculto. Se emplea, por ejemplo, en el término ***cripto***rquidia (presencia de testículos «ocultos», localizados en el abdomen).

D

dacrio-: δακρυον = lágrima. Prefijo empleado en la denominación de estructuras del sistema lagrimal y sus alteraciones.

dáctilo: δακτυλος = dedo. Este prefijo se utiliza en el término ***dactil***itis o inflamación de los dedos, característico de las entesopatías.

dendro: δενδρον = árbol. Esta partícula se utiliza en la denominación de las ***dendr***itas, prolongaciones neuronales de forma ramificada.

derm-: δερμα = piel. Prefijo o sufijo que indica una relación con la piel.

diabetes: δια-βητης = lo que pasa a través. Se utiliza en dos enfermedades caracterizadas por una elevada emisión de orina, la ***diabetes*** mellitus (azucarada) y la ***diabetes*** insípida (acuosa).

diarrea: δια-ρροια = flujo. Se aplica al aumento de la cantidad o disminución de la consistencia de las heces.

diátesis: δια-θεσις = predisposición. Se utiliza, por ejemplo, en las alteraciones de la hemostasia que predisponen al sangrado.

difteria: διφθερα = membrana. Enfermedad infecciosa producida por *Corynebacterium* **diphteria***e,* que se caracteriza, entre otros datos, por la formación de membranas en orofaringe.

dips-: διφα = sed. Partícula que implica relación con la sed. Se utiliza en el término poli***dips***ia (aumento de la sed) propio de las situaciones en las que está aumentada la pérdida de líquidos.

dis-: δυς = mal. Prefijo utilizado para indicar una alteración funcional. Se encuentra en múltiples términos médicos como ***dis***cinesia (alteración del movimiento), ***dis***entería (alteración intestinal, habitualmente diarrea acompañada de sangre), ***dis***estesia (alteración de la sensibilidad), ***dis***fagia (alteración de la deglución), ***dis***fonía (alteración de la emisión de voz), ***dis***nea (dificultad para la respiración), ***dis***pepsia (dificultad para la digestión) o ***dis***uria (alteración de la micción).

diuresis: δια = a través, ουρεω = orinar. Se aplica a modificaciones de la cantidad de orina.

dolico-: δολιχος = alargado. Prefijo utilizado en ***dolico***céfalo (de cráneo muy oval).

E

eccema: εκ-ζεμα = ebullición. Se aplica a lesiones cutáneas caracterizadas por enrojecimiento, descamación y prurito.

-ectasia: εκ-τασις = distensión. Sufijo que denota dilatación; se aplica a diversas alteraciones anatómicas, como las bronqui***ectasias***.

ecto-: εκτος = fuera de. Prefijo que indica exterioridad. Se aplica, por ejemplo, a los ***ecto***parásitos, que se localizan en la superficie cutánea (p. ej., piojos).

edema: οιδημα = hinchazón. Aumento de tamaño del tejido subcutáneo, habitualmente por acumulación de líquido en el intersticio.

egofonía: αιψος = cabra, φωνη = voz. Se aplica a la auscultación con un matiz característico, propio del derrame pleural.

embolia: εμ-βολη = invasión, obstrucción. Se utiliza para denominar a la obstrucción vascular por elementos (p. ej., trombos) procedentes de otra localización anatómica.

emét-: εμεω = vomitar. Prefijo relacionado con la eliminación por la boca de contenido del tubo digestivo.

empiema: εμ-πυημα = purulencia. Acumulación de pus en una cavidad anatómica.

enfisema: εμ-φυσημα = insuflación. Se aplica a la dilatación y destrucción de los espacios aéreos.

entero-: εντερον = intestino. Partícula aplicada a estructuras o alteraciones del intestino.

eosinófilo: ηως = aurora, φιλος = amigo. Célula sanguínea cuyo citoplasma capta el colorante eosina.

epífora: επι-φορα = irrupción. Se aplica al lagrimeo continuo.

epilepsia: επι-λεφις = ataque. Alteración de la actividad eléctrica cerebral, que en su manifestación más típica cursa con convulsiones.

epistaxis: επι-σταξις = destilación. Se aplica al sangrado procedente de las fosas nasales.

equimosis: εκ-χυμωσις = efusión. Se utiliza para denominar a la presencia de hemorragias cutáneas extensas.

eritema: ερυθημα = rubicundez. Se emplea en la descripción de enrojecimiento cutáneo (localizado o generalizado).

eritro-: ερυθρος = rojo. Prefijo aplicado a elementos o alteraciones de los eritrocitos o sus precursores.

esclero-: σκληρος = duro. Prefijo que se utiliza en la descripción de estructuras (normales o patológicas) de gran consistencia. Así, forma parte de los términos ***esclero***tica (capa externa del globo ocular) o ***esclero***dermia (enfermedad autoinmune que, entre otras manifestaciones, presenta endurecimiento de la piel).

escoto-: σκοτος = oscuridad. Se utiliza, por ejemplo, en el término ***escoto***ma (alteración del campo visual).

esplacno-: σπλαγχνοω = víscera. Se emplea en la denominación de estructuras o alteraciones de las vísceras (habitualmente abdominales).

esplen-: σπλην = bazo. Prefijo empleado para la descripción de estructuras o alteraciones del bazo (p. ej., ***espleno***megalia o aumento del tamaño de esta víscera).

espondil-: σπονδυλος = vértebra. Prefijo utilizado en la denominación de estructuras o alteraciones vertebrales (p. ej., ***espondilo***discitis, o inflamación de los discos intervertebrales; ***espondilo***listesis, o desplazamiento anormal de las vértebras).

esquisto-: σχιστος = hender, dividir. Se utiliza en la descripción de un género de trematodos (**Schisto***soma* spp., ya que las hembras adultas poseen una hendidura longitudinal) o en algunas anomalías de los eritrocitos (***esquisto***citos).

esteato-: στεατος = grasa, sebo. Se aplica a procesos patológicos caracterizados por la acumulación de grasa. De este modo, forma parte de los términos ***esteato***rrea (aumento de la cantidad de grasa en heces) o ***esteato***sis (acumulación de lípidos, particularmente en el hígado).

estoma: στομα = boca. Se emplea en términos anatómicos (***estóma***go) o patológicos (***estoma***tocitos o eritrocitos en forma de «boca de mujer sensual»).

eunuco: ευν-ουχος = guarda lechos. Se utiliza para denominar a formas de hipogonadismo masculino.

exantema: εξ-ανθημα = floración. Se aplica a la presencia de lesiones cutáneas difusas, adoptando diferentes patrones.

exoftalmos: εξ = fuera, οφθαλμος = ojo. Denota la presencia de un globo ocular prominente.

extrofia: εξ = fuera, στροφη = vuelta. Indica la inversión de la posición de un órgano.

F

faco-: φακος = lenteja. Se utiliza en medicina en dos acepciones: por analogía, utilizándose en las alteraciones del cristalino (p. ej., ***facó***lisis o extirpación del cristalino), y en procesos hereditarios con lesiones cutáneas similares a las lentejas (***faco***matosis).

fago-: φαγος = comilón. Se aplica habitualmente en la denominación de células sanguíneas cuya función es la ingestión de productos extraños (***fago***citos) como los leucocitos polimorfonucleares y las células del sistema mononuclear ***fago***cítico.

feo-: φαιος = pardo. Utilizado en la denominación de tumores cromafines (***feo***cromocitoma).

fico-: φυκος = alga. Prefijo relacionado con las algas, utilizado en colorantes derivados de ellas (p. ej., ***fico***eritrina, de color rojo, o ***fico***cianina, de color azul).

fimosis: φιμωσις = lazo, mordaza. Se aplica a la estrechez del prepucio.

flebo-: φλεβος = vena. Prefijo relacionado con estructuras o alteraciones de las venas, como la ***fleb***itis (inflamación de las venas).

foto-: φωτος = luz. Prefijo relacionado con la luz y sus efectos. Se emplea, por ejemplo, en el término ***foto***fobia (molestias ocasionadas por la exposición a la luz).

freno-: φρενος = diafragma. Partícula que indica relación con el diafragma o sus «pretendidas» funciones (localización de la inteligencia). Se emplea en la descripción de estructuras (p. ej., nervio ***frén***ico o seno costo***frén***ico) y en la denominación de algunas enfermedades (p. ej., esquizo***fren***ia).

G

galacto-: γαλα-ακτος = leche. Se utiliza en la denominación de monosacáridos (***galacto***sa) y en estructuras anatómicas relacionadas con el tejido mamario (p. ej., conductos ***galactó***foros).

ganglio: γαγγλιον = abultamiento. Se emplea en la denominación de estructuras globulosas, independientemente de su función (p. ej., ***ganglios*** linfáticos, ***ganglios*** nerviosos).

gangrena: γαγγραινα = corrosión. Se aplica a necrosis masiva de los tejidos.

gastro-: γαστηρ = estómago, vientre. Partícula relacionada con el estómago y sus alteraciones (p. ej., ***gastr****itis,* inflamación ***gástr****ica*).

geni-: γενειον = barba, mejilla. Utilizado en la denominación de estructuras relacionadas (p. ej., músculo ***geni****ogloso,* encargado de la movilización de la lengua).

gero-: γερων = anciano. Partícula relacionada con la vejez (p. ej., pro***ger***ia, o envejecimiento precoz).

gine-: φυνη = mujer. Partícula relacionada con el género femenino. Se aplica, por ejemplo, en el término ***gine***comastia (aumento del tamaño de las mamas en el hombre).

gloso-: γλωσσα = lengua. Partícula relacionada con la lengua y sus alteraciones (p. ej., ***glos***itis o inflamación lingual).

gnat-: γναθος = mandíbula. Partícula relacionada con la mandíbula y sus alteraciones (p. ej., pro***gnat***ismo o aumento de tamaño de la mandíbula, que aparece en la acromegalia).

grafo-: γραφω = escribir. Partícula relacionada con el acto de la escritura. Se emplea, por ejemplo, en el término a***graf***ia (alteración del lenguaje escrito) o ***graf***oestesia (reconocimiento de números o letras trazados sobre la piel).

H

halo-: αλς = sal. Se aplica, por ejemplo, en la denominación de ***halóf***ilos a ciertos microorganismos (p. ej., *Vibrio* spp.) que crecen en medios ricos en sal.

haplo-: απλοος = sencillo. Se utiliza, por ejemplo, en el término ***haplo***ide (dotación cromosómica simple presente en los gametos) a diferencia de la dotación diploide del cigoto.

hebe-: ηβη = pubertad. Se emplea en la denominación de una variedad de esquizofrenia (***hebe***frénica) que aparece en edades precoces.

héctico(a): εκτικος = habitual. Se emplea en la denominación de un tipo de fiebre (fiebre ***héctica***) que aparece de forma persistente (diaria).

helmint-: ελμινς = gusano.

hem-: αιμα = sangre. Se utiliza en múltiples términos médicos, como ***hem***artros (acumulación de sangre en la articulación), ***hem***atemesis (vómitos de sangre), ***hem***atoma (colección de sangre en un tejido), ***hem***aturia (emisión de orinas con sangre), ***hem***ocateresis (destrucción de los eritrocitos), ***hem***ofilia (trastorno hereditario de la hemostasia secundaria), ***hem***optisis (eliminación de sangre procedente del aparato respiratorio) o ***hem***otórax (acumulación de sangre en la cavidad pleural).

hemeralopía: ημερα = día, οπος = vista. Se emplea en la denominación de la pérdida de visión nocturna.

hemi-: ημι = mitad. Se utiliza en múltiples términos médicos como ***hemi***anopsia (alteración de la mitad de los campos visuales), ***hemi***balismo (alteración del movimiento por lesión del núcleo subtalámico) o ***hemi***plejía (alteración de la motilidad voluntaria que afecta a las extremidades del mismo lado del cuerpo).

hepat-: ηπατος = hígado. Partícula que indica la relación con el hígado o sus alteraciones. Se utiliza, por ejemplo, en los términos ***hepat***algia (dolor referido al hígado por irritación de la cápsula de Glisson).

hermafroditismo: Ερμης = Mercurio/Hermes, Αφροδιτη = Venus/Afrodita. Indica una alteración de la diferenciación sexual con presencia simultánea de caracteres sexuales masculinos y femeninos.

herpe-: ερπης = lo que se extiende. Se utiliza en varios contextos: la descripción de las lesiones con carácter serpiginoso en la piel (***herpe***s zoster, dermatitis ***herpe***tiforme) y en las lesiones producidas por serpientes (***herpe***tología).

hial-: υαλος = vidrio. Se emplea, por ejemplo, en la denominación de un tipo de cilindros en el sedimento urinario (***hial***inos) ya que son transparentes.

hidat-: υδατος = agua. De forma característica, se emplea en la descripción de una enfermedad (***hidati***dosis) cuya lesión característica son quistes llenos de líquido acuoso.

hidro-: υδορ = agua. Se utiliza en múltiples términos médicos, como ***hidro***nefrosis (acumulación de líquido en la pelvis renal dilatada) o

hidrotórax (trasudado en el líquido pleural).

hiper-: υπερ = sobre, encima. Prefijo que denota exceso. Se aplica en múltiples términos médicos; por ejemplo, ***hiper***tricosis (aumento de vello).

hipn-: υπνος = sueño. Partícula que denota la relación con el sueño o sus alteraciones, como alucinaciones ***hipn***agógicas (que aparecen durante el paso del sueño a la vigilia).

hipo-: ιππος = debajo. Prefijo que denota defecto. Se aplica en múltiples términos médicos; por ejemplo, ***hipo***glucemia (disminución de la concentración plasmática de glucosa).

hister-: υστερα = útero. Partícula relacionada con el útero y sus alteraciones. Se utiliza, por ejemplo, en la alteración psiquiátrica denominada ***hist***eria (ya que es más frecuente en mujeres y se presumía que su origen era el útero).

hormona: ορμων = excitante. Se utiliza para denominar sustancias liberadas por las glándulas endocrinas.

I

icter-: ικτερος = amarillo. Se utiliza para denominar la coloración amarillenta de la piel (***icter***icia) por acumulación de bilirrubina.

idio-: ιδιος = propio. Se aplica, entre otros términos, a ***idio***pático (con causa «propia» o, de forma más concreta, cuando se desconoce la causa).

íleo: ειλεος = torsión. Se emplea en la denominación genérica de la interrupción total del tránsito intestinal, por extensión de una de sus causas (la torsión intestinal).

isquemia: ισχω = detener, αιμα = sangre. Se aplica a la disminución del flujo arterial a un territorio corporal.

ixodes: ιξωδης = tenaz como la liga. Este término se utiliza en la denominación de un género de garrapatas (***Ixodes*** sp.) con capacidad para adherirse de forma intensa a la piel.

L

lagoftalmos: λαγως = liebre, οφθαλμος = ojo. Apertura permanente de los párpados (similar a los ojos de la liebre) por parálisis facial periférica.

-lalia: λαλεω = hablar. Denota relación con el lenguaje y se emplea en

múltiples términos como eco***lalia*** (repetición de palabras), copro***lalia*** (emisión de palabras obscenas).

laparo-: καπαρος = blando. Se utiliza en la descripción de procesos relacionados con la pared abdominal, como ***laparo***scopia o visualización del contenido de la cavidad abdominal gracias a la introducción de un instrumento óptico a través de la pared abdominal.

leio-: λειος = liso. Se emplea en la denominación de las alteraciones del músculo liso, como ***leio***mioma (tumor benigno de músculo liso).

lepro-: λεπρος = escama. Se utiliza en la denominación de una enfermedad producida por *Mycobacterium leprae,* que en alguna de sus formas genera lesiones escamosas.

lepto-: λεπτος = delgado. Se aplica a varios términos médicos como ***lepto***meninges (piamadre y aracnoides) o a un tipo constitucional (***lepto***sómico).

leuco-: λευκος = blanco. Se emplea en múltiples términos médicos como ***leuco***cito (glóbulos blancos), ***leuco***coria (pupilas blancas por cataratas) o ***leuco***rrea (secreciones vaginales blanquecinas).

lipo-: λιπος = grasa. Se utiliza en varios términos como hiper***lip***emia (aumento del contenido en grasa de la sangre) o ***lipo***ma (acumulación benigna de tejido adiposo).

lito-: λιθος = piedra. Incluido en procesos médicos que cursan con la formación de concreciones sólidas o cálculos como ***liti***asis (presencia de cálculos) o ***lito***tripsia (técnica para la disolución de cálculos).

loxo-: λοξος = oblicuo. Se utiliza en la denominación de un género de arañas (**Loxo***celes*).

M

macro-: μακρος = largo. Denota aumento de tamaño. Se emplea en múltiples términos médicos como ***macro***glosia (aumento de tamaño de la lengua) o ***macro***citosis (aumento del volumen de los eritrocitos).

madarosis: μαδαρος = calvo. Se emplea, por analogía, para la descripción de la caída de las pestañas o de las cejas.

malaco-, malacia-: μαλακος = blando. Denota disminución de la consistencia y se aplica, por ejemplo, en la osteo***malacia*** (enfermedad metabólica ósea en la que disminuye la mineralización).

marasmo: μαρασμος = amortiguamiento. Se emplea en medicina para designar una forma grave de malnutrición.

masto-: μαστος = mama. Se utiliza en varios términos como ***mast***itis (inflamación de la mama) o apófisis ***masto***ides (por analogía de esta prominencia ósea con la mama).

meconio: μηκωνιον = opio. Se emplea en la denominación del contenido intestinal del feto.

mega-, megalo-: μεγας, μεγαλη = grande. Denota aumento de tamaño. Se emplea en múltiples términos como ***mega***cariocito (precursor de las plaquetas), hepato***megal***ia (aumento de tamaño del hígado).

melano-: μελανος = negro. Relacionado con el color negro, se emplea en estructuras normales, como ***melano***cito (célula productora de pigmento cutáneo u ocular) y patológicas como ***melano***ma (tumor derivado de los melanocitos).

mening-: μηνιγξ = membrana. Se utiliza principalmente en la denominación de las membranas que recubren al sistema nervioso central y sus trastornos.

mes-, meso-: μεσος = medio. Indica una posición media. Se utiliza, por ejemplo, en el término ***mes***encéfalo (estructura del tronco del encéfalo).

meta-: μετα = entre. Denota traslación, cambio. Se emplea en numerosos términos como ***meta***bolismo (intercambio entre el organismo y medio externo) o ***metá***stasis (extensión a distancia sin continuidad de un proceso patológico, neoplásico o infeccioso).

metro-: μητρα = útero. Relativo a esta víscera, y empleado en estructuras o alteraciones de la misma como endo***metr***itis (inflamación de la mucosa uterina).

micro-: μικρος = pequeño. Denota disminución de tamaño. Se utiliza en múltiples términos como ***micro***citosis (disminución del tamaño de los eritrocitos).

mielo-, mielia-: μυελος = médula. Relativo a la médula ósea o espinal. Se emplea, por ejemplo, en los síndromes ***mielo***proliferativos (alteraciones globales de la médula ósea) o en la ***miel***itis (inflamación de la médula espinal).

mio-: μυος = músculo. Empleado en la denominación de estructuras musculares y sus alteraciones como, por ejemplo, ***mio***tonía (dificultad para la relajación muscular).

miosis: μυω = cerrar. Se utiliza en la descripción de la contracción del iris que lleva a la disminución del tamaño pupilar.

mirmecia: μυρμηκος = hormiga. Por analogía se emplea en la descripción de verrugas con morfología similar a la de las hormigas.

mixedema: μυσα = moco, οιδημα = hinchazón. Se aplica al aumento de tamaño del tejido subcutáneo propio del hipotiroidismo.

morfo-: μορη = forma. Se utiliza, por ejemplo, en los leucocitos poli***morfo***nucleares (cuyo núcleo presenta diferentes formas).

N

narco-: ναρκκη = letargo. Indica relación con el sueño. Se utiliza, por ejemplo, en la *narco*lepsia (enfermedad caracterizada por el tránsito brusco de la vigilia al sueño).

necro-: νεκρος = muerte. Relacionado con la muerte, se emplea en el término ***necro***sis (una forma de muerte celular).

nefel-: νεφελε = nube. Se aplica, por ejemplo, en el término ***nefel***ometría, una técnica bioquímica que se basa, en último término, en la medida de la turbidez de una solución.

nefro-: νεφρος = riñón. Relativo a las estructuras o alteraciones de esta víscera (p. ej., el síndrome ***nefr***ítico y el síndrome ***nefr***ótico).

nemato-: νηματ-ωδης = filiforme. Se utiliza en la denominación de un grupo de helmintos (***nemato***dos), con cuerpo cilíndrico y filiforme.

neoplasia: νεος = nuevo, πλασσω = modelar. Indica un trastorno de la proliferación y diferenciación celular.

neumo-: πνευμα = aire. Se utiliza en múltiples términos como ***neumo***tórax (presencia de aire en la cavidad pleural) o ***neumo***gástrico (en referencia al nervio vago, que inerva vísceras del tórax y el abdomen).

neur-: νευρον = nervio. Se utiliza en la denominación de estructuras y alteraciones del nervio como poli***neuro***patía (afectación simétrica de nervios periféricos).

nicturia-: νυκτος = noche, ουρον = orina. Indica la necesidad de orinar durante la noche.

noso-: νοσος = enfermedad. Se emplea, por ejemplo, en el término a***noso***gnosia o incapacidad para reconocer la presencia de enfermedad.

O

ocena: οζαινα = hedor. Se aplica a una forma de rinitis crónica caracterizada por un peculiar mal olor.

ocronosis: ωχρος = amarillo, νοσος = enfermedad. Enfermedad metabólica en la que los cartílagos adquieren un color parduzco.

odino: οδυνη = dolor. Se utiliza, por ejemplo, en el término ***odino***fagia (dolor al tragar los alimentos).

odont-: οδοντος = diente. Indica relación con los dientes. Se emplea, por ejemplo, en la denominación de la apófisis ***odont***oides (similar a un diente).

oftalmo-: οφθαλμος = ojo. Relativo al ojo. Se emplea en múltiples térmicos como ***oftalmo***plejía (parálisis de la musculatura ocular).

olig-: ολιγος = poco. Denota deficiencia, disminución, escasez. Se aplica a múltiples términos como ***oligo***spermia (disminución del número de espermatozoides en el semen).

om-: ομως = hombro. Relacionado con el hombro. Se aplica, por ejemplo, a ***om***algia (dolor de hombro).

onco-: ογκος = tumor. Relacionado con los tumores. Se utiliza, por ejemplo, en la ***onco***génesis (mecanismo de producción de neoplasias).

onfal-: ομφαλος = ombligo. Se aplica en la denominación de estructuras o alteraciones relacionadas con el ombligo, como ***onfal***itis (inflamación del ombligo).

onic-: ονυξ = uña. Relativo a estructuras o alteraciones de la uña, como ***onic***omicosis (infección fúngica de la uña).

-orexia: ορεξις = apetito. Relacionado con el apetito. Se emplea, por ejemplo, en el término an***orexia*** (ausencia de apetito).

orqui-: ορχις = orquídea, testículo. Relacionado con el testículo y sus lesiones. Se utiliza, por ejemplo, en ***orqui***tis (inflamación testicular).

osteo-: οστεον = hueso. Relacionado con el hueso. Se emplea, por ejemplo, en ***osteo***fito (excrecencia ósea típica de la artrosis) y en ***osteo***clasto (célula destructora de hueso).

oto-: ωτος = oído. Relacionado con el oído y sus lesiones. Se utiliza, por ejemplo, en ***oto***sclerosis (osificación del oído medio).

oxiuro: οξυς = agudo, ουρα = cola. Denominación de un tipo de nematodos.

P

palestesia: παλος = vibración, αισθησις = sensación. Se utiliza para describir la sensibilidad profunda vibratoria.

pali-: παλιν = de nuevo. Se emplea, por ejemplo, en el término ***palí***ndromo (secuencia de ADN que se lee de forma igual en sentido 3′-5′ que en sentido 5′-3′).

pan-: παν = todo. Se utiliza, por ejemplo, en el término ***pan***citopenia (afectación de todas las series sanguíneas: roja, blanca y plaquetaria).

páncreas: παν-κρεας = todo carne. Indica la víscera situada en el retroperitoneo encargada de la secreción de enzimas digestivas y hormonas insulares (p. ej., insulina, glucagón).

paqui-: παχυς = grueso. Se utiliza en la denominación del engrosamiento de estructuras (p. ej., ***paqui***pleuritis o engrosamiento pleural).

para-: παρα = junto a. Se utiliza en múltiples términos médicos como ***para***fasia (alteraciones de las palabras), ***pará***sito (que come junto a otro), dis***par***eunia (dolor durante el coito), ***paro***niquia (inflamación del lecho ungueal), ***paró***tida (glándula situada junto al oído).

parálisis: παρα-λυσις = relajación. Indica la ausencia de fuerza muscular.

pato-: παθος = enfermedad. Relacionado con la enfermedad. Se utiliza, por ejemplo, en ***pato***genia (estudio de los mecanismos por los que las causas dan lugar a lesiones).

pénfigo: πεμφιγος = ampolla. Da nombre a varias enfermedades cutáneas cuya lesión elemental es la presencia de ampollas.

peps-: πεφις = digestión, cocción. Indica alteraciones funcionales del tubo digestivo (dis***peps***ia).

peri-: περι = alrededor. Se emplea en múltiples términos como ***peri***artritis (inflamación de las estructuras que rodean a las articulaciones), ***peri***cardio (membranas que tapizan el corazón).

perineo: περι = alrededor, ινεω = evacuar. Indica la estructura anatómica situada entre el ano y los genitales.

picn-: πικνος = denso. Se utiliza en la denominación de un tipo constitucional (***pícn***ico).

picr-: πικρος = amargo. Se emplea, por ejemplo, en el término ácido ***pícr***ico (que tiene un sabor amargo).

pielo-: πυελος = cavidad. Término relacionado con una cavidad. Se utiliza, por ejemplo, en la palabra ***pielo***nefritis (inflamación de la pelvis y parénquima renales).

piloflebitis: πυλη = puerta, φλεβος = vena, ιτις = inflamación. Indica la inflamación de la vena porta.

pinocitosis: πινω = beber, κυτος = célula. Proceso fisiológico de adquisición de sustancias por la célula sin alteraciones groseras de la superficie.

pio-: πυον = pus. Se utiliza en múltiples términos, como ***pio***tórax (acumulación de pus en el espacio pleural).

piro-: πυρ = fuego. Denota relación con el fuego o con el calor. Se utiliza en términos como ***piró***geno (sustancia capaz de producir fiebre) o ***piro***sis (ardor retroesternal, que traduce reflejo gastroesofágico).

pitiriasis: πιτυρον = salvado (cáscara del grano de los cereales). Se aplica a una micosis superficial (pitiriasis versicolor) que da a la piel un aspecto similar al salvado.

plat-: πλατυς = ancho. Término que denota anchura. Se emplea, por ejemplo, en el término ***plat***elminto (grupo de parásitos de forma aplanada).

pleura: πλευρα = costado. Membrana que rodea los pulmones y la caja torácica.

pod-: ποδος = pie. Se aplica, por ejemplo, al término ***pod***agra (dolor en el primer dedo del pie, habitualmente producido por una artritis gotosa).

polaquiuria: πολλακις = muchas, ουρον = orina. Síntoma caracterizado por la emisión de orina en escasa cantidad pero de forma frecuente.

poli-: πολυς = mucho. Prefijo que indica exceso. Se emplea en múltiples términos médicos como ***poli***citemia (aumento del número de eritrocitos), ***poli***dipsia (aumento de la sed), ***poli***fagia (aumento de la ingesta), ***poli***uria (aumento del volumen urinario).

poliomielitis: πολιος = gris, μυελος = médula, ιτις = inflamación. Inflamación de la sustancia gris de la médula espinal.

-poyesis: ποιησις = crear. Se emplea en múltiples términos médicos como hemo***poyesis*** (producción de células sanguíneas).

presbi-: πρεσβυς = anciano. Relacionado con la vejez. Se emplea en múltiples

términos como ***presbi***acusia (alteración de la audición propia de la vejez), ***presbi***cia (alteración de la visión propia de la vejez).

procto-: πρωκτος = ano. Relativo al ano y sus lesiones. Se aplica, por ejemplo, en el término ***procti***tis (inflamación anal).

prosop-: προσωπον = rostro. Relativo al rostro. Se utiliza, por ejemplo, en el término ***prosop***agnosia (incapacidad para el reconocimiento de rostros).

próstata: προ-στατης = que está delante. Órgano que rodea la porción proximal de la uretra masculina.

psamo-: ψαμμος = arena. Se emplea para definir concreciones presentes en algunos tejidos (cuerpos de ***psamo***ma) con un aspecto macroscópico de arena.

psitacosis: ψιττακος = papagayo. Enfermedad producida por *Chlamydophila*, cuyo reservorio son los pájaros.

psor-: θωρα = sarna. Por analogía con la sarna, se emplean en la denominación de lesiones cutáneas con diferentes mecanismos.

ptosis-: πτωσις = caída. Se emplea como sufijo en situaciones que indican descenso de la posición de un órgano. Como término aislado, habitualmente se refiere a la caída de los párpados por alteración de alguno de los dos sistemas elevadores.

Q

queloide: ωηκη = garra, ειδος = forma. Lesión cutánea de gran dureza con unas prolongaciones comparables a las patas del cangrejo.

queno-: χην = ganso. Se emplea, por ejemplo, en la denominación del ácido ***queno***desoxicólico (descubierto en la bilis del ganso).

queratocono: κερατος = cuerno, κωνος = cono. Deformidad cónica de la córnea.

querión: κηριον = alvéolo de panal de miel. Afectación pustulosa del cuero cabelludo, producida por hongos.

quiasma: χιασμα = entrecruzamiento. Se aplica, por ejemplo, al cruce de las fibras de los nervios ópticos.

quilo: χυλος = jugo. Se aplica al fluido presente en los conductos linfáticos intestinales y sus alteraciones. Se utiliza, por ejemplo, en los términos ***quilo***tórax (acumulación de linfa en la cavidad leural), ***quil***uria

(eliminación de linfa por la orina).

R

rabdo-: ραβδος = vara. Se aplica principalmente en la denominación del músculo estriado, por ejemplo ***rabdo***miólisis (destrucción del músculo estriado esquelético).

rágades: ραγαδος = hendiduras. Se aplica a la alteración de las comisuras labiales, principalmente en el contexto de una ferropenia.

raqui-: ραχις = espina dorsal. Referido a la columna vertebral y sus alteraciones. Se utiliza, por ejemplo, en la ***raqui***anestesia o anestesia inducida por la introducción de fármacos a través de la columna vertebral.

rino-: ρινος = nariz. Relativo a la nariz. Se utiliza, por ejemplo, en el término ***rino***rrea (aumento de la eliminación de material procedente de las fosas nasales).

-ritmia: ρυθμος = cadencia. Se utiliza en muchos términos médicos como a***rritmia*** (alteración del ritmo cardíaco).

-rroides: ρροιδος = fluir. Sufijo que indica flujo, corriente. Se aplica en varios términos como hemo***rroides*** (dilatación varicosa de los plexos venosos de la región rectal y anal).

S

salpingo: σαλπιγξ = trompa. Se aplica a dos estructuras con esa morfología (trompa de Eustaquio y trompa de Falopio) y a sus alteraciones.

sapro-: σαπρος = podrido. Se utiliza en algunos términos como ***sapro***fito (organismo que vive sobre la materia putrefacta).

sarampión: ξηρ-αμπελινος = hoja de vid seca. Infección por paramixovirus cuya lesión cutánea es similar a una hoja de vid seca.

sarco-: σαρκος = carne. Se aplica como prefijo o sufijo a múltiples términos como ***sarco***ma (neoplasia originada en el tejido conjuntivo).

sardónico: σαρδονικος = propio de Cerdeña, ya que en esta isla crecía una hierba que causaba en quien la comía contracciones de la cara similares a la risa. Se aplica a la contracción muscular mantenida en el tétanos.

sepsis: σηψις = putrefacción. En la actualidad se define como el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica secundario a la infección.

seudo-: ψευδο = falso. Denota apariencia engañosa y se emplea, por ejemplo, en la ***seudo***artrosis (falsa articulación establecida sobre una fractura ósea).

sial-: σιαλον = saliva. Relativo a esta secreción, a sus órganos productores y a sus alteraciones. Se utiliza, por ejemplo, en el término ***sialo***adenitis (inflamación de las glándulas salivales).

sider-: σιδηρος = hierro. Se emplea en el término hemo***sider***osis (acumulación de hierro en los tejidos).

sigmoid-: σιγμα = letra griega (Σ). Relativo al sigma (porción intestinal con una morfología similar a la letra sigma).

síncope: συγ-κοπη = corte. Pérdida brusca de conciencia, habitualmente por insuficiencia circulatoria aguda.

sinequia: συν-εχεια = continuidad. Adherencia entre estructuras, habitualmente por tejido conjuntivo.

sinovia: συν- ω(F)οω = con huevo. Relacionado con el líquido articular, cuya textura es similar a la de la clara de huevo.

siringo-: συριγγος = flauta. Se usa en algunos términos como ***siringo***mielia (formación de una cavidad tubular en el interior de la médula espinal).

T

tálamo: θαλαμος = lecho nupcial. Se emplea en la denominación de varias estructuras del diencéfalo.

talasemia: θαλασσα = mar, αιμα = sangre. Alteración de la síntesis de hemoglobina, especialmente frecuente en los países que bordean el mar (Mediterráneo).

taqui-: ταχυς = rápido. Empleado en múltiples términos médicos como ***taqui***cardia (aumento de la frecuencia cardíaca).

-taxis: -ταξις = ordenar. Sufijo utilizado en varios términos médicos como quimio***taxis*** (inducción de un movimiento ordenado).

telangiectasia: τηλε = lejos, αγγειον = vaso, εκταξις = dilatación. Denominación de la dilatación de vasos sanguíneos en territorios alejados del corazón.

ten-: τενων = tendón. Relativo a los tendones y sus alteraciones. Se aplica, por ejemplo, en la ***ten***dinitis (inflamación de los tendones).

tenia: ταινια = cinta. Se emplea en la denominación de estructuras musculares propias del colon o de un grupo de helmintos.

teratoma: τερατος = prodigio. Tumor en el que se encuentran diferentes tejidos del adulto.

tifl-: τυφλος = ciego. Se aplica a la ceguera (pérdida de visión) y a la estructura del intestino grueso, con un fondo ciego. Se utiliza, por ejemplo, en la ***tifl***itis (inflamación del ciego).

tilosis: πτιλωσις = cambio de plumas. Por analogía se aplica a la caída de las pestañas.

tiroides: θυρεο-ειδης = semejante a un escudo. Se aplica a la glándula y al cartílago localizados en la cara anterior del cuello.

trapecio: τρα-πεζα = mesa de cuatro patas. Se utiliza en la denominación de dos estructuras con forma de cuadrilátero irregular (músculo y hueso).

tráquea: τραχεια = áspera. Se emplea para denominar al conducto que conecta la laringe con los bronquios.

trematodo: τρηματωδης = agujereado. Se utiliza en la denominación de un grupo de helmintos.

trico-: τριχος = cabello. Relativo o similar al cabello. Se emplea, por ejemplo, en el término ***trico***rrexis (rotura del cabello).

tripanosoma: τρυπανον = taladro, σωμα = cuerpo. Género de protozoos con una morfología peculiar.

trombo-: θρομβος = coágulo. Prefijo relacionado con la formación o alteración de coágulos. Se emplea en múltiples términos como ***trombo***filia (tendencia excesiva a la coagulación).

U

uro-, ure-: ουρον = orina. Relacionado con la orina y las estructuras relacionadas. Se utiliza, por ejemplo, en los siguientes términos: ***uré***ter (conducto que conecta la pelvis renal con la vejiga) y ***ure***a o ácido ***úr***ico (sustancias presentes en la orina).

V

varicocele: κηλε = tumor, *varix-icis* (lat.) = vena. Dilatación del conducto

deferente.

X

xanto: ξανθος = amarillo. Se aplica a estructuras o fluidos de color amarillento. Se utiliza en algunos términos médicos como ***xant***elasma (acumulación de colesterol en el tejido celular de los párpados) o ***xant***ocromía (color amarillento de los líquidos).

xero-: ξηρος = seco. Se aplica, por ejemplo, en el término ***xero***sis (sequedad cutánea).

xifo-: ξιφος = espada. Se utiliza en el término ***xifo***ides (cartílago puntiagudo en el que termina el esternón).

Y

yatro: ιατρος = médico. Se aplica, por ejemplo, en el término ***yatro***genia (enfermedades inducidas por los propios médicos).

Z

zoster: ζωστηρ = ceñidor. Erupción cutánea que adopta una distribución metamérica, producida por el virus varicela zoster.

Instrucciones para el acceso en línea

Gracias por su compra. Este libro electrónico de Elsevier incluye el acceso a contenido online complementario. Por favor, haga clic aquí (o vaya a http://ebooks.elsevier.com) para solicitar un código de activación y siga las instrucciones de registro para acceder al contenido en línea.

Índice

Instrucciones para el acceso en línea 2285
Portada 2
Índice de capítulos 3
Página de créditos 22
Prefacio 24
Agradecimientos 26
Contenidos en www.studentconsult.es 27
Parte 1: Introducción 28
Capítulo 1: Conceptos generales 30
Aspectos históricos 31
Patología 34
Clínica 36
Aspectos básicos de la Patología General 39
Parte 2: Etiología y Patogenia General 45
Capítulo 2: Los agentes mecánicos como causa de enfermedad 47
Efectos nocivos de la gravedad 48
Patología de las modificaciones de la presión ambiental 50
Efectos patológicos de los ruidos 59
Efectos perjudiciales de las vibraciones 60
Cinetosis 61
Capítulo 3: El calor y el frío como agentes etiológicos 67
Recuerdo fisiológico de la termorregulación 69
Exploración de la temperatura corporal 72
Síndromes 73
Capítulo 4: Las radiaciones y la electricidad como causas de enfermedad 89
Efectos de las radiaciones 90
Efectos de la electricidad 99
Capítulo 5: Las sustancias químicas como causa de enfermedad 108
Concepto y tipos de tóxicos 109
Factores que influyen en la toxicidad de una sustancia 111
Mecanismos de lesión por tóxicos 122
Síndrome general del paciente intoxicado 126
Capítulo 6: Los agentes vivos como causa de enfermedad 132
Tipos de agentes biológicos 134

Mecanismos patogénicos de la infección y enfermedad infecciosa 135
Patogenia general de las enfermedades infecciosas 155
Fisiopatología y manifestaciones de las enfermedades infecciosas 157
Capítulo 7: Factores endógenos de la enfermedad (I) 164
Bases estructurales de la herencia 165
Bases funcionales de la herencia 178
Estructura y función del ADN mitocondrial 183
Exploración de los trastornos genéticos 184
Capítulo 8: Factores endógenos de la enfermedad (II) 196
Enfermedades genéticas 197
Enfermedades monogénicas 198
Enfermedades poligénicas 211
Cromosomopatías 212
Constitución 218
Capítulo 9: Lesión y muerte celular 225
Degeneración celular 226
Adaptación celular 228
Muerte celular 230
Capítulo 10: Formas de reacción inespecífica (I) 250
Inflamación 251
Reparación 268
Inmunidad innata frente a los virus 271
Capítulo 11: Formas de reacción inespecífica (II) 280
Citocinas proinflamatorias 281
Síndrome febril 285
Síndrome de respuesta sistémica a la agresión (estrés) 292
Reacción de fase aguda 297
Capítulo 12: Mecanismos inmunológicos de la enfermedad (I) 306
Recuerdo anatómico y fisiológico de la respuesta inmune 308
Exploración de la respuesta inmune 329
Capítulo 13: Mecanismos inmunológicos de la enfermedad (II) 338
Síndromes de inmunodeficiencia 339
Reacciones de hipersensibilidad 348
Capítulo 14: Mecanismos inmunológicos de la enfermedad (III) 363
Tolerancia a los antígenos propios 364
Autoinmunidad 373
Capítulo 15: Patología general de las neoplasias 386
Factores etiológicos 388

Mecanismos de oncogénesis 391
Características específicas de las células neoplásicas 404
Manifestaciones de las neoplasias 408
Síndrome de lisis tumoral 411
Capítulo 16: Envejecimiento. Aspectos fisiológicos y patológicos 417
Aspectos generales del envejecimiento 418
Cronología del envejecimiento 419
Factores responsables del envejecimiento 420
Consecuencias generales del envejecimiento 425
Consecuencias particulares del envejecimiento1 426
Índices de envejecimiento 434
Peculiaridades del enfermar en los ancianos 435
Parte 3: Fisiopatología y Patogenia General del Sistema Respiratorio 444
Capítulo 17: Recuerdo anatómico y fisiológico. Exploración funcional del aparato respiratorio. Fisiopatología de la ventilación 446
Recuerdo anatómico 447
Recuerdo fisiológico 451
Exploración funcional 455
Fisiopatología de la ventilación 462
Capítulo 18: Fisiopatología del control de la respiración. Disnea 475
Anatomía y fisiología del control de la respiración 476
Exploración 481
Alteraciones del control de la ventilación 482
Disnea 489
Capítulo 19: Insuficiencia respiratoria (I) 499
Recuerdo anatómico y fisiológico 500
Exploración 504
Insuficiencia respiratoria 507
Alteraciones difusas de la ventilación/perfusión 512
Hipoxemia sin insuficiencia respiratoria 514
Capítulo 20: Insuficiencia respiratoria (II) 520
Hipoxia 521
Cianosis 531
Hipercapnia 534
Capítulo 21: Semiología pulmonar básica y exploración del aparato respiratorio 541
Semiología básica respiratoria 542

Exploración del aparato respiratorio 552
Capítulo 22: Fisiopatología de la circulación pulmonar 564
Recuerdo anatómico y fisiológico 565
Exploración 568
Hipertensión pulmonar 569
Edema de pulmón 573
Congestión pulmonar pasiva 579
Embolismo pulmonar 580
Capítulo 23: Síndromes pulmonares principales. Fisiopatología de las funciones defensivas y metabólicas pulmonares 588
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica 589
Asma 596
Atelectasia 598
Condensación pulmonar 601
Afectación intersticial difusa 603
Fisiopatología de los mecanismos de defensa del aparato respiratorio 606
Fisiopatología de las funciones metabólicas del pulmón 608
Capítulo 24: Síndromes pleurales y mediastínicos 614
Fisiopatología de la pleura 615
Fisiopatología del mediastino 627
Parte 4: Fisiopatología y Patogenia General del Aparato Circulatorio 636
Capítulo 25: Recuerdo anatómico y fisiológico del corazón. Exploración funcional. Manifestaciones de la patología cardíaca 638
Recuerdo anatómico 639
Recuerdo fisiológico 641
Exploración funcional del corazón 651
Manifestaciones clínicas de la patología cardíaca 652
Capítulo 26: Exploración física y complementaria del corazón 661
Exploración física 662
Exploración radiológica 670
Electrocardiograma 672
Exploraciones especiales 683
Capítulo 27: Fisiopatología de las valvulopatías 690
Estudio general de las valvulopatías 691
Estudio especial de las valvulopatías 694
Capítulo 28: Fisiopatología de los trastornos de la frecuencia y el ritmo cardíacos 713

Recuerdo anatómico y fisiológico 714
Estudio general de las arritmias 717
Clasificación de las arritmias 723
Estudio especial de las arritmias 724
Capítulo 29: Fisiopatología del miocardio y del pericardio. Arteriosclerosis 742
Patogenia y fisiopatología del miocardio 743
Patogenia y fisiopatología del pericardio 748
Arteriosclerosis 755
Capítulo 30: Fisiopatología de la circulación coronaria 766
Recuerdo anatómico y fisiológico 767
Exploración 769
Insuficiencia coronaria 772
Síndromes de insuficiencia coronaria 778
Capítulo 31: Fisiopatología de la presión arterial 790
Recuerdo fisiológico 791
Exploración 797
Síndromes 798
Capítulo 32: Insuficiencia circulatoria (I) 814
Síncope 815
Shock 818
Capítulo 33: Insuficiencia circulatoria (II) 836
Mecanismos y causas 837
Mecanismos compensadores 840
Consecuencias y manifestaciones 849
Exploraciones complementarias 853
Capítulo 34: Fisiopatología de la circulación de las extremidades 859
Fisiopatología de la circulación arterial periférica 860
Fisiopatología de la circulación venosa periférica 868
Parte 5: Fisiopatología y Patogenia General del Aparato Digestivo 880
Capítulo 35: Recuerdo anatómico del tubo digestivo. Fisiopatología general de la motilidad digestiva. Estudio de las heces 882
Recuerdo anatómico del tubo digestivo 883
Motilidad del tubo digestivo 888
Examen de las heces 904
Capítulo 36: Estudio especial de los síntomas y los síndromes de la alteración de la motilidad del tubo digestivo 912
Disfagia 913

Vómito 917
Regurgitación 923
Estreñimiento 925
Síndrome de estenosis intestinal 930
Íleo 932
Capítulo 37: Fisiopatología de la secreción del tubo digestivo 941
Recuerdo fisiológico 942
Exploración 949
Fisiopatología de la secreción digestiva 951
Capítulo 38: Fisiopatología de la digestión y la absorción del tubo digestivo. Síndrome diarreico 964
Recuerdo fisiológico 965
Exploración 973
Trastornos de la digestión y la absorción 976
Síndrome diarreico 985
Capítulo 39: Fisiopatología de la circulación del tubo digestivo. Dolor de origen digestivo. Fisiopatología del gas intestinal. Halitosis 998
Fisiopatología de la circulación del tubo digestivo 999
Síndromes de afectación de la circulación del tubo digestivo 1004
Dolor originado en el aparato digestivo 1009
Fisiopatología de los gases intestinales 1014
Halitosis 1016
Capítulo 40: Recuerdo anatómico y fisiológico del hígado. Manifestaciones de la patología hepática. Exploración del hígado 1023
Recuerdo anatómico 1024
Recuerdo fisiológico 1028
Manifestaciones de la patología hepática 1036
Exploración física 1037
Exploración funcional 1038
Exploración complementaria 1045
Capítulo 41: Ictericia y colestasis 1052
Ictericia 1053
Colestasis 1063
Capítulo 42: Síndrome de insuficiencia hepatocelular 1074
Mecanismos y causas 1075
Fisiopatología general 1077
Consecuencias y manifestaciones 1081
Tipos evolutivos 1092
Capítulo 43: Síndrome de hipertensión portal. Fisiopatología del peritoneo 1098

Síndrome de hipertensión portal 1099
Fisiopatología del peritoneo 1110
Capítulo 44: Fisiopatología de la vía biliar extrahepática y del páncreas 1122
Fisiopatología de la vía biliar extrahepática 1123
Fisiopatología del páncreas exocrino 1132
Parte 6: Fisiopatología y Patogenia General del Riñón y las Vías Urinarias 1149
Capítulo 45: Recuerdo anatómico y fisiológico del riñón 1151
Recuerdo anatómico 1152
Recuerdo fisiológico 1156
Capítulo 46: Exploración del riñón. Estudio de la orina 1179
Exploración renal 1180
Examen de la orina 1186
Capítulo 47: Manifestaciones de la patología renal 1200
Alteraciones de la orina 1201
Manifestaciones generales de las nefropatías 1216
Capítulo 48: Síndromes de la patología renal (I) 1223
Síndrome glomerulonefrítico 1226
Síndrome nefrótico 1231
Síndromes de tubulopatía 1236
Síndrome de nefropatía intersticial 1242
Nefropatías vasculares 1245
Capítulo 49: Síndromes de la patología renal (II) 1251
Lesión renal aguda 1252
Enfermedad renal crónica 1259
Capítulo 50: Fisiopatología de las vías urinarias 1276
Recuerdo anatómico y fisiológico 1277
Exploración 1281
Patogenia general 1282
Parte 7: Fisiología y Patología General de la Sangre y de los Órganos Hematopoyéticos 1298
Capítulo 51: Fisiopatología general de la hematopoyesis. Exploración de la serie roja 1300
Recuerdo anatómico y fisiológico 1301
Exploración de la hematopoyesis y de la serie roja 1313
Síndromes de panmielopatía 1317
Capítulo 52: Fisiopatología de la serie roja. Síndrome anémico y síndrome policitémico 1330

Síndrome anémico 1331
Síndrome policitémico 1346
Capítulo 53: Fisiopatología general de los leucocitos. Síndrome leucémico 1356
Recuerdo estructural y funcional de los leucocitos 1357
Exploración 1366
Síndromes de alteración de la serie blanca 1369
Síndrome leucémico 1378
Capítulo 54: Fisiopatología de los linfocitos y de los órganos linfoides 1386
Recuerdo anatómico y fisiológico de los órganos linfoides 1387
Recuerdo fisiológico de la serie linfoide 1392
Exploración 1397
Síndromes 1400
Capítulo 55: Fisiopatología general de la hemostasia (I) 1413
Recuerdo fisiológico de la hemostasia 1414
Protección frente a la trombogénesis 1424
Exploración 1425
Capítulo 56: Fisiopatología general de la hemostasia (II) 1435
Síndrome de diátesis hemorrágica 1436
Síndrome de hipercoagulabilidad o trombofilia 1446
Síndrome de coagulación intravascular diseminada 1450
Parte 8: Fisiopatología y Patogenia General del Sistema Endocrino, del Crecimiento y de la Diferenciación del Sexo 1461
Capítulo 57: Fisiopatología general del sistema endocrino. Fisiopatología del bloque hipotálamo-hipófisis 1463
Aspectos generales del sistema endocrino 1464
Sistema hipotálamo-hipófisis 1471
Capítulo 58: Fisiopatología del tiroides 1491
Recuerdo anatómico 1492
Recuerdo fisiológico 1493
Exploración 1498
Síndromes 1501
Capítulo 59: Fisiopatología de las glándulas suprarrenales 1517
Corteza suprarrenal 1518
Médula suprarrenal 1537
Capítulo 60: Fisiopatología de las gónadas 1546
Testículo 1547
Ovario 1559
Capítulo 61: Fisiopatología de la diferenciación del sexo y del crecimiento 1575

Diferenciación del sexo 1576
Crecimiento 1585
Capítulo 62: Fisiopatología de la glándula paratiroides y del metabolismo del calcio, el fósforo y el magnesio 1597
Fisiopatología de la glándula paratiroides 1598
Fisiopatología del metabolismo del calcio 1607
Fisiopatología del metabolismo del fosfato 1616
Fisiopatología del metabolismo del magnesio 1620
Parte 9: Fisiopatología y Patogenia General del Metabolismo, la Nutrición y el Equilibrio Ácido-Base 1629
Capítulo 63: Fisiopatología del metabolismo de los glúcidos 1631
Recuerdo fisiológico 1632
Exploración 1641
Síndromes 1644
Capítulo 64: Fisiopatología del metabolismo de los lípidos 1662
Recuerdo fisiológico 1663
Exploración 1672
Síndromes 1676
Capítulo 65: Fisiopatología del metabolismo de las proteínas y de los aminoácidos. Amiloidosis 1688
Recuerdo fisiológico 1689
Exploración 1693
Síndromes 1696
Capítulo 66: Fisiopatología del metabolismo de los nucleótidos y de las porfirinas 1711
Fisiopatología del metabolismo de las purinas 1712
Fisiopatología del metabolismo de las pirimidinas 1721
Fisiopatología del metabolismo de las porfirinas 1722
Capítulo 67: Fisiopatología del metabolismo de los oligoelementos 1732
Metabolismo del hierro 1733
Metabolismo del cobre 1749
Metabolismo del cinc 1754
Metabolismo del yodo 1755
Metabolismo del flúor 1756
Metabolismo del selenio 1757
Capítulo 68: Fisiopatología del balance hidrosalino y del manejo del potasio 1762
Fisiopatología del balance hidrosalino 1763
Fisiopatología del potasio 1779

Capítulo 69: Fisiopatología del equilibrio ácido-base 1790
Recuerdo fisiológico 1791
Capítulo 70: Fisiopatología general de la nutrición 1815
Recuerdo fisiológico de la nutrición 1816
Exploración del estado nutricional 1824
Síndromes de alteración nutricional 1827
Recuerdo fisiológico de las vitaminas 1837
Exploración del metabolismo de las vitaminas 1838
Síndromes de alteración de las vitaminas 1839
Parte 10: Fisiopatología y Patogenia General del Sistema Nervioso 1849
Capítulo 71: Fisiopatología general del sistema nervioso central y de las funciones específicas de la corteza cerebral 1851
Fisiopatología general del encéfalo 1852
Fisiopatología general de la corteza cerebral 1867
Capítulo 72: Fisiopatología de la motilidad voluntaria 1884
Recuerdo anatómico y fisiológico general 1885
Fisiopatología de la motilidad voluntaria 1886
Fisiopatología del tono muscular 1892
Fisiopatología de los reflejos 1895
Síndromes de alteración de la motilidad voluntaria 1899
Capítulo 73: Fisiopatología de la sensibilidad y de los sistemas sensoriales. Estudio especial del dolor 1909
Fisiopatología de la sensibilidad general 1910
Estudio especial del dolor 1920
Fisiopatología de los sistemas sensoriales 1925
Capítulo 74: Fisiopatología del tronco del encéfalo, de la médula espinal y de los pares craneales 1938
Síndromes del tronco del encéfalo 1939
Síndromes medulares 1956
Capítulo 75: Fisiopatología del sistema nervioso periférico y del sistema nervioso vegetativo 1967
Fisiopatología del sistema nervioso periférico 1968
Fisiopatología del sistema nervioso vegetativo 1977
Capítulo 76: Fisiopatología de la coordinación motora, del equilibrio y de la marcha 1994
Recuerdo anatómico y fisiológico 1995
Exploración 2001
Síndromes 2004

Capítulo 77: Fisiopatología de los núcleos de la base del encéfalo 2016
Recuerdo anatómico 2017
Recuerdo fisiológico 2018
Exploración 2020
Síndromes 2021
Capítulo 78: Fisiopatología de la conciencia. Síndrome epiléptico 2038
Fisiopatología de la conciencia 2039
Síndrome epiléptico 2061
Capítulo 79: Fisiopatología de los elementos protectores y de la circulación del sistema nervioso central 2071
Fisiopatología del líquido cefalorraquídeo 2072
Fisiopatología del sistema meníngeo 2078
Fisiopatología de la circulación del sistema nervioso central 2081
Fisiopatología de la presión intracraneal 2090
Parte 11: Fisiopatología y Patogenia General del Aparato Locomotor 2103
Capítulo 80: Fisiopatología del músculo estriado esquelético 2105
Recuerdo anatómico y fisiológico 2106
Exploración 2111
Manifestaciones de las lesiones musculares 2114
Síndromes musculares 2117
Capítulo 81: Fisiopatología del tejido óseo 2130
Recuerdo anatómico 2131
Recuerdo fisiológico 2134
Exploración 2140
Síndromes 2143
Capítulo 82: Fisiopatología de las articulaciones 2161
Recuerdo anatómico y fisiológico 2162
Exploración 2167
Síndromes 2169
Exámenes complementarios 2184
Bibliografía general 2202
Autoevaluación con imágenes 2204
Glosario de helenismos médicos 2261